

Consumo de O₂ en centros nerviosos. Efecto del clorhidrato de ciproheptadina en ratas normales y alcoholizadas

E. Menéndez-Abraham y B. Marín

Departamento de Fisiología (Medicina-Biología)
Universidad de Oviedo
33006-Oviedo

(Recibido el 3 de julio de 1984)

E. MENENDEZ-ABRAHAM and B. MARIN. O₂ Consumption in Nervous Centers. Effect of the Cyproheptadine Chlorhydrate in Normal and Alcoholized Rats. Rev. esp. Fisiol., 41, 37-42. 1985.

The effect of CLH-CP (Cyproheptadine Chlorhydrate) on the oxidative activity of the nervous centers involved in the control of ingestion: hypothalamus, anterior cortex, amygdala and septal area, has been studied in normal and alcoholized male rats.

The statistical analysis of the results showed that O₂ consumption decreased significantly with CLH-CP in all studied structures except the hypothalamus in the alcoholized group, whereas no modification of O₂ consumption in the normal group had been observed after treatment with CLH-CP, which may be related to the assayed dose. There are further significant differences in O₂ consumption between normal and alcoholized groups without treatment with CLH-CP, the O₂ consumption being significantly higher in the latter group and in all the studied structures except the hypothalamus where the O₂ consumption significantly decreased in the alcoholized group as compared to the normal group. These latter differences disappeared when the structures of both groups were treated with CLH-CP.

On the basis of these observations the results of the CLH-CP effect in both animal groups are discussed.

Key words: Alcoholism, Cyproheptadine, O₂ consumption.

Actualmente se acepta que el control de la ingestión de alimentos se realiza en centros específicos cerebrales (3, 16) y se admite que, en el hipotálamo se localizan los llamados centros del hambre (hipotálamo lateral) y de la saciedad (hipotálamo ventromedial) cuya actividad es mediada por la corteza cerebral y el Sistema Límbico, principalmente la amígdala cerebral (6, 8, 17).

MOGENSEN y PHILLIPS (19) sugieren que el Sistema Monoaminérgico, está implicado en el control de la ingestión de alimentos y bebida, funciones motoras y otros comportamientos motivados. Determinadas evidencias experimentales apuntan que el etanol puede modificar la actividad de las neuronas centrales monoaminérgicas (13, 24). La antigua idea de que el valor energético del etanol es la

principal razón de su consumo (12), podría implicar las neuronas centrales catecolaminérgicas, puesto que éstas juegan un papel importante en el control del consumo de alimentos (19). RICHTER (25), estableció que el consumo de etanol por ratas y ratones se basa en la utilización del mismo como fuente de energía. En este sentido se demostró que los animales cuya ingesta alimenticia fue restringida, aumentan el consumo voluntario de alcohol (15). También se ha demostrado que las lesiones electrolíticas del hipotálamo ventromedial aumentan (14) o disminuyen (9) el consumo de alcohol, mientras que las lesiones del hipotálamo lateral bloquean la adquisición de la preferencia por el etanol, en ratas (2). En cambio, la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral, aumenta el desarrollo de la preferencia por el etanol, en ratas (2).

En este trabajo hemos estudiado el efecto del CLH-CP, poderoso estimulante del hambre (4, 21) y potente antiserotonínico, sobre la actividad oxidativa de los centros nerviosos (hipotálamo, corteza anterior, amígdala y área septal) que regulan la ingesta, en ratas normales y alcoholizadas; puesto que cada día existen nuevas evidencias, que apuntan una estrecha relación entre el Sistema Monoaminérgico y el consumo de alcohol, en base a las modificaciones que éste produce sobre las monoaminas cerebrales.

Material y métodos

Se utilizaron 50 ratas macho Wistar mantenidas en condiciones estándar de luz (12 L-12 O) y temperatura (23 ± 3 °C) con alimentación *ad libitum*, tipo estándar; disponían de libre acceso a la bebida. La línea alcoholizada llevaba ingiriendo durante más de 36 generaciones, una disolución de coñac comercial al 10 % (v/v) de etanol, como única fuente de bebida. La alcoholización se realizó de forma progresiva (de padres a hijos), co-

menzando con una dosis del 2,5 % a partir del destete e incrementando la concentración cada mes (5, 7,5, 10 %) hasta llegar al 10 % en volumen de etanol. La actividad oxidativa de los centros nerviosos (hipotálamo, corteza anterior, amígdala y área septal) se estudió por el método manométrico de Warburg (26) y la disección de las estructuras se hizo de acuerdo con ALBE *et al.* (1). Se utilizó una concentración de CLH-CP de 60 mg % de producto puro. De esta concentración se añadían 12,75 ml, a la disolución total de Krebs-Ringer-fosfato. Se emplearon vasos de 12-15 ml de capacidad, conteniendo 3 ml de buffer Krebs-Ringer-fosfato a pH = 7,4, de tal manera que, cada vaso contenía 1,252 μ moles de CLH-CP. La porción central de cada vaso contenía 0,2 ml de una disolución saturada de NaOH. Los vasos se gasearon durante 5 min con O₂ al 100 %. Después de 10 min para la equilibración del sistema, se realizó el estudio a 37 °C y 120 golpes por min durante 1 hora. Los resultados se expresan en μ l de O₂/mg de tejido fresco/h. El consumo de O₂ se estudió con y sin CLH-CP en ratas normales y alcoholizadas. Se formaron los siguientes grupos: Grupo A = normales, Grupo B = alcoholizadas, Grupo C = normales + ciproheptadina, Grupo D = alcoholizadas + ciproheptadina.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el test «t» de Student, según FISHER y YATES (7).

Resultados

El CLH-CP disminuye el consumo de O₂ a nivel de la corteza anterior, amígdala y área septal, en las ratas alcoholizadas (B vs D). En cambio, no se observan modificaciones por el tratamiento, en estas estructuras en los grupos normales, excepto en la corteza anterior (A vs C), en la cual se observa que el CLH-CP hace disminuir el consumo de O₂ de esta estructura (tabla I).

Tabla I. Efecto del CLH-CP sobre el consumo de O_2 en centros nerviosos en ratas normales y alcoholizadas. $QO_2 = \mu l O_2 / mg$ tejido fresco/h. Media \pm Error Standard. Entre paréntesis figura el número de datos. Grupos: A = normales; B = alcoholizados; C = normales + ciproheptadina; D = alcoholizados + ciproheptadina.

Estructuras	Grupos				Comparaciones	*t*	P
	A	B	C	D			
Hipotálamo	1,02 \pm 0,08 (9)	0,76 \pm 0,09 (8)	1,11 \pm 0,11 (7)	0,94 \pm 0,08 (7)	A vs B	2,38	0,01
					B vs C	2,76	0,01
Corteza anterior	1,03 \pm 0,14 (7)	1,30 \pm 0,05 (10)	0,74 \pm 0,04 (11)	0,82 \pm 0,06 (11)	A vs B	2,27	0,01
					A vs C	2,54	0,01
					B vs C	9,15	0,001
					B vs D	6,53	0,001
Amígdala	0,76 \pm 0,10 (9)	1,21 \pm 0,06 (10)	0,82 \pm 0,08 (11)	0,71 \pm 0,06 (13)	A vs B	4,01	0,001
					B vs C	3,96	0,001
					B vs D	6,40	0,001
Area septal	0,64 \pm 0,14 (6)	1,14 \pm 0,07 (8)	0,58 \pm 0,09 (7)	0,57 \pm 0,13 (7)	A vs B	3,75	0,01
					B vs C	5,17	0,001
					B vs D	4,26	0,001

El hipotálamo no experimentó variaciones significativas mediante el tratamiento con la droga, tanto en las ratas normales como en las alcoholizadas, en relación a sus respectivos grupos experimentales (tabla I).

Existen variaciones significativas entre los grupos de ratas normales y alcoholizadas sin tratar (A vs B) en todas las estructuras estudiadas, lo cual, sin embargo, no es significativo, cuando estas estructuras son tratadas con el CLH-CP (C vs D) (tabla I).

Se observan diferencias significativas en todas las estructuras estudiadas, entre el grupo alcoholizado sin tratar y el grupo normal tratado con CLH-CP (B vs C). Sin embargo, no existen variaciones estadísticamente significativas y en ninguna de las estructuras estudiadas, entre el grupo normal sin tratar y el grupo alcoholizado tratado con CLH-CP (A vs D) (tabla I).

Discusión

Las estructuras nerviosas implicadas en la ingestión (corteza anterior, amígdala y área septal) sufren una disminución significativa, en su actividad oxidativa, expresadas por el consumo de O_2 , en las ratas alcoholizadas y tratadas con CLH-CP. Las ratas macho alcoholizadas, en una situación de elección o preferencia entre agua y alcohol, durante el tratamiento con CLH-CP, disminuían significativamente la ingestión de alcohol (Martínez *et al.*, comunicación personal). En los resultados aquí expuestos las ratas alcoholizadas presentan un consumo de O_2 significativamente mayor que las normales (excepto el hipotálamo) y, mediante el tratamiento con CLH-CP, se reduce significativamente en la corteza anterior, amígdala y área septal. En relación a los grupos normales, el metabolismo oxidativo de la amígdala, área septal e hipotálamo no presenta ninguna modificación

por el tratamiento con CLH-CP, excepto la corteza anterior que disminuye significativamente por el tratamiento, en estos animales. A este respecto, MARÍN *et al.* (18) observaron que la actividad metabólica de estructuras nerviosas implicadas en la ingestión (hipotálamo, amígdala y corteza) experimenta variaciones congruentes bajo la acción del CLH-CP, de tal forma que en relación con la dosis, aumenta el consumo de O_2 en el hipotálamo, corteza y amígdala.

Por otra parte, GOLDMAN y LEHR (10) observaron que la inyección de serotonina, en el fornix de la rata determina un efecto anorexígeno, e igualmente KRUK (11) demostró que la inyección intraperitoneal de serotonina, inducía anorexia. En este sentido se ha observado que durante la exposición crónica al etanol, los niveles de serotonina cerebral se encuentran elevados, en ratas (23) y además, la elevación central de los niveles de serotonina, por administración de triptófano, incrementa el consumo de etanol (20). Nuestros resultados apuntan que existen variaciones significativas, entre los grupos de ratas normales y alcoholizadas sin tratar, en todas las estructuras estudiadas. Sin embargo, cuando estas estructuras son tratadas con CLH-CP, desaparecen las diferencias. También se observaron diferencias significativas en todas las estructuras estudiadas, entre el grupo alcoholizado sin tratar y el grupo normal tratado con CLH-CP; mientras que no existen variaciones significativas en ninguna de las estructuras estudiadas entre el grupo normal sin tratar y el grupo alcoholizado tratado con CLH-CP.

En relación al consumo de O_2 del hipotálamo, los resultados muestran una disminución significativa en el grupo alcoholizado, respecto del grupo normal. Con el CLH-CP, esta estructura experimentó un ligero aumento no significativo en ambos grupos, normales y alcoholizados, en relación a sus respectivos grupos controles, quizá por el hecho de que

la actividad oxidativa de ambos hipotálamos (lateral y ventromedial) se hayan estudiado en conjunto y los resultados obtenidos estén solapados. A este respecto OOMURA *et al.* (22) estudiando el efecto del CLH-CP, sobre unidades neuronales del hipotálamo ventromedial e hipotálamo lateral, vieron que el 60 % de las neuronas del hipotálamo ventromedial inhibían su actividad por efecto del CLH-CP, mientras que aumentaba por acción de la glucosa; por el contrario, el 70 % de las neuronas del hipotálamo lateral aumentaban su actividad por efecto del CLH-CP, mientras que la inhibían por acción de la glucosa. El efecto del CLH-CP era modulado por la amígdala y la stria terminalis. También CHAKRABARTY *et al.* (5) encontraron en gato que la actividad eléctrica del centro del hambre aumenta bajo el influjo del CLH-CP.

Se puede concluir que el CLH-CP produce cambios en el consumo de O₂ de los centros nerviosos, tales como corteza anterior, amígdala y área septal de las ratas alcoholizadas, haciendo que sus valores tiendan a aproximarse a los obtenidos para los grupos normales. En cambio, el hipotálamo experimenta ligeras variaciones no significativas, por el tratamiento. Las modificaciones significativas sólo se producen al comparar el grupo alcoholizado con los grupos normales tratados con CLH-CP y sin tratar.

Resumen

Se ha estudiado el efecto del clorhidrato de ciproheptadina (CLH-CP) sobre la actividad oxidativa de estructuras nerviosas centrales, implicadas en la ingestión (hipotálamo, corteza anterior, amígdala y área septal) en dos grupos de ratas macho: normales y alcoholizadas, con y sin CLH-CP. El análisis estadístico de los resultados indica que, en las ratas alcoholizadas el consumo de O₂ experimenta, en todas las estructuras excepto el hipotálamo, una disminución significativa con la ciproheptadina; mientras que en las ratas normales tra-

tadas no se observa ninguna modificación, lo cual puede estar en relación con la dosis ensayada. También existen diferencias significativas entre normales y alcoholizados sin tratar siendo, por lo general, más alto el consumo de O₂ en este último grupo y en casi todas las estructuras, excepto el hipotálamo, donde el consumo de O₂ disminuye significativamente en el grupo alcoholizado. Estas últimas diferencias tienden a desaparecer cuando las estructuras nerviosas de ambos grupos son tratadas con CLH-CP. En base a estas observaciones se discuten los resultados de los efectos de la ciproheptadina en ambos grupos de animales.

Bibliografía

1. ALBE-FESSARD, D., STUTINSKY, F. y LIBOUBAN, S.: En «Atlas Stéréotaxique du Diencephale du rat blanc». Centre National de la Recherche Scientifique, Paris-VII, 1966.
2. AMIT, Z., LEVITAN, D. E. y MEADE, R. G.: *Commun. Psychopharmacol.*, 1, 147-155, 1977.
3. ANAND, B. K.: *Physiol. Rev.*, 41, 677-684, 1961.
4. BERGEN, S. S., Jr.: *Amer. J. Dis. Chil.*, 108, 270-277, 1964.
5. CHAKRABARTY, A. S., PILLAI, R. V., ANAND, B. K. y SINGH, B.: *Brain Res.*, 6, 561-569, 1967.
6. FISHER, A. E.: *Ann. N. Y. Ac. Sci.*, 157, 894-901, 1969.
7. FISHER, R. A. y YATES, R.: *Statistical Tables for Biological Medical and Agricultural Research*. Hafner Publishing Co. Nueva York, 1957.
8. FONBERG, E.: *Physiol. Behav.*, 4, 739-743, 1969.
9. GALLARDO-CARPENTIER, A.: *Physiol. Behav.*, 16, 253-255, 1976.
10. GOLDMAN, W. y LEHR, D.: *Fed. Proc.*, 30, 503, 1971.
11. KRUK, Z. L.: *Nature, New Biol.*, 246, 150-152, 1973.
12. LESTER, D. FREED, E. X.: *Finn. Found. Alcohol Stud.*, 20, 51-57, 1972.
13. LILJEQUIST, S.: *Behavioral and Biochemical effects of chronic ethanol administration*. Dissertation, Univ. Goteborg, 1979.
14. MARFAING-JALLAT, P.: *J. Physiol.*, Paris, 55, 269-297, 1963.

15. MARFAING-JALLAT, P., LARUE, C. y LE MAGNEN, J.: *Physiol. Behav.*, **5**, 345-351, 1970.
16. MARÍN, B.: *Farmes*, **116**, 409-434, 1972.
17. MARÍN, B.: *An. Inst. Farmacol. Esp.*, **15/16**, 127-139, 1970.
18. MARÍN, B., SÁNCHEZ-CRIADO, J., SOLIS, R. A. y GALLEGO, A.: *An. Inst. Farmacol. Esp.*, **21**, 257-264, 1974.
19. MOGENSEN, G. L. y PHILLIPS, A. G.: *Prog. Psychobiol. Physiol. Psychol.*, **6**, 189-244, 1976.
20. MYERS, R. D. y MELCHIOR, C. L.: *Psychopharmacologia*, **42**, 109-115, 1975.
21. NOBLE, R. E.: *J. Amer. Med. Ass.*, **209**, 2054, 1969.
22. OOMURA, Y., TAKETOSHI, O., MATSUYUKI, S. y TSUTOMU, N.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **1**, 449-459, 1973.
23. POHORECKY, L. A., JAFFE, L. S. y BERKELEY, H. A.: *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **8**, 1-11, 1974.
24. POHORECKY, L. A., NEWMAN, B., SUN, J. y BAILEY, W. H.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **204**, 424-432, 1978.
25. RICHTER, C. P.: *Quart. J. Stud. Alc.*, **9**, 650-662, 1941.
26. UMBREIT, W. W., BURRIS, R. H. y STAUFFER, J.: *Manometric Techniques and Tissue Metabolism*. Burgess Publishing Co. Minnesota, 1959.