

INFLUENZA DELLA MESCALINA E DELLA DIETILAMIDE
DELL'ACIDO LISERGICO (LSD-25) SULL'APPRENDIMENTO
DEL RIFLESSO CONDIZIONATO DI SALVAGUARDIA
(PRIMARIO E SECONDARIO) NEL RATTO

G. MAFFII

LABORATORIO FARMACOLOGICO - LEPETIT S.P.A. - MILANO

RIASSUNTO — Sono stati studiati gli effetti della mescalina e della LSD-25 sull'acquisizione dei riflessi di salvaguardia (primario e secondario) nel ratto. I due prodotti sono stati somministrati quotidianamente a gruppi di ratti sottoposti all'addestramento: la mescalina in dosi di 20, 40 e 80 mg/kg per via orale e LSD-25 in dosi di 0,05, 0,1 e 0,5 mg/kg per via sottocutanea. Si è posto in evidenza che mentre l'apprendimento della risposta incondizionata e di quella condizionata primaria non sono che modestamente influenzati dalle due sostanze, l'acquisizione del riflesso secondario è favorita nettamente sia dalla mescalina sia dalla LSD-25. Tuttavia per ambedue le sostanze esiste un optimum di dose al di sopra e al di sotto del quale gli effetti non sono più dimostrabili o sono molto modesti.

Questi risultati, unitamente a quelli riferiti in precedenti lavori, suffragano l'ipotesi che la risposta condizionata secondaria vada intesa come una reazione non fisiologica qualitativamente diversa dalla risposta primaria e confermano la sua idoneità come test per lo studio dei farmaci che vanno sotto il termine di tranquillanti.

SUMMARY. — The influence of LSD-25 and of mescaline upon the development of the primary and secondary conditioned avoidance reflexes of rats has been studied.

Groups of ten rats each received daily, during the period of training, oral doses of 20, 40 and 80 mg/kg of mescaline and subcutaneous doses of 0,05, 0,1 and 0,5 mg/kg of LSD-25.

It has been found that while the time necessary to the development of both the unconditioned and the primary conditioned reflexes are not significantly different in treated rats and in controls, both mescaline and LSD-25 in certain doses, significantly improve the development of the secondary conditioned reflex (40 mg/kg orally and 0,1 mg/kg s.c. respectively).

These results, as well as the others previously obtained with the same method, support the hypothesis that the secondary conditioned response depends upon an emotional disturbance and may be utilized as a suitable method for investigation and assessing the activity of tranquilizing agents.

In un lavoro precedente (1) sullo studio sistematico delle influenze esercitate da diversi farmaci, aventi in comune l'attività a livello del sistema nervoso centrale, sui riflessi condizionati di salvaguardia primario e secondario nel ratto, è stata avanzata la proposta di una classificazione su basi sperimentali degli agenti decondizionanti. Per i dettagli inerenti alle definizioni dei riflessi condizionati primario e secondario ed alla loro valutazione quantitativa si rinvia al lavoro citato.

In base all'attività posta in evidenza su questi due aspetti del comportamento condizionato, molti farmaci ritenuti attivi sulle funzioni più elevate della vita di relazione sono stati inseriti nelle ben definite categorie dei *decondizionanti generali*, che inibiscono sia la risposta condizionata primaria sia quella secondaria, dei *decondizionanti specifici* della risposta secondaria e dei *decondizionanti aspecifici*, i quali inibiscono indifferentemente sia le risposte condizionate, tanto primaria che secondaria, sia la risposta incondizionata.

Una volta realizzato questo inquadramento sulla base dei risultati sperimentali, ci è sembrato necessario approfondire lo studio diretto a definire il significato della risposta condizionata secondaria.

La nostra indagine aveva già posto in evidenza delle differenze nell'azione inibitoria esercitata dagli stessi agenti farmacologici sulle due risposte condizionate non solo nell'entità delle dosi efficaci, ma anche nell'andamento delle relazioni dose/effetto. Questo fatto lasciava sospettare che la risposta primaria e la risposta secondaria fossero fenomeni qualitativamente indipendenti. La risoluzione di questo quesito era di particolare interesse dal punto di vista del problema interpretativo, reso attuale dall'applicazione della metodica del condizionamento secondario allo studio di farmaci nuovi, già realizzata con successo per una classe di derivati β -lattamici (2).

Si sono prese in esame in un primo tempo le condizioni sperimentali che caratterizzano lo sviluppo della risposta condizionata secondaria e si sono studiate le influenze esercitate sull'apprendimento di questa risposta da parte di sostanze ad azione depressiva quali la clorpromazina, il Luminal ed il meprobamato (3) e da sostanze ad azione eccitante quali la caffeina e l'amfetamina (4).

I risultati di queste indagini avevano dimostrato che anche sull'acquisizione del riflesso condizionato primario e di quello secondario, i medesimi farmaci potevano esercitare influenze diverse ed addirit-

tura opposte. Tipico sotto quest'aspetto il comportamento della caffeina che favorisce l'apprendimento della risposta condizionata primaria ed esercita invece un'azione frenatrice su quello della risposta condizionata secondaria. Il problema del significato di quest'ultima veniva quindi riproposto al fine di interpretare anche le modificazioni esercitate dai farmaci sulla sua acquisizione.

La risposta condizionata secondaria infatti può apparire un fenomeno di « generalizzazione » per cui l'animale identifica tutta la situazione ambientale con lo stimolo premonitore dell'evento spiacevole. Accettando tale impostazione, tuttavia risulta difficile spiegare le differenze sostanziali che si sono riscontrate tra gli effetti di uno stesso farmaco sulla risposta primaria e su quella secondaria. Infatti se la risposta secondaria è da intendere come fenomeno di generalizzazione, essa deve essere in rapporto diretto con il condizionamento primario e da questo differenziata solo su basi quantitative. A quest'interpretazione si opponevano i risultati prima ricordati, ottenuti con molti farmaci sia sui riflessi già acquisiti sia sul loro apprendimento.

Sotto un altro aspetto, il riflesso condizionato secondario può apparire l'estrinsecazione di uno stato di timore indiscriminato, ovvero, con termine più comunemente usato, di uno stato « ansioso » che induce l'animale ad agire senza che siano presenti le condizioni di necessità, cioè senza che lo stimolo premonitore abbia assicurato che l'evento spiacevole sta per verificarsi. E' evidente che sulla base dell'una e dell'altra interpretazione, il significato delle azioni farmacologiche che si esercitano elettivamente sulla risposta condizionata secondaria assume un aspetto ben diverso. Poichè dallo studio delle condizioni sperimentali nelle quali si realizza il riflesso condizionato erano emerse solo differenze di ordine quantitativo tra la risposta secondaria e quella primaria, si è pensato di utilizzare una serie di interventi farmacologici a livello dell'*acquisizione* delle due risposte condizionate per chiarirne il significato. Un primo tentativo condotto con alcune sostanze eccitanti e depressive ha permesso di concludere che come esistono sostanze che inibiscono specificamente una delle due risposte, così anche nel caso dell'*acquisizione*, un farmaco capace di abbreviare il tempo necessario alla stabilizzazione della risposta condizionata primaria può inibire o ritardare lo sviluppo della risposta secondaria.

Col presente lavoro si è tentato di apportare un utile chiarimento al problema del significato da attribuire al riflesso condizionato secondario, indagando gli effetti di sostanze capaci di alterare la dinamica delle funzioni psichiche, e a tale scopo sono state scelte due sostanze che si prospettavano come particolarmente indicate, poichè già note per questa loro azione: la mescalina e la dietilamide dell'acido lisergico (LSD-25).

Materiali e metodi

Abbiamo utilizzato ratti CF-Wistar del nostro allevamento di sesso maschile e del peso medio all'inizio dell'esperimento di 120-140 g.

Le condizioni sperimentali sono state quelle già precedentemente descritte (1, 4). Ogni animale è stato trattato quotidianamente con i prodotti da studiare fino dal giorno precedente l'inizio delle prove di condizionamento. Nei giorni successivi ogni animale è stato sottoposto alla situazione sperimentale dopo 30, 120 e 210 minuti dalla somministrazione. Si sono usati 10 ratti per ogni dose dei due farmaci. Di questi ultimi, la mescalina è stata somministrata per via orale e LSD-25 per via sottocutanea (*). 40 animali sono stati tenuti come controllo e trattati con soluzione fisiologica, 20 per via orale e 20 per via sottocutanea.

Per la valutazione dei risultati ci siamo serviti del metodo di Lit-chfield (5) che permette di calcolare attraverso la risoluzione grafica dei rapporti effetto-tempo, il tempo efficace medio (TE_{50}) corrispondente al numero di giorni (e decimi di giorno) necessari perchè nel 50% degli animali di un determinato gruppo si manifestassero le diverse risposte.

Per la durata degli esperimenti le condizioni di stabulazione e la dieta dei ratti in esperimento sono state tenute rigorosamente costanti.

Risultati sperimentali

1) *Effetti della mescalina e del LSD-25 sul comportamento di animali normali.*

Prima di intraprendere lo studio degli effetti sul condizionamento, ci siamo preoccupati di stabilire quali fossero gli effetti delle due sostanze sul comportamento dei ratti, valutato attraverso l'osservazione diretta.

La mescalina è stata somministrata per via orale a gruppi di 5 ratti per ogni dose. Gli animali trattati con 20 mg/kg hanno presentato una sintomatologia assai modesta con lieve diminuzione della attività spontanea a 15 minuti dal trattamento. Con la dose di 40 mg/kg si è osservato che alcuni animali (3/5) assumono una posizione caratteristica con gli arti flessi in modo che l'addome tocchi il pavimento della gabbia; senza modificare di molto questa postura i ratti si muovono a scatti, di preferenza lungo le pareti della gabbia, alcuni invertendo frequentemente la direzione di marcia, ed alternando i movimenti a brevi periodi di riposo. Questi fenomeni si sono verificati per brevi periodi dopo 15-20 minuti dal trattamento. Con la dose di 60 mg/kg a 10-15 minuti si è osservato in 4 ratti su 5 il comportamento sopra descritto protrahendosi per circa 15 minuti. Gli animali trattati con 80 mg/kg presentano tutti entro 10-12 minuti alterazioni analoghe che in genere durano per 30-45 minuti.

Esiste un certo parallelismo tra le modificazioni della attività motoria nel ratto e nel topino, per quanto riguarda l'alternanza dei periodi di riposo e con i rapidi e brevi movimenti di dislocazione e la tendenza a mantenersi in vicinanza delle pareti della gabbia. Invece non si sono osservati nel ratto movimenti di grattamento che nel topino sono caratteristica tuttavia non specifica dell'azione della mescalina. Le alterazioni riscontrate nel ratto confermano quin-

(*) LSD-25 è stato gentilmente fornito dal Prof. Röthlin della S. A. Sandoz (Basel), che ringrazio vivamente.

di che uno degli elementi più salienti e veramente specifici della sintomatologia prodotta dalla mescalina nei roditori è l'alternanza dei periodi di attività e di riposo che era già stata descritta per il topino in un lavoro precedente e designata come « stereotyped response » (6).

La LSD-25 è stata somministrata per iniezione sottocutanea alle dosi di 0,05, 0,1 e 0,5 mg/kg. Con la dose minore si è osservato solo un lieve aumento dell'attività spontanea e in un animale si è osservata per pochi minuti una postura assai simile a quella descritta per la mescalina con flessione degli arti e addome in contatto con il pavimento della gabbia. Con il crescere delle dosi i fenomeni di eccitazione, mai molto marcati, sono più precoci e sono seguiti da diminuzione dell'attività spontanea fino a che i ratti non assumono la posizione caratteristica descritta. Con la dose di 0,5 mg/kg questa sintomatologia si protrae per 60-80 minuti.

Accanto a quest'analogia nella posizione del corpo e degli arti negli animali trattati con mescalina e con LSD-25 sembra importante sottolineare anche le differenze riscontrate. Esse riguardano il tipo di movimento che è ritmico e alterno dopo mescalina, mentre i ratti trattati con LSD-25 si muovono lentamente e restano fermi per lunghi periodi spesso con la testa appoggiata al pavimento oppure soggetta a movimenti pendolari di lateralità. Inoltre si notano spesso negli animali trattati con LSD-25 ptosi palpebrale, dacriorrea e scialorrea. Complessivamente quindi i due prodotti alle dosi che sono state impiegate per le esperienze di condizionamento manifestano effetti chiaramente dimostrabili sul comportamento dei ratti. Tali effetti pur differenziandosi sotto diversi aspetti, hanno tuttavia alcuni elementi in comune che già la semplice osservazione diretta è in grado di porre in evidenza.

2) *Effetti della mescalina e del LSD-25 sull'acquisizione della risposta condizionata primaria e secondaria.*

Mescalina: La mescalina è stata somministrata alle dosi di 20, 40 e 80 mg/kg al giorno per via orale. Dal confronto del tempo medio di condizionamento degli animali trattati con i controlli, si è potuto rilevare che lo sviluppo

TABELLA I

Effetti della mescalina sull'apprendimento della risposta incondizionata. Tempi necessari per il condizionamento dei ratti (TE_{50}) e limiti fiduciari ($p = 0,05$).

Prodotto e dose in mg/kg/die per os	N. animali	TE_{50} in giorni e decimi (limiti fiduciari)	Rapporto tra TE_{50} (*) (trattati/controlli)	Pendenza della retta (**) (°)
Soluz. fisiologica	20	1,26 (1,05-1,51)	—	1,51
Mescalina 20	10	1,48 (1,12-1,95)	1,17 (0,86-1,63)	1,57
„ 40	10	1,50 (1,13-1,98)	1,19 (0,85-1,65)	1,56
„ 80	10	1,58 (1,28-1,94)	1,25 (0,95-1,64)	1,39

(*) Se il valore di 1,00 è compreso entro i limiti fiduciari, la differenza tra i TE_{50} dei trattati e dei controlli non è significativa ($p = 0,05$).

(**) La pendenza delle rette effetto/tempo è calcolata secondo Litchfield (5).

della *risposta incondizionata* è lievemente ritardato; tuttavia in nessun caso le differenze nei riguardi dei controlli raggiungono un livello significativo. Anche le pendenze delle rette esprimenti l'incremento degli animali che rispondono in funzione del tempo, hanno andamento sostanzialmente parallelo. I risultati di queste esperienze sono raccolti nella Tab. I.

Sull'apprendimento della *risposta condizionata primaria* l'influenza della mescalina è praticamente insignificante a tutti i livelli di dose ed anche in questo caso non si sono osservate differenze nelle pendenze delle curve effetto-tempo.

Sulla *risposta condizionata secondaria* la mescalina esercita un'influenza accelerante che però raggiunge un valore significativo solo nel gruppo degli animali trattati con la dose intermedia di 40 mg/kg. In questo caso si è avuto un TE_{50} ridotto dell'87% rispetto ai controlli (Tab. III). Anche con la dose

TABELLA II

Effetti della mescalina sull'apprendimento della risposta condizionata primaria. Tempi necessari per il condizionamento dei ratti (TE_{50}) e limiti fiduciari ($p = 0,05$).

Prodotto e dose in mg/kg/die per os	N. animali	TE_{50} in giorni e decimi (limiti fiduciari)	Pendenza della retta (*)
Soluz. fisiologica	20	1,80 (1,48-2,17)	1,54
Mescalina 20	10	1,70 (1,35-2,14)	1,46
• 40	10	1,90 (1,58-2,28)	1,35
• 80	10	1,85 (1,68-2,01)	1,26

(*) La pendenza delle rette effetto/tempo è calcolata secondo Litchfield (5).

TABELLA III

Effetti della mescalina sull'acquisizione della risposta condizionata secondaria. Tempi necessari per il condizionamento dei ratti (TE_{50}) e limiti fiduciari ($p = 0,05$).

Prodotto e dose in mg/kg/die per os	N. animali	TE_{50} in giorni e decimi (limiti fiduciari)	Rapporto tra TE_{50} (*) (trattati/controlli)	Pendenza della retta (**)
Soluz. fisiologica	20	8,30 (5,64-12,39)	—	2,27
Mescalina 20	10	5,20 (3,40-7,95)	0,62 (0,35-1,10)	2,00
• 40	10	4,45 (3,05-5,71)	0,53 (0,30-0,93)	1,93
• 80	10	6,20 (3,75-10,23)	0,74 (0,40-1,38)	2,21

(*) Se il valore di 1,00 è compreso entro i limiti fiduciari, la differenza tra i TE_{50} dei trattati e dei controlli non è significativa ($p = 0,05$).

(**) La pendenza delle rette effetto/tempo è calcolata secondo Litchfield (5).

giornaliera di 20 mg/kg si è osservata una diminuzione del tempo medio di apprendimento piuttosto notevole; tuttavia non ha raggiunto i limiti della significatività nelle nostre condizioni sperimentali. Negli animali trattati con 80 mg/kg il tempo di apprendimento è risultato anch'esso diminuito rispetto ai controlli, ma in misura tuttavia molto modesta.

LSD-25: Il prodotto è stato somministrato alle dosi giornaliere di 0,05, 0,1 e 0,5 mg/kg. Non si è messa in evidenza alcuna influenza sull'acquisizione della *risposta incondizionata* (vedi Tab. IV) e nemmeno lo sviluppo del *riflesso condizionato primario* è risultato sostanzialmente diverso rispetto ai controlli (Tab. V).

Sul *riflesso condizionato secondario* l'influenza esercitata dalla LSD è apparsa sotto certi aspetti simile a quella osservata ad opera della mescalina. Anche in questo caso gli effetti di maggiore entità si sono osservati negli ani-

TABELLA IV

Effetti del LSD-25 sull'apprendimento della risposta incondizionata. Tempi necessari per il condizionamento dei ratti (TE_{50}) e limiti fiduciari ($p = 0,05$).

Prodotto e dose in mg/kg/die s. c.	N. animali	TE_{50} in giorni e decimi (limiti fiduciari)	Pendenza della retta (*)
Soluz. fisiologica	20	1,00 (0,92-1,08)	1,21
LSD-25 0,05	10	1,04 (0,91-1,18)	1,20
• 0,10	10	1,00 (0,88-1,12)	1,21
• 0,50	10	0,95 (0,81-1,11)	1,23

(*) La pendenza delle rette effetto/tempo è calcolata secondo Litchfield (5).

TABELLA V

Effetti della LSD-25 sull'apprendimento della risposta condizionata primaria. Tempi necessari per il condizionamento dei ratti (TE_{50}) e limiti fiduciari ($p = 0,05$).

Prodotto e dose in mg/kg/die s. c.	N. animali	TE_{50} in giorni e decimi (limiti fiduciari)	Rapporto tra TE_{50} (*) (trattati-controlli)	Pendenza della retta (**) (°)
Soluz. fisiologica	20	1,72 (1,61-1,83)	—	1,16
LSD-25 0,05	10	1,50 (1,36-1,65)	0,87 (0,75-1,01)	1,14
• 0,10	10	1,66 (1,51-1,82)	0,96 (0,85-1,07)	1,17
• 0,50	10	1,45 (1,30-1,63)	0,84 (0,71-1,00)	1,17

(*) Se il valore di 1,00 è compreso entro i limiti fiduciari, la differenza tra i TE_{50} dei trattati e dei controlli non è significativa ($p = 0,05$).

(**) La pendenza delle rette effetto/tempo è calcolata secondo Litchfield (5).

mali trattati con la dose intermedia tra quelle sperimentate, cioè 0,1 mg/kg. Questi effetti consistono anche in questo caso in una diminuzione del tempo necessario all'acquisizione della risposta secondaria che ha raggiunto il valore di —44% rispetto ai controlli. Negli animali trattati con la dose di 0,5 mg/kg al giorno non si sono invece riscontrati effetti di rilievo ed anche il trattamento con 0,05 mg/kg ha prodotto una diminuzione del tempo di condizionamento relativamente modesta. E' da notare come parallelamente alla variazione quantitativa del tempo di condizionamento si sia osservata anche una variazione nell'andamento della retta effetto-tempo che, secondo il metodo di calcolo utilizzato, è risultata del 43% più vicina alle ordinate rispetto a quella dei controlli (Tab. VI).

TABELLA VI

Effetti della LSD-25 sull'acquisizione della risposta condizionata secondaria. Tempi necessari per il condizionamento dei ratti (TE_{50}) e limiti fiduciari ($p = 0,05$).

Prodotto e dose in mg/kg/die s. c.	N. animali	TE_{50} in giorni e decimi (limiti fiduciari)	Rapporto tra TE_{50} (*) (trattati/controlli)	Pendenza della retta (**)
Soluz. fisiologica	20	6,40 (4,27-10,04)	—	2,79
LSD-25 0,05	10	4,80 (2,70- 8,54)	0,75 (0,36-1,45)	2,43
» 0,10	10	3,62 (2,42- 4,25)	0,56 (0,32-0,97)	1,95
» 0,50	10	5,80 (3,22-10,40)	0,90 (0,47-1,85)	2,53

(*) Se il valore di 1,00 è compreso entro i limiti fiduciari, la differenza tra i TE_{50} dei trattati e dei controlli non è significativa ($p = 0,05$).

(**) La pendenza delle rette effetto/tempo è calcolata secondo Litchfield (5).

Questi risultati dimostrano quindi che sia la mescalina che la LSD-25 in dosi che non influenzano l'apprendimento della risposta incondizionata e della risposta condizionata primaria favoriscono lo sviluppo della risposta condizionata secondaria. Per ambedue i prodotti esiste un optimum di dose, al di sopra e al di sotto del quale questa influenza farmacologica non è più significativa.

Discussione

Le alterazioni psichiche prodotte dalla mescalina nell'uomo sono da tempo conosciute e descritte. Anche la dietilamide dell'acido lisergico è ben nota per la sua azione sull'uomo nel quale produce sintomi che rassomigliano a quelli di alcune malattie psichiche. Nel ratto normale gli effetti di questa sostanza, del resto già descritti nella letteratura (7), assomigliano sensibilmente a quelli prodotti dalla mescalina tanto che ad un'osservazione superficiale potrebbero essere confusi.

A questo fatto corrisponde una netta sovrapposizione degli effetti esercitati sull'acquisizione del riflesso condizionato secondario di salvaguardia.

E' da notare che la LSD-25 è capace di inibire temporaneamente la risposta condizionata di salvaguardia (8) in animali già condizionati stabilmente ed anche la mescalina abolisce addirittura la risposta condizionata secondaria già acquisita, in esperienze acute da noi stessi condotte (1). Quest'apparente contraddizione è spiegabile con due ordini di considerazioni riguardanti le modalità delle esperienze e le dosi. Infatti, come osservato in una precedente nota (3), i riflessi condizionati secondario e primario, una volta acquisiti non sono suscettibili di essere influenzati che in un unico senso negativo e quindi un'eventuale azione facilitante della risposta già stabilizzata non può essere posta in evidenza.

D'altra parte negli effetti delle due sostanze sulla acquisizione si è posto in luce una netta selettività di alcune dosi ben determinate ed è lecito pensare che per note leggi farmacologiche generali, oltre alle dosi inattive ve ne siano altre, più elevate, che producono un effetto negativo sull'acquisizione della risposta secondaria. Se si tiene conto che nelle esperienze acute su ratti già condizionati, l'azione decondizionante è stata evidenziata a dosi molto superiori e se si considera la sostanziale diversità della situazione sperimentale, l'apparente difasismo degli effetti della mescalina e della LSD-25 trova sufficiente giustificazione.

Circa il meccanismo della facilitazione del riflesso condizionato secondario di salvaguardia, sono possibili solo delle ipotesi. Ove si consideri anche troppo azzardato suggerire un legame tra gli effetti psichici dei due farmaci studiati e la loro azione sul condizionamento, si deve tuttavia tener conto di tutta una serie di risultati sperimentali ottenuti nell'animale, i quali dimostrano la sicura interferenza della LSD-25 e della mescalina con le funzioni più elevate della vita di relazione. Tra i numerosi studi al riguardo possiamo ricordare quelli di Key e Bradley (9), i quali dimostrarono che, nel gatto, il fenomeno della progressiva « abitudine » allo stimolo acustico capace di suscitare la reazione d'allarme EEGrafica, poteva essere antagonizzato dalla LSD-25. Secondo tali AA. la LSD-25 produceva l'effetto di aumentare nell'animale « the significance of most sensory stimuli » fino ad un livello pari a quello che assumono gli stimoli condizionati in un condizionamento positivo.

Un'interpretazione assai simile era stata suggerita, meno recentemente, da Bridger e Gantt (10), per l'azione della mescalina. Sperimentando questo farmaco su cani condizionati, questi AA. infatti erano giunti alla conclusione che la mescalina alterasse il rapporto tra stimolo condizionato e stimolo incondizionato impedendo la loro discri-

minazione, per cui « the signal of reality comes to act as if it were reality itself ».

Accanto a quest'apparente unitarietà di comportamento tra LSD-25 e mescalina non mancano alcuni elementi di differenziazione tra gli effetti delle due sostanze, che si sono rilevati nelle alterazioni del comportamento sia degli animali sia nell'uomo. Da notare tuttavia che proprio in esperienze condotte sull'uomo Balestrieri (11) ha dimostrato l'esistenza del fenomeno di una « abitudine crociata » tra LSD-25 e mescalina. Inoltre pur considerando che la LSD-25 è un potente antagonista della 5-idrossitriptamina, mentre non è nota alcuna interazione tra quest'ultima sostanza e la mescalina, secondo R ö t h l i n (12) non deve essere sopravvalutato l'antagonismo esercitato dalla LSD-25 verso la 5-idrossitriptamina ai fini della comprensione del suo meccanismo d'azione.

In sostanza se pur diverse in alcune caratteristiche della loro azione farmacologica, le due sostanze studiate non possono, in base alle conoscenze attuali, essere inserite in classi di farmaci nettamente separate. Pertanto ai fini della comprensione della loro azione sul condizionamento, sembra conveniente insistere sull'equivalenza almeno di alcune delle alterazioni funzionali da esse prodotte, tanto più che sotto l'aspetto sperimentale del condizionamento secondario, l'unitarietà del loro comportamento risulta ben dimostrata.

Una volta ammesso che sia LSD-25 che mescalina producono fenomeni di alterazione del comportamento in un certo senso sovrapponibili, risulta naturale attribuire al condizionamento secondario, che questi due farmaci favoriscono, un significato nettamente « non-fisiologico » o patologico. La risposta secondaria quindi deve essere considerata in questo caso come un fenomeno di alterata discriminazione tra lo stimolo premonitore dell'evento nocivo e l'ambiente dove questo abitualmente si verifica. Riportandoci ai termini del problema accennato nella premessa di questo lavoro, esso corrisponderebbe piuttosto all'effettiva estrinsecazione di uno stato ansioso, che non ad un semplice fenomeno di generalizzazione.

Alla luce di questa interpretazione, le azioni farmacologiche esercitate da diversi farmaci sul riflesso condizionato di salvaguardia, assumono un valore ben preciso. E' necessario pertanto rifarci ai risultati precedentemente ottenuti per analizzarli brevemente da questo punto di vista.

Esamineremo in primo luogo le influenze che si esercitano sul tempo di condizionamento, cioè sull'acquisizione del riflesso condizionato di salvaguardia. In base all'azione facilitante esercitata sull'apprendimento della risposta secondaria dalla LSD-25 e dalla mescalina, questo processo può essere considerato l'espressione di un alterato rap-

porto tra l'animale e l'ambiente dovuto ad una modificazione dell'atteggiamento dell'animale stesso, il quale ha sostituito alla corretta discriminazione del segnale premonitore, una situazione interna di diffidenza e timore verso tutto l'ambiente nel quale non differenzia più le variazioni connesse con lo stimolo doloroso. Da notare che il valore di « rinforzo » del segnale premonitore non è tuttavia diminuito perchè l'animale risponde ad esso con l'abituale prontezza quando la sua risposta preventiva, ovvero condizionata secondaria, sia impedita.

Si dovrebbe quindi concludere che tutte le cause che si contrappongono all'instaurarsi del riflesso secondario vanno considerate positivamente in quanto modificano il comportamento dell'animale in maniera confacente alla sua economia generale. Tra i farmaci studiati sotto quest'aspetto, si è dimostrato che sostanze molto diverse quali la clorpromazina, la caffeina, l'amfetamina e l'atropina ritardano significativamente l'acquisizione del condizionamento secondario. Tuttavia notiamo subito che in rapporto ai loro effetti sul condizionamento primario queste quattro sostanze si differenziano nettamente. Infatti mentre l'atropina e l'amfetamina ritardano anche l'acquisizione del riflesso primario (4), la clorpromazina non ha influenza alle dosi efficaci sulla risposta secondaria (3). La caffeina in certe dosi, favorisce addirittura l'apprendimento del riflesso primario (4). Quindi selezionando l'azione deprimente sul riflesso condizionato secondario in base alla sua specificità, si può attribuirgli il significato di un effetto positivo ed utile per l'animale, chiarendo la « qualità » dell'azione farmacologica esercitata sul comportamento. La clorpromazina conferma quindi anche in queste condizioni la ben nota attività « anti-ansia », « tranquillante », cioè in sostanza la sua capacità di opporsi ad alcune situazioni di alterato comportamento. La caffeina dimostra invece un meccanismo d'azione differente essendo in grado di migliorare una prestazione che coinvolge i poteri associativi dell'animale, quale il riflesso primario. Il significato della sua influenza sull'acquisizione del riflesso condizionato secondario resta tuttavia da chiarire.

Prendendo in considerazione gli effetti prodotti acutamente dai diversi farmaci sui riflessi di salvaguardia già acquisiti, la inibizione specifica della risposta condizionata secondaria viene ad assumere un più definito valore farmacologico. Nel commentare i risultati dell'indagine condotta su numerosi farmaci che deprimono in varia misura la frequenza delle risposte corrette, si era prospettata l'ipotesi che ai fini di un'indicazione pratica fosse di maggior peso la soppressione della risposta secondaria rispetto a quella della risposta primaria (1). I risultati di queste ultime esperienze confermano tale punto di vista ed inducono a concludere che l'inibizione specifica della risposta

secondaria di salvaguardia ha un significato decisamente positivo e fortemente indicativo ai fini dell'applicazione pratica.

Le indagini condotte sull'acquisizione del condizionamento secondario inducono anzi a ritenere che le differenze qualitative tra farmaci decondizionanti trovino espressione non solo nel rapporto tra le dosi attive sulle diverse manifestazioni del comportamento condizionato di salvaguardia (e quindi in base alla loro specificità sulla risposta primaria e su quella secondaria), ma anche nella concomitanza di una depressione specifica del riflesso secondario stabilizzato e della sua acquisizione.

Si veda a questo proposito il comportamento dei due farmaci quali la clorpromazina ed il meprobamato. Il primo è un decondizionante generale e cioè inibisce la risposta secondaria e a dosi inferiori la risposta primaria e tende ad opporsi all'acquisizione del riflesso secondario. Il secondo è un decondizionante specifico della sola risposta secondaria e non è in grado di modificarne la acquisizione (3). Si tratta quindi di due agenti farmacologici sperimentalmente ben differenziati proprio per quanto riguarda la loro azione sul comportamento degli animali.

Nel concludere questa esposizione ci sia lecito esporre due considerazioni di ordine più generale.

L'indagine sistematica con mezzi adeguati è l'unica che possa definire su una base sperimentale l'azione farmacologica di nuovi agenti terapeutici, poichè è l'unica che può inquadrare il profilo della loro azione in concetti di ordine empirico ma ben delimitati da un punto di vista « operativo » o « effettuale ». L'introduzione di una terminologia di diverso genere — e spesso di ordine antropomorfo — non può portare che a confusione ed incomprensione come in qualche caso è accaduto anche nel campo dei cosiddetti « tranquillanti » che hanno avuto troppe definizioni inconsistenti od addirittura prive di significato farmacologico. Da un punto di vista « operativo » queste sostanze possono essere definite solo come *farmaci la cui azione si manifesta attraverso modificazioni del comportamento degli organismi trattati*. Attraverso lo studio di queste modificazioni *con metodi riproducibili* sarà possibile definire il loro riconoscimento e la loro suddivisione in categorie sempre meglio definite.

Una seconda considerazione alla quale inducono i risultati del presente lavoro è che i metodi della farmacologia sperimentale possono fornire un valido apporto alle conoscenze fisiologiche contribuendo in misura sostanziale alla definizione di situazioni sperimentali di notevole complessità.

L'Autore esprime il proprio ringraziamento al Sig. Domenico Costantini per la paziente ed attenta assistenza tecnica prestata nel corso di queste esperienze.

BIBLIOGRAFIA

- 1) MAFFII G., *J. Pharm. Pharmacol.*, **11**, 129; 1959.
- 2) MAFFII G., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **14**, 363; 1959.
- 3) MAFFII G., *Archivio di Fisiologia*, **59**, 85; 1959.
- 4) MAFFII G., *Il Farmaco, Ed. Sc.*, **14**, 425; 1959.
- 5) LITCHFIELD J. T., JR., *J. Pharm. Exp. Therap.*, **97**, 399; 1949.
- 6) MAFFII G. e SONGIN E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **10**, 541; 1958.
- 7) WINTER C. A. e FLATAKER L., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92**, 285; 1956.
- 8) COOK L. e WEIDLEY E., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **66**, 740; 1957.
- 9) KEY B. J. e BRADLEY P. B., *Nature*, **182**, 1517; 1958.
- 10) BRIDGER W. H. e GANTT W. H., *J. Pharm. Exp. Therap.*, **113**, 7; 1955.
- 11) BALESTRIERI A., *Proc. Intern. Symposium of Psychotropic Drugs*, Milan, May 9-11, 1957; p. 581. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 1957.
- 12) RÖTHLIN E., *Ibidem*, p. 36.

Pervenuto in Redazione il 20 maggio 1959.