

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

# RENDICONTI

---

FRANCESCO ROBUSTELLI

## Azione della nicotina sul condizionamento di salvaguardia di ratti di un mese

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 40 (1966), n.3, p. 490–497.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<[http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1966\\_8\\_40\\_3\\_490\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1966_8_40_3_490_0)>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)*

*SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

**Psicofarmacologia.** — *Azione della nicotina sul condizionamento di salvaguardia di ratti di un mese* (\*). Nota di FRANCESCO ROBUSTELLI, presentata (\*\*) dal Socio D. BOVER.

SUMMARY. — The effects of nicotine on rate of acquisition of escape-avoidance conditioning by 30 day-old Wistar albino rats in a shuttle-box were investigated.

The performances of the untreated Ss were lower in young than in adult rats of the same strain. The enhancement of rate of avoidance conditioning by nicotine was proportionally much greater in the young Ss.

Nel quadro di un programma di ricerca sistematica sugli effetti della nicotina sul processo di apprendimento nel ratto, sono stati finora studiati, come variabili di questo processo, il tipo stesso di apprendimento, la sua motivazione, l'esperienza precedente degli animali usati e la loro costituzione genetica.

Sono stati, pertanto, presi in considerazione sei differenti tipi di apprendimento: condizionamento strumentale semplice di salvaguardia [4], condizionamento strumentale doppio (di tipo discriminativo) di salvaguardia [5], labirinto [19], discriminazione visiva simultanea [6], condizionamento operativo del tipo della gabbia di Skinner [12], metodo della *pole climbing response* [12]. La motivazione è stata esaminata in tre suoi aspetti: paura, fame e sete. È stato studiato l'effetto del farmaco sia su comportamenti già acquisiti sia durante la fase della loro acquisizione. Infine, sono stati usati campioni di animali presi da popolazioni eterogenee e da ceppi selezionati in base a caratteristiche comportamentali [2].

Scopo di questa Nota è riferire i risultati di un esperimento in cui la variabile presa in considerazione è costituita dall'età degli animali. Più precisamente, si è voluto studiare se l'azione facilitante della nicotina sull'acquisizione della reazione condizionata di salvaguardia, già dimostrata nel caso di ratti adulti [4], possa confermarsi anche nel caso di ratti sottoposti alle prove di condizionamento all'età di 30 giorni.

#### MATERIALE E PROCEDIMENTO SPERIMENTALE.

Date le piccole dimensioni dei ratti all'età di 30 giorni, è stata usata una apparecchiatura recentemente messa a punto per il condizionamento di salvaguardia del topo [20]. Detta apparecchiatura, interamente automatica, per-

(\*) Istituto di Farmacologia dell'Università di Sassari. Lavoro eseguito con il contributo della Education and Research Foundation of the American Medical Association, Committee for Research on Tobacco and Health.

(\*\*) Nella seduta del 12 marzo 1966.

mette sia la programmazione di tutto il ciclo di condizionamento in una *shuttle-box* sia la registrazione delle risposte condizionate, incondizionate e non motivate date dall'animale durante il ciclo stesso.

La *shuttle-box* è lunga 400 mm, larga 100 mm, alta 200 mm, ed è divisa in due metà uguali da un tramezzo centrale che ha un'apertura quadrata di 30 mm di lato al livello del pavimento. Questo è costituito da sbarrette di acciaio inossidabile di 1,5 mm di diametro, distanti 7 mm l'una dall'altra. Sul coperchio si trovano due lampadine da 220 V-10 W, una da ciascun lato, che illuminano alternativamente, per la durata di 30 secondi, le due rispettive metà della *shuttle-box*. L'arrivo della luce precede di 5 secondi l'elettrizzazione della metà corrispondente del pavimento. A questo scopo è stata utilizzata una d.d.p. di 70 V con una resistenza in serie di 70 K $\Omega$ . È stato anche usato uno scambiatore per impedire che l'animale si sottragga alla corrente, poggiando su due sbarrette dello stesso segno. Per evitare la corrente elettrica, l'animale deve ogni volta fuggire, entro 5 secondi dall'arrivo della luce, attraverso la porta del tramezzo, nell'altra metà (buia) della *shuttle-box*.

Il programmatore e il dispositivo di registrazione sono stati accuratamente descritti altrove [11].

Ogni animale è stato sottoposto a 3 consecutive sedute quotidiane di condizionamento, costituite ciascuna da 50 prove con un intervallo fisso di 30 secondi fra una prova e l'altra.

L'esperimento è stato eseguito col metodo della *split-litter*, utilizzando 5 portate di ratti Wistar albini. Da ciascuna portata sono stati estratti a caso due maschi e due femmine, assegnati a loro volta a caso uno al gruppo di controllo e uno al gruppo trattato con nicotina, in modo da poter adottare lo schema di un esperimento fattoriale  $2 \times 2$  con blocchi randomizzati. Ogni blocco è costituito dai quattro rappresentanti di una portata. Un fattore è il sesso, l'altro fattore è il trattamento farmacologico.

Tutti gli animali hanno cominciato le prove di condizionamento all'età di 30 giorni. Il peso medio dei maschi era 55,6 grammi, quello delle femmine 48,0 grammi.

La nicotina è stata iniettata per via sottocutanea alla dose di 0,2 mg/Kg. Agli animali di controllo è stato iniettato lo stesso volume di acqua distillata, per la stessa via. Dopo l'iniezione, ogni ratto ha atteso per 15 minuti nella *shuttle-box*, prima di iniziare le prove di condizionamento.

## RISULTATI.

I risultati sono riportati nella Tabella I, in cui sono indicate le percentuali medie delle risposte condizionate date nelle tre sedute di condizionamento, considerate sia singolarmente che nel loro totale.

Nella fig. 1 sono rappresentate le curve di condizionamento dei 4 gruppi. Si possono chiaramente rilevare, da un lato le basse prestazioni fornite dai due gruppi di controllo (che, nella terza seduta, hanno dato appena il 35,6 %

e il 37,2 % del massimo teoricamente possibile di risposte condizionate totali), dall'altro la grande differenza fra i due gruppi di controllo e i due gruppi trattati con nicotina (questi ultimi hanno raggiunto nell'ultima seduta, rispettivamente l'83,0 % e il 69,2 % delle risposte condizionate).

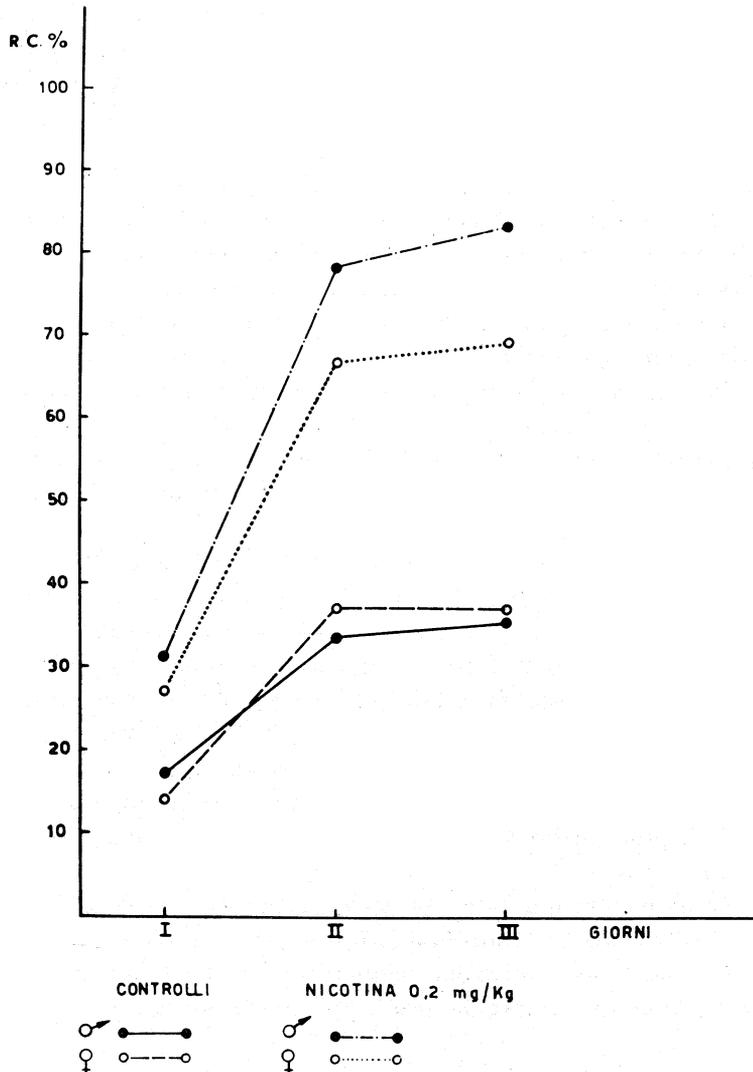


Fig. 1. - Curve di condizionamento dei quattro gruppi.

Come test di significatività statistica delle differenze fra medie dei vari gruppi è stata usata l'analisi della varianza nella forma specifica per l'esperimento fattoriale [10]. È stato inoltre usato il test di Bartlett per il controllo dell'omogeneità della varianza [10]. I punteggi sono stati ottenuti sommando tutte le risposte condizionate date dai singoli animali nelle tre sedute. I dati

relativi sono riassunti nella Tabella II. L'effetto del trattamento farmacologico risulta significativo ( $p < 0,05$ ). Non risultano significativi l'effetto del sesso e l'interazione fra sesso e trattamento farmacologico.

TABELLA I.

*Percentuale media delle risposte condizionate date nelle tre sedute di condizionamento, considerate sia singolarmente che nel loro insieme.*

	Percentuale media di risposte condizionate date nelle sedute			
	I	II	III	I + II + III
Controlli - maschi . . . . .	17,2	33,6	35,6	28,8
femmine . . . . .	14,0	37,2	37,2	29,5
Nicotina - maschi . . . . .	30,8	78,0	83,2	64,0
femmine . . . . .	27,2	66,4	69,2	54,3

TABELLA II.

*Analisi della varianza.*

Origine della variazione	Somma dei quadrati (devianza)	Gradi di libertà	Quadrato medio (varianza)	F	$p$
Fattore A (sesso) . . . . .	231,2	1	231,2		
Fattore B (trattamento farmacologico) . . . . .	10.125,0	1	10.125,0	7,00	$< 0,05$
A $\times$ B . . . . .	304,2	1	304,2		
Blocchi . . . . .	6.689,7	4	1.672,4		
Errore . . . . .	17.350,1	12	1.445,8		
Totale . . . . .	27.837,2	19			

I dati sono stati ulteriormente elaborati in termini di numero di prove necessarie ad ogni animale per arrivare ad un determinato « criterio », consistente in un certo numero di risposte condizionate consecutive date in prove in cui non si siano verificate risposte non motivate. La fig. 2 mostra (2 A) la percentuale di animali che hanno raggiunto una serie di quattro criteri di

crescente difficoltà e (2 B) il numero medio di prove necessarie per raggiungere i criteri stessi. In questo secondo caso è stato assegnato il punteggio 150 agli animali che non hanno mai raggiunto il criterio preso in considerazione. Non avendo la precedente analisi statistica dimostrato alcuna differenza fra i due

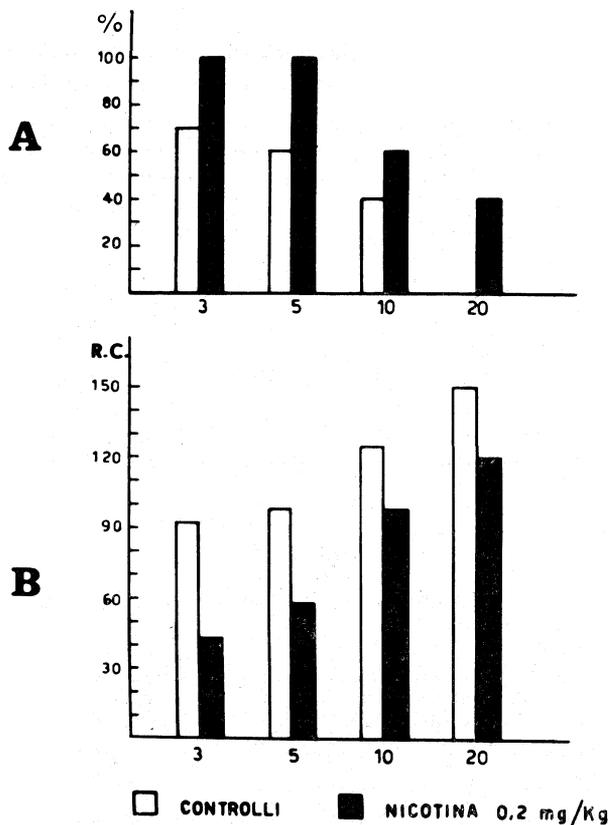


Fig. 2.

A) Percentuale di animali che hanno raggiunto una serie di quattro criteri di crescente difficoltà.

B) Numero medio di prove necessarie per raggiungere i criteri stessi.

I criteri scelti sono i seguenti: 3 - 5 - 10 - 20 risposte condizionate consecutive date in prove in cui non si siano verificate risposte non motivate.

sessi, maschi e femmine sono stati fusi insieme nell'ambito di ciascuno dei due gruppi sperimentali. La figura dimostra chiaramente che in tutti i casi le prestazioni del gruppo trattato con nicotina sono superiori a quelle del gruppo di controllo.

#### DISCUSSIONE.

Un notevole numero di ricerche è stato dedicato allo studio dell'apprendimento in rapporto all'età [1, 7, 8, 9, 13, 14, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24]. Quantunque i risultati non siano sempre concordi, essi suggeriscono che, in generale,

per animali in età infantile o comunque « pre-adulta » il processo dell'apprendimento risulta più difficile. In particolare, Denenberg e Kline [8] hanno trovato che l'acquisizione di una reazione condizionata di *avoidance* risulta più lenta in ratti di 30 giorni rispetto a ratti di 60 giorni. Doty e Doty [9], inoltre, sempre a proposito dell'acquisizione di una reazione condizionata di *avoidance*, hanno messo in evidenza che pur non essendoci alcuna differenza fra le varie età con una sola prova al giorno e in assenza di trattamento farmacologico, l'effetto sia di intervalli di mezz'ora e di un'ora fra le prove che di un'iniezione di clorpromazina eseguita mezz'ora, un'ora o due ore dopo la prova singola risulta differente a seconda dell'età dei soggetti. In entrambi i casi, i ratti di 30 giorni danno le prestazioni più basse.

Questo duplice ordine di fattori, la possibilità cioè che per animali non adulti risultino più difficili certi tipi di apprendimento in modo che essi offrono alla sperimentazione farmacologica prestazioni « di base » più basse e quindi più adatte a mettere in evidenza gli eventuali effetti facilitanti di certe sostanze [3], e l'altra possibilità, di un'interazione fra età e trattamento farmacologico tale da suggerire una maggiore sensibilità negli animali giovani, dà un'idea dell'importanza che può assumere un esame sistematico dell'azione dei farmaci su animali in età « pre-adulta » nel quadro di uno studio farmacologico dell'apprendimento tendente ad utilizzare tutte le possibili variabili di questo processo al fine di ottenere un insieme di indicazioni più valide e precise.

Nel nostro caso, i risultati ottenuti mostrano, nel campione di ratti usati, da un lato una scarsa capacità di condizionamento, particolarmente accentuata dal fatto che non si mette in evidenza alcun progresso fra la seconda e la terza seduta, dall'altro un'azione facilitante davvero notevole da parte della nicotina che porta gli animali con essa trattati a livelli finali di prestazione che sono fra i più alti raggiunti nel corso dei vari esperimenti finora eseguiti. Se, difatti, ci riferiamo ai risultati di otto esperimenti finora condotti sull'azione della nicotina sul condizionamento del ratto adulto nella *shuttle-box*, pubblicati in una precedente rassegna generale [3], notiamo come la facilitazione ottenuta con la nicotina sui ratti di trenta giorni sia in media superiore a quella ottenuta sui ratti adulti. I dati sono riassunti nella Tabella III.

TABELLA III.

	Percentuale media delle risposte condizionate (*)		Variazione dovuta alla nicotina %
	controlli	nicotina 0,2 mg/Kg	
Ratti adulti . . . . .	33 (N = 96)	42 (N = 96)	+ 25
Ratti di 30 giorni . . . . .	29 (N = 10)	59 (N = 10)	+ 103

(\*) Durante tre sedute quotidiane consecutive di 50 prove.

Questi confronti, pur con le dovute riserve a causa di alcune differenze fra i programmi di condizionamento adottati, suggeriscono una particolare sensibilità nei riguardi dell'azione della nicotina da parte di ratti di trenta giorni e portano perciò a considerare i nostri risultati in accordo con quelli di Linuchev e Michelson [15], i quali hanno ottenuto, nell'apprendimento di un labirinto, un'azione differente della nicotina su ratti di diversa età, con facilitazione limitata ai soli ratti non adulti.

## BIBLIOGRAFIA.

- [1] BIEL W. C., *Early age differences in maze performance in the albino rat*, « J. Genet. Psychol. », 56, 439-453 (1940).
- [2] BIGNAMI G., ROBUSTELLI F., JANKU I. e BOVET D., *Action de l'amphétamine et de quelques agents psychotropes sur l'acquisition d'un conditionnement de fuite et d'évitement chez des rats sélectionnés en fonction du niveau particulièrement bas de leurs performances*, « C. R. Acad. Sc. Paris », 260, 4273-4278 (1965).
- [3] BOVET D., *Action of nicotine on conditioned behaviour in naive and pretrained rats*. In: *Tobacco alkaloids and related compounds*, Pergamon Press, 125-136 (1965).
- [4] BOVET D., BIGNAMI G. e ROBUSTELLI F., *Action de la nicotine sur le conditionnement à la réaction d'évitement chez le Rat*, « C. R. Acad. Sc. », 256, 778-780 (1963).
- [5] BOVET D., ROBUSTELLI F. e BIGNAMI G., *Étude du conditionnement inhibiteur chez le Rat. Action de l'amphétamine, de la chlorpromazine et des agents cholinergiques*, « C. R. Acad. Sc. Paris », 260, 4641-4645 (1965).
- [6] BOVET-NITTI F., *Action of nicotine on conditioned behaviour in naive and pretrained rats*. - II. *Complex forms of acquired behaviour*. In: *Tobacco alkaloids and related compounds*, Pergamon Press, 137-143 (1965).
- [7] CAMPBELL B. A. e CAMPBELL E. H., *Retention and extinction of learned fear in infant and adult rats*, « J. comp. physiol. Psychol. », 55, 1-8 (1962).
- [8] DENENBERG V. H. e KLINE N. J., *The relationship between age and avoidance learning in the hooded rat*, « J. comp. physiol. Psychol. », 51, 488-491 (1958).
- [9] DOTY B. A. e DOTY L. A., *Effect of age and chlorpromazine on memory consolidation*, « J. comp. physiol. Psychol. », 57, 331-334 (1964).
- [10] EDWARDS A. L., *Experimental design in psychological research*. New York, Holt Rinehart and Winston, 1960.
- [11] FRANK M., BOVET D. e GATTI G. L., *An automatic device for the study of conditioned escape reactions in the rat*. - II. *Characteristic of the programmer and of the modified Warner cage for studying the barrier crossing response*, « Sci. Repts. Ist. Super. Sanità », 1, 139-152 (1961).
- [12] GATTI G. L., ROBUSTELLI F. e BUCCI L., *L'azione facilitante della nicotina sull'apprendimento di comportamenti condizionati negli animali di laboratorio e le possibili deduzioni applicabili alla clinica*, « Cl. Terap. », 34, 388-398 (1965).
- [13] HUBBERT H. B., *The effect of age on habit formation in the albino rat*, « Behav. Monog. », 2, 55 (1915).
- [14] KIRBY R. H., *Acquisition, extinction, and retention of an avoidance response in rats as a function of age*, « J. comp. physiol. Psychol. », 56, 158-162 (1963).
- [15] LINUCHEV M. N. e MICHELSON M. J., *The action of nicotine on the rate of elaboration of food motor conditioned reflexes in rats of different ages*, « Activitas nervosa superior », 7, 25-30 (1965).
- [16] LIU S. Y., *The relation of age to the learning ability of the white rat*, « J. Comp. Psychol. » 8, 75-85 (1928).

- 
- [17] MAIER N. R. F., *Age and intelligence in rats*, « J. Comp. Psychol. », 13, 1-6 (1932).
- [18] MASON W. A. e HARLOW H. F., *The effects of age and previous training on patterned-strings performance of rhesus monkeys*, « J. comp. physiol. Psychol. », 54, 704-709 (1961).
- [19] ROBUSTELLI F., *Azione della nicotina sull'apprendimento del ratto nel labirinto*, « Lincei, Rend. Sc. fis. mat. e nat. », 36, 703-709 (1963).
- [20] ROBUSTELLI F., *Acquisizione della reazione condizionata di salvaguardia nel topo*, « Lincei, Rend. Sc. fis. mat. e nat. », 38, 565-572 (1965).
- [21] STONE C. P., *The age factor in animal learning*. - I. *Rats in the problem box and maze*, « Genet. Psychol. Monog. », 5, 1 (1929).
- [22] STONE C. P., *The age factor in animal learning*. - II. *Rats on a multiple light discrimination box*, « Genet. Psychol. Monog. », 6, 2 (1929).
- [23] TRYON R. C., *Studies in individual differences in maze ability*. - II. *The determination of individual differences by age, weight, sex and pigmentation*, « J. Comp. Psychol. », 12, 1-22 (1931).
- [24] YERKES R. M., *Modifiability of behavior in its relations to the age and sex of the dancing mouse*, « J. comp. Neur. and Psychol. », 19, 237-271 (1909).