
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

DANIELE BOVET, ALBERTO OLIVERIO

Effetto dell'elettroshock sulla consolidazione dell'apprendimento nelle prove di condizionamento nel topo

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 41 (1966), n.1-2, p. 18-24.*
Accademia Nazionale dei Lincei

<http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1966_8_41_1-2_18_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/>

Psicofisiologia. — *Effetto dell'elettroshock sulla consolidazione dell'apprendimento nelle prove di condizionamento nel topo* (*). Nota di DANIELE BOVET e ALBERTO OLIVERIO, presentata (**) dal Socio D. BOVET.

SUMMARY. — Post-trial administration of an electric shock impaired the avoidance learning of inbred (DBA2J) mice trained in a shuttle box task.

Learning was affected only when the treatment was given within a few minutes after training and when short daily training sessions (50 trials in 25 min.) were used. The results are discussed on the basis of the existence of a consolidation mechanism involved in memory storage.

Dopo l'introduzione in clinica psichiatrica per merito di Cerletti [5, 6] dell'elettroshock nel 1938 sono state segnalate turbe transitorie ma caratteristiche della memoria.

Nel colpire dal 50 al 75% dei malati, l'amnesia consecutiva ad elettroshock presenta prevalentemente un carattere parziale e frammentario, le forme retrogradi e antero-retrogradi apparendo le più numerose [9, 18].

In seguito ai primi studi sistematici di Zubin e Barrera [27] alcuni esperimenti di controllo effettuati con il metodo dei « test » hanno rivelato un'interferenza dell'elettroshock sulla memoria immediata nell'uomo [11, 17, 26].

Da un punto di vista strettamente clinico e terapeutico, due interpretazioni sono state proposte per l'amnesia consecutiva alla terapia da shock.

Secondo alcuni Autori il fatto che l'amnesia si riferiva in un gran numero di casi principalmente allo stato anormale che giustificava il trattamento, stava ad indicare che l'alterazione della memoria doveva essere considerata come il corollario necessario e come la condizione stessa di un esito favorevole della terapia.

Il concetto più prudente che domina oggi è che le turbe della memoria non rappresenterebbero invece che un effetto collaterale e perfino trascurabile. Le ricerche di Otteson [20] avrebbero in particolare dimostrato che un aumento dell'intensità nella scarica elettrica avrebbe come conseguenza un aggravamento delle turbe della memoria mentre l'effetto terapeutico restava lo stesso.

A parte il loro interesse clinico le osservazioni che riguardano l'oblio degli avvenimenti immediatamente precedenti allo shock, hanno avuto il

(*) Lavoro eseguito nell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Sassari con contributi del Consiglio Nazionale delle Ricerche e nel Department of Pharmacology, School of Medicine dell'University of California (UCLA) a Los Angeles con un USPHS General Research Grant.

(**) Nella seduta del 22 giugno 1966.

merito di aprire un campo nuovo e estremamente fecondo alla ricerca sperimentale.

Si deve a Duncan [10] la prima esperienza che dimostra come un solo shock dato a un ratto nel periodo che segue immediatamente l'apprendimento, esercita un effetto negativo sulla memoria di una risposta condizionata di evitamento ma che lo stesso shock resta senza effetto quando si lascia passare un intervallo di un'ora.

In forme diverse l'esperienza di Duncan è stata ripresa su diverse specie animali: l'hamster [12], il topino [7] e con altre forme di condizionamento quali la discriminazione visiva [23], la formazione di risposte emozionali condizionate [26], il condizionamento di ricompensa in una gabbia di Skinner [14] e l'apprendimento del labirinto [12].

L'amnesia retrograda provocata da elettroshock è stata generalmente interpretata sulla base di un'ipotesi relativa alla consolidazione della memoria da Hudspeth, McGaugh, Thomson [15] e King [16].

Coons e Miller [2] e Adams e Lewis [1] sotto una forma un po' diversa hanno criticato il concetto dell'effetto *distruttivo* dello shock su un meccanismo di consolidazione e hanno insistito sull'importanza che andava attribuita al conflitto risultante dalla paura dello shock stesso e dall'interferenza probabile fra l'apprendimento iniziale e un condizionamento da elettroshock.

Scopo delle nostre ricerche è stato quello di riunire nuovi dati suscettibili di chiarire il possibile meccanismo dell'amnesia provocata da elettroshock ed inoltre paragonare l'amnesia provocata da elettroshock agli effetti di alcuni farmaci la cui azione facilitante o inibitrice dell'apprendimento è stata recentemente messa in luce [4].

Contrariamente alla maggior parte degli Autori che ci hanno preceduto e le cui esperienze portavano sul criterio dell'apprendimento consecutivo a un'unica prova (*one trial learning*, Pearlman, Sharpless e Jarvik [21]), abbiamo studiato e registrato le reazioni di animali sottoposti a prove quotidiane costituite da 50 e più cicli di condizionamento ripetuti a 24 ore d'intervallo secondo uno schema descritto precedentemente [3].

D'altra parte, mettendo a profitto l'uniformità relativa del comportamento di animali provenienti da un ceppo geneticamente puro ed inoltre le caratteristiche genetiche peculiari di alcuni ceppi *inbred*, abbiamo in definitiva prescelto i topini del ceppo DBA le cui prestazioni si sono rivelate particolarmente favorevoli allo scopo della nostra ricerca.

METODO.

La tecnica adoperata comporta l'impiego di una gabbia bipartita di Warner (shuttle box) collegata a un dispositivo di programmazione e di registrazione della reazione di fuga e di evitamento (Bovet, Gatti, Pecori Giraldi e Frank [4]).

L'apparecchio costruito per lo studio del condizionamento nel topo è costituito da una gabbia rettangolare in plexiglas bianco (40×10×20 cm)

divisa in due scompartimenti comunicanti attraverso una piccola apertura (3×3 cm). Il fondo è formato da una griglia di sbarre d'acciaio inossidabile distanziate di 0,4 cm.

Ognuno dei due compartimenti si trova alternativamente illuminato da una lampadina di 10 W per una durata di 30 secondi. L'accendersi della luce (stimolo condizionato) precede di 5 secondi lo shock (stimolo incondizionato) costituito dal passaggio di corrente nella griglia (1,5 mA) (Robustelli [22]).

Le sedute quotidiane constano di una serie di 50 a 100 prove di condizionamento, ogni prova essendo realizzata contemporaneamente in 8 gabbie su un gruppo di 8 animali.

L'elettroshock (ECS) è stato applicato a mezzo di elettrodi applicati sulle palpebre con una corrente di 15 mA per una durata di 0,1 secondi. La respirazione artificiale veniva praticata immediatamente dopo lo shock a mezzo di una canula direttamente applicata sul muso fino al riapparire dei movimenti respiratori.

Sono stati adoperati 56 topi DBA/2J, maschi di 20 a 25 grammi e provenienti dai laboratori Jackson.

RISULTATI.

In una prima serie di esperimenti (Tabella I, A), 3 gruppi di 8 animali sono stati sottoposti, a 24 ore di intervallo, a 5 sedute successive costituite ognuna da una serie di 50 prove di condizionamento per una durata complessiva di 25 minuti.

Alla fine di ogni seduta, agli animali del gruppo di controllo venivano applicati gli elettrodi senza scarica di corrente mentre ad un secondo gruppo era dato l'elettroshock nei 2 minuti successivi alla fine dell'addestramento, e ad un terzo gruppo invece dopo un tempo di latenza di 15 minuti.

I risultati mettono in evidenza una differenza significativa fra le prestazioni del gruppo degli animali controllo e quello degli animali trattati con ECS immediatamente dopo la prova quotidiana di condizionamento per quanto riguarda la percentuale delle risposte condizionate nel corso dell'intero esperimento (Tabella I, A).

Considerando il risultato delle singole sedute e all'interno di ogni seduta le curve che illustrano l'andamento del condizionamento durante i 5 periodi di 10 prove che costituiscono l'allenamento quotidiano (fig. 1) appare che esse rivestano egualmente un aspetto del tutto diverso nei 2 gruppi di animali di controllo e di animali sottoposti ad elettroshock.

Non sono invece significative le differenze osservate fra le prestazioni degli animali di controllo e i risultati degli animali sottoposti ad elettroshock 15 minuti dopo la fine della seduta quotidiana.

In una seconda serie di esperimenti (Tabella I, B) due gruppi di animali sono stati allenati nelle condizioni sperimentali precedentemente descritte in sedute di 100 prove ciascuna per la durata di 50 minuti.

TABELLA I.

*Percentuale delle risposte condizionate nel corso di 5 sedute quotidiane (I a V)
in gruppi di animali controllo o trattati con elettroshock (ECS).*

	GIORNI					
	I	II	III	IV	V	Media I-V
A) Esperimento con 5 sedute di 50 prove (25 minuti)						
Controlli	2,6	15,0	30,8	47,9	60,3	$31,3 \pm 3,1$
ECS 2 minuti dopo le prove.	2,8	3,2	10,8	26,5	40,2	$17,7 \pm 1,8 (*)$
ECS 15 minuti dopo le prove.	2,9	11,1	24,9	46,7	63,3	$29,7 \pm 3,9 (**)$
B) Esperimento con 5 sedute di 100 prove (50 minuti)						
Controlli	4,5	22,7	45,8	57,7	70,0	$40,1 \pm 3,0$
ECS 2 minuti dopo le prove.	4,9	21,9	46,1	54,8	72,1	$39,9 \pm 2,1 (***)$

(*) fra controlli e ECS 2 minuti $p < 0,01$.

(**) fra controlli e ECS 15 minuti $p > 0,05$.

(***) fra controlli e ECS 2 minuti $p > 0,05$.

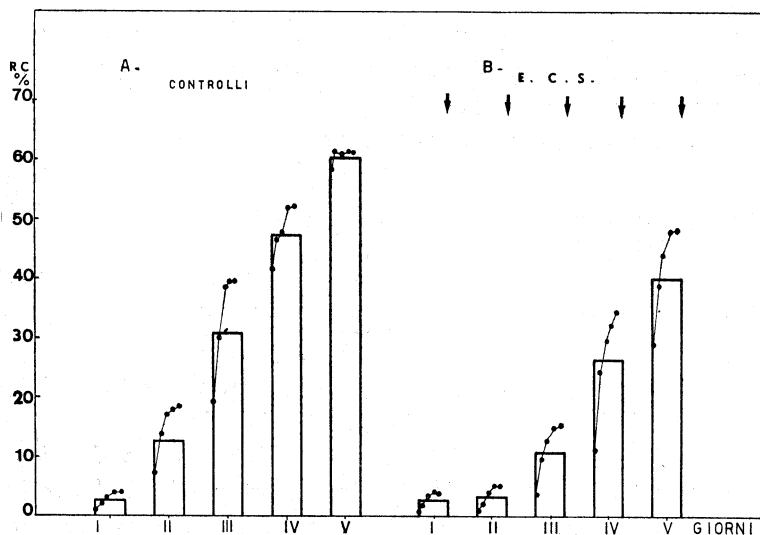


Fig. 1. - Effetto inibitore dell'elettroshock sulla consolidazione dell'apprendimento nel corso di una serie di prove di condizionamento di evitamento nel topo. (DBA/2J).

Le colonne corrispondono alla percentuale delle risposte condizionate nel corso di 5 sedute quotidiane, ciascuna delle quali comporta 50 prove di condizionamento a 0,5 minuti di intervallo. Le curve indicano la percentuale delle risposte condizionate per ogni gruppo di 10 prove che costituiscono le sedute.

A) prestazioni medie di otto animali «naïves» di controlli; B) media delle prestazioni in 8 animali sottoposti a un elettroshock durante i due minuti che seguono immediatamente la fine delle sedute giornaliere.

In tal caso quando l'elettroshock viene dato nei 2 minuti che seguono la fine del periodo di addestramento non si osservano variazioni (Tabella I, B).

L'analisi delle varianze indica che le prestazioni nel gruppo dei controlli sono superiori (per le cinque sedute) a quelle dei trattati ($F_{27,2}$, $p < 0,01$) nel primo gruppo di esperimenti (50 prove). La differenza non è significativa fra controlli e trattati con elettroshock quindici minuti dopo l'allenamento con 50 prove né fra controlli e trattati con elettroshock 2 minuti dopo l'allenamento con 100 prove.

DISCUSSIONE.

I risultati ottenuti confermano l'esistenza di un'amnesia retrograda consecutiva alla somministrazione di uno shock convulsivo quale è stata descritta da Duncan [10] e la possibilità lumeggiata da Chevalier [7] di estendere al topino le conclusioni alle quali si era inizialmente pervenuti per il ratto.

Come nelle esperienze degli Autori che ci hanno preceduto (Duncan [10], Thompson e Dean [23]; Thompson, McGaugh e Smith [24]) è evidente che l'amnesia è strettamente in rapporto con la durata dell'intervallo trascorso fra l'esperienza di condizionamento e il momento in cui viene dato l'elettroshock. Infatti l'elettroshock non influisce minimamente sulle prestazioni dei topini allorché viene applicato 15 minuti dopo la fine di una seduta composta di 50 cicli di condizionamento per una durata di 25 minuti. Né sembra nemmeno aver effetto sulle prestazioni dei topini quando viene applicato immediatamente dopo la fine di sessioni composte di 100 cicli di condizionamento effettuati in 50 minuti.

Il periodo critico durante il quale si manifesta l'azione « distruttiva » dello shock sembra perciò situarsi al di là di 25 minuti e prima dei 40 che seguono l'inizio dell'apprendimento.

In quanto alla durata del periodo critico ($25 \text{ m} < t < 40 \text{ m}$) essa corrisponde in modo soddisfacente ai dati riportati per il ratto da Weissman [25] ($20 \text{ m} < t < 40 \text{ m}$) e King [16] ($15 \text{ m} < t < 60 \text{ m}$) ma appare inferiore a quella indicata da Heriot [14].

Dalle nostre esperienze risulta che una volta iniziato il condizionamento, la consolidazione si installa sia nel gruppo degli animali lasciati a riposo (25 minuti di condizionamento + 15 minuti di riposo precedente l'elettroshock) che nel gruppo sottoposto a un apprendimento prolungato e ininterrotto (50 minuti di condizionamento seguito subito dall'elettroshock).

Nelle condizioni sperimentali descritte, l'abbassamento del livello delle prestazioni osservato nel gruppo degli animali sottoposti ad elettroshock non si accompagna di alcuna reazione emotiva particolare. Non sono stati registrati né un aumento delle reazioni addizionali (*intertrial responses*) che potrebbe essere interpretato come un segno di ansia né reazioni di immobilità (*freezing*) che potrebbero stare ad indicare una reazione di paura.

L'ipotesi di Coons e Miller [8] non sembra in queste condizioni suscettibile di spiegare il mutamento di comportamento provocato dall'elettroshock.

Anche il fatto che l'azione « disruptiva » dell'elettroshock non si accumula nel corso delle prove successive non è favorevole all'interpretazione data da Adams [1] e basata sull'interferenza fra elettroshock e stimoli incondizionati nocioceptivi.

Il metodo di ricerca utilizzato in queste prove permette di distinguere nettamente fra gli effetti che l'elettroshock esercita sull'apprendimento vero e proprio (memoria breve) e sul consolidamento di tale apprendimento nell'intervallo che intercorre fra due sessioni successive (memoria durevole). Noi stessi in un precedente lavoro [3] abbiamo riportato che topini del ceppo DBA presentavano una memoria durevole particolarmente marcata.

Se esaminiamo non più la percentuale globale delle risposte condizionate nel corso di prove quotidiane successive ma le curve corrispondenti ai progressi delle prestazioni nel corso di ciascuna sessione, appare chiaramente che le differenze essenziali fra le curve degli animali controllo e quelli sottoposti ad elettroshock si riferiscono allo scarto: 1° del livello raggiunto nelle prestazioni al termine e 2° del livello delle prestazioni fornite all'inizio della sessione successiva.

Mentre infatti le prestazioni degli animali del gruppo di controllo migliorano durante l'intervallo che separa due sedute successive, le prestazioni degli animali trattati con elettroshock regrediscono costantemente nello stesso lasso di tempo.

Tenuto conto del livello iniziale delle prestazioni, nel corso di una sessione isolata le curve di condizionamento appaiono identiche fra animali trattati e di controllo.

Secondo il concetto che abbiamo avanzato precedentemente, l'esame delle curve successive di condizionamento conferma l'ipotesi secondo cui l'elettroshock agirebbe in modo specifico sulla memoria durevole proveniente dalla consolidazione dell'apprendimento immediato.

BIBLIOGRAFIA.

- [1] H. E. ADAMS e D. J. LEWIS, « J. comp. physiol. Psychol. », 55, 299 (1962).
- [2] R. BINOIS, « Ann. medicopsychol. », 100, 338 (1952).
- [3] D. BOVET, F. BOVET-NITTI e A. OLIVERIO, « Life Sciences », 5, 415 (1966).
- [4] D. BOVET, G. L. GATTI, J. PECORI GIRALDI e M. FRANK, in « Neuropsychopharmacology » (E. Rothlin, ed.), Elsevier, Amsterdam, 2, 142 (1961).
- [5] U. CERLETTI, « Riv. sper. Freniatria », 64, 209 (1940).
- [6] U. CERLETTI e L. BINI, « Boll. Accad. Med. Roma », 64, 136 (1938).
- [7] J. A. CHEVALIER, « J. comp. physiol. Psychol. », 59, 125 (1965).
- [8] E. E. COONS e N. E. MILLER, « J. comp. physiol. Psychol. », 53, 524 (1960).
- [9] J. DELAY, *Méthodes biologiques en clinique psychiatrique*, Masson, Paris (1950).
- [10] C. P. DUNCAN, « J. comp. physiol. Psychol. », 42, 32 (1949).
- [11] D. FLESHER, « Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. », 48, 1 (1941).
- [12] R. W. GERARD, « Science », 122, 225 (1955).
- [13] S. E. GLICKMAN, « Psychol. Bull. », 58, 218 (1951).
- [14] J. T. HERIOT e P. D. COLEMAN, « J. comp. physiol. Psychol. », 55, 1082 (1962).

-
- [15] W. H. HUDSPETH, J. L. MCGAUGH e C. W. THOMPSON, « J. comp. physiol. Psychol. », 57, 61 (1964).
- [16] R. A. KING, « J. comp. physiol. Psychol. », 59, 283 (1965).
- [17] G. LANZI, XIV Congr. Soc. ital. Neurol., « Riv. Patol. Nerv. Ment. », 1962.
- [18] W. MAYER-GROSS, « Brit. Med. J. » *i*, 62 (1941); « Lancet », *ii*, 603 (1953).
- [19] J. L. MCGAUGH, in: *The Anatomy of Memory* (D. P. Kimble ed.), Science and Behavior Books Inc., Palo Alto (1965).
- [20] J. O. OTTOSON, « Arch. Psych. Neurol. Scand. », Supp. 145, 35 (1960).
- [21] C. A. PEARLMAN, S. K. SHARPLESS e M. E. JARVIK, « J. comp. physiol. Psychol. », 54, 109 (1961).
- [22] F. ROBUSTELLI, « Lincei Rend. Sc. fis. mat. e nat. », 38, 565 (1965).
- [23] R. THOMPSON e W. A. DEAN, « J. comp. physiol. Psychol. », 48, 488 (1955).
- [24] C. W. THOMPSON, J. L. MCGAUGH, C. E. SMITH, W. J. HUDSPETH e W. H. WESTBROOK, « Canad. J. Psychol. », 15, 69 (1961).
- [25] A. WEISSMAN, « J. comp. physiol. Psychol. », 56, 806 (1963); 57, 248 (1964).
- [26] M. WILLIAMS, « J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. », 13, 30 (1950).
- [27] J. ZUBIN e S. E. BARRERA, « Proc. Soc. exp. Biol. Med. », 48, 596 (1941).