

Efectos de la inyección intracerebroventricular de histamina sobre el comportamiento de la rata blanca

R. V. Rial*, J. A. Tur, M. C. de Roque, S. Esteban y M. C. Nicolau

Departamento de Biología y Ciencia de la Salud
Laboratorio de Fisiología
Facultad de Ciencias
07071 Palma de Mallorca (Spain)

(Recibido el 17 de septiembre de 1985)

R. V. RIAL, J. A. TUR, M. C. DE ROQUE, S. ESTEBAN and M. C. NICOLAU. *Effect of Histamine Injected in Brain Lateral Ventricle on the Behavior of White Rat*. Rev. esp. Fisiol., 42 (4), 529-534, 1986.

Previous references showed that the histamine injected peripherically produced a deterioration of the learning in experimental animals. The effects of 100 and 200 µg of histamine administered in the cerebral lateral ventricle, have been tested using an experimental paradigm which isolated attentional, motivational, and motor factor from the complex learned behavior. The obtained results showed to be similar to those produced by peripheric injection, and demonstrated a worsening in attentional, motivational, and motor parameters.

Key words: Histamine and behavior, Intracerebral histamine.

En el sistema nervioso central la histamina ejerce importantes funciones de difícil estudio. Es conocida la presencia de células cebadas en el cerebro con alto contenido en histamina, asociadas a vasos, meninges y parénquima cerebral (16, 19) y se conoce con suficiente seguridad la existencia de neuronas histaminérgicas (8, 24, 25).

Se han registrado efectos de la inyección de histamina en el cerebro, en ventrículos (3, 21), en hipotálamo (1, 2, 18) y, también, iontoforéticamente (11, 12) y se ha sugerido una lista de presuntas acciones

de la histamina sobre el sistema nervioso central.

La intención de este trabajo es analizar, con técnicas de cierta precisión (17, 23), algunas de las acciones de la inyección intracerebroventricular (ICV) de histamina sobre el comportamiento de la rata, y aportar datos hacia la interpretación de estos efectos.

Material y Métodos

Animales. Se han utilizado 55 ratas blancas Sprague Dawley macho, de 100 días de edad al comienzo de los experi-

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

mentos. En todo momento tuvieron libre acceso a la comida y bebida.

Técnica quirúrgica. Bajo anestesia por pentobarbital sódico (45 mg/kg de peso corporal), se implantó estereotáxicamente en cada animal una cánula de inyección crónica en el ventrículo lateral, según el sistema descrito por HAYDEN *et al.* (14) con leves modificaciones. Las coordenadas usadas fueron 2,25 mm lateral, 0,9 mm posterior y 5 mm de profundidad, referidos al punto bregma. La cánula fue fijada con tornillos miniatura y cemento dental acrílico (Duralay, Reliance dental MFG Co., Worth, Ill.).

Diseño experimental. Los animales se distribuyeron en 8 grupos en los cuales hubo siempre, como mínimo, 5 animales después del control histológico. Estos experimentos se diseñaron de la siguiente forma:

Experimento 1. Un grupo de animales fue sometido durante 300 ensayos, a razón de 20 sesiones diarias de 15 ensayos, a un aprendizaje de escape, en jaula de 30 × 30 × 40 cm provista de suelo de varillas metálicas por las cuales se suministraban choques eléctricos de 30-40 V AC ajustables con un autotransformador, y de un pedal interior que interrumpía el choque cuando se oprimía con una fuerza de 50 g.

El tiempo transcurrido entre la descarga eléctrica y la respuesta de escape del animal se midió con un cronómetro digital conectado al sistema anterior, con el cual podía precisarse hasta 0,01 s. Si en algún caso el animal no llegaba a interrumpir el choque eléctrico antes de 20 s, se cortaba la corriente desde el exterior de la jaula.

Experimentos 2, 3 y 4. Diariamente y 30 min antes de realizar las pruebas de aprendizaje de escape como en el experimento 1, se les inyectó intracerebroventricularmente (ICV) 10 µl de solución fisioló-

gica sin (exp. 2), con 100 (exp. 3) ó 200 µg (exp. 4) de histamina base (Sigma).

Experimento 5. Los animales recibieron 300 choques eléctricos inescapables de 20 s de duración distribuidos en 20 sesiones. Se contabilizó el número de opresiones del pedal y el número de defecaciones efectuadas durante cada sesión.

Experimentos 6, 7 y 8. Diariamente y 30 min antes de realizar las pruebas descritas para el experimento 5, estos animales recibieron por inyección ICV, 10 µl de solución fisiológica sin (exp. 6), con 100 (exp. 7) ó 200 (exp. 8) µg de histamina.

Los experimentos 1 al 4 se utilizaron para analizar el aprendizaje global y el nivel de atención, y los experimentos 5 a 8 para la actividad motora y la emocionalidad de los animales.

Control histológico. Una vez terminados los experimentos se perfundieron los animales con formalina (10 %), se extrajeron los cerebros y se practicaron cortes en un microtomo de congelación. Las secciones correspondientes a la zona de la cánula se tiñeron con azul de toluidina, descartándose los resultados de animales que no presentaron la cánula en posición correcta, y también de los que se apreció alguna anomalía provocada por las inyecciones.

Estadística. Las latencias encontradas en los experimentos 1, 2, 3 y 4 fueron comparadas entre sí siguiendo el método de ZERBE *et al.* (26), para analizar la significación de las diferencias entre las curvas de regresión a las que se ajustaron los resultados.

Adicionalmente, se utilizó estadística paramétrica (ANOVA) para comparar las varianzas de las latencias de cada sesión entre los distintos experimentos, y estadística no paramétrica (test de la U de Mann-Whitney) para los resultados de los experimentos 5, 6, 7 y 8.

Resultados

En la figura 1 se representan las curvas de regresión logarítmica correspondientes a la evolución de las latencias a lo largo de los 300 ensayos de los experimentos 1 al 4. Se seleccionó la regresión de tipo logarítmico después de compararse regresiones de tipo lineal, exponencial, potencial y logarítmica rindiendo esta última los coeficientes de determinación más elevados. En la tabla I se representan las ecuaciones obtenidas, con sus coeficientes de decisión y también las correspondientes varianzas.

Analizada la significación de las diferencias entre los cuatro experimentos, se obtuvieron los siguientes resultados: No hubo diferencias a un nivel $p \leq 0,05$ en ningún momento entre los experimentos 1 y 2. Entre los experimentos 2 y 3 y 2 y 4 hubo diferencias significativas ($p \geq 0,5$) desde el inicio hasta el ensayo 237 y el 268 respectivamente, momento a partir del cual las diferencias se hicieron no significativas.

Realizado un análisis de varianza dentro y entre los experimentos, se encontró que las correspondientes a experimentos diferentes presentaron diferencias significativas, excepto entre las correspondientes a los experimentos 1 y 2.

El número de opresiones del pedal contabilizadas en los experimentos del 5 al 8 se ha calculado por las medias de cada sesión de 15 ensayos (fig. 2). El número mayor de

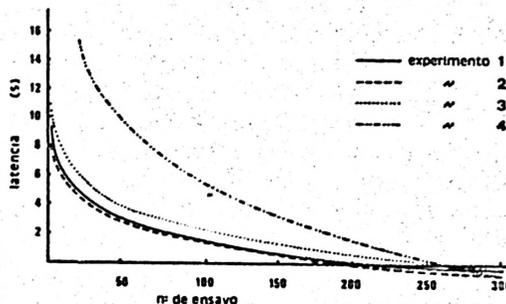


Fig. 1. Curvas de regresión logarítmica correspondiente a la evolución de las latencias transcurridas desde la aplicación del choque eléctrico y su finalización (experimentos 1 a 4). En ordenadas se ha representado el tiempo en segundos y en abscisas el número de ensayo.

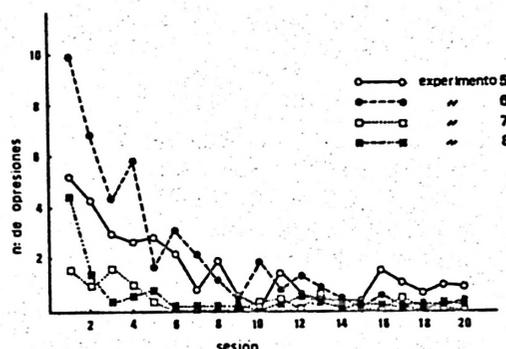


Fig. 2. Número medio de opresiones del pedal por sesión de 15 ensayos (experimentos 5 al 8).

Tabla I. Parámetros característicos de la evolución de las latencias.

Las columnas a y b presentan los parámetros de la ecuación de regresión logarítmica $Y = a + b \ln x$, r es el coeficiente de decisión y VAR la varianza dentro de cada experimento.

Experimento	a	b	r ²	VAR
1	9,56	-1,70	0,56	4,80
2	9,95	-1,83	0,71	4,36
3	13,43	-2,41	0,84	6,41
4	32,90	-5,88	0,96	33,38

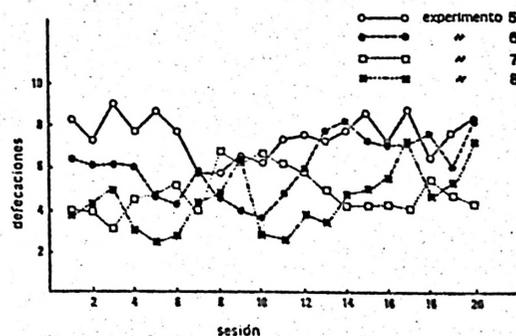


Fig. 3. Número de defecaciones emitidas por (experimentos 5 al 8).

respuestas fue producido en los experimentos 5 y 6, siendo claramente inferior en los experimentos 7 y 8. Entre los experimentos que formaban cada una de estas dos parejas no hubo diferencia significativa, mientras que sí la hubo entre todas las combinaciones restantes tomadas dos a dos.

En la figura 3 se representa la evolución del número de defecaciones emitidas en los mismos experimentos 5 a 8, e igualmente reunidas por sesiones de 15 ensayos. Se aprecia de nuevo que los experimentos 5 y 6, y los 7 y 8 fueron bastante similares, lo cual se confirma con el análisis estadístico que demostró que entre ellos no había diferencias significativas, mientras que las hubo entre todas las restantes combinaciones tomadas dos a dos.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran que la inyección ICV de histamina modifica todos los parámetros registrados, y también muestran que las modificaciones se deben a la inyección de histamina, ya que ni la cirugía, ni la inyección de solución fisiológica produjeron efectos significativos.

El diseño experimental usado en este trabajo corresponde al que propusieron RIAL *et al.* (23) que permite separar los aspectos motivacionales, motores y atencionales, de los que correspondían propiamente al aprendizaje de la contingencia entre las operaciones que el animal realiza sobre el medio y las alteraciones que éste sufre como consecuencia.

El curso temporal de las latencias en los experimentos 3 y 4, revela que la inyección ICV de histamina dificulta el establecimiento del aprendizaje en forma dependiente de la dosis, resultado coincidente con los hallados con inyección periférica de histamina por otros autores (4, 6, 7), a pesar de que se considera que la histamina no atraviesa la barrera hematoencefálica (13, 20).

La inyección de histamina ha empeo-

rado también la capacidad atencional de los animales, ya que se incrementan en forma dosis dependiente las varianzas de las latencias de cada sesión en los mismos experimentos 3 y 4. Según RIAL *et al.* (23) este incremento es una medida objetiva de la reducción en el nivel atencional. Este resultado es congruente con que la inyección ICV de histamina produzca (5) somnolencia y debilidad muscular y con la sugerencia de líneas histaminérgicas en los sistemas de control de los ciclos sueño-vigilia (9, 22) y con los poderosos efectos sedantes de numerosos antihistamínicos. Los experimentos 7 y 8 muestran una importante reducción en la actividad motora de los animales que recibieron histamina aunque esta reducción no se correlacionó con la dosis administrada. De nuevo este resultado confirma observaciones anteriores (4, 5). Asimismo, la disminución del número de defecaciones en los mismos experimentos 7 y 8 señala una reducción en el nivel motivacional de los animales tratados con histamina frente a una situación de evidente estrés. Una posible explicación de este fenómeno reside en las demostradas interacciones entre estímulos nocivos (choque eléctrico e inyección de histamina en este caso), que provocan descensos en los umbrales para el dolor (15).

En resumen, la histamina ha producido claros efectos sobre la atención, la actividad motora y la emotividad, reduciendo estos tres parámetros, y la consecuencia probable de estas reducciones se manifiesta en el empeoramiento de los resultados del aprendizaje.

La similitud de acciones de la histamina, administrada en el ventrículo lateral o por vía periférica, podría atribuirse a que la primera acción de la inyección ICV de histamina fuera sobre los endotelios que revisten los vasos cerebrales, que probablemente controlan la eficacia de la barrera hematoencefálica. En apoyo de esta idea se ha demostrado que la infusión de histamina aumenta en forma importante la permeabilidad vascular en el cerebro (10).

Resumen

Se estudia en rata los efectos de la histamina (100 y 200 µg inyectados en el ventrículo lateral) sobre el comportamiento usando un paradigma que permite diferenciar acciones sobre la motivación, atención, capacidad motora y capacidad de aprendizaje. Los resultados demuestran que la inyección intraventricular de histamina produce los mismos efectos que la inyección periférica, y que la reducción en la capacidad de aprendizaje es debida, al menos, a la acumulación de reducciones en la capacidad atencional, motivacional y de motilidad.

Bibliografía

1. Alvarez, E. O. y Donoso, A. O.: *J. Endocr.*, **88**, 351-358, 1981.
2. Bligh, J.: *Neuroscience*, **4**, 1213-1236, 1979.
3. Brezenoff, H. E. y Lomax, P.: *Experientia*, **26**, 51-52, 1970.
4. Cesare, L. C., Carlini, G. R. S. y Carlini, E. A.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **169**, 26-30, 1963.
5. Constantin, J., Boulu, P. y Schwartz, J. C.: *Agents and Actions*, **3**, 177-179, 1973.
6. Delbarre, B., Blancheteau, M. y Moret, A.: *C.R. Soc. Biol.*, **165**, 676, 1971.
7. Fraile, A., De la Calle, A. y Rial, R. V.: *Bol. R. Soc. Esp. Hist. Nat. (Biol.)*, **72**, 245-252, 1974.
8. Garbarg, M., Barbin, G., Bischoff, S., Pollard, H. y Schwartz, J. C.: *Science*, **186**, 833-834, 1974.
9. Gillin, J. C., Fram, D. H., Wyatt, R. J., Henkin, R. I. y Snyder, F.: *Psychopharmacol.*, **40**, 305-311, 1975.
10. Gross, P. M., Teasdale, G. M., Angerson, W. J. y Harper, A. M.: *Brain Res.*, **210**, 396-400, 1981.
11. Haas, H. L.: *Neurosc. Letters*, **22**, 75-78, 1981.
12. Haas, H. L. y Wolf, P.: *Brain Res.*, **122**, 269-271, 1977.
13. Halpern, B. N., Neveu, T. y Wilson, C. W. M.: *J. Physiol.*, **147**, 437-442, 1959.
14. Hayden, J. F., Johnson, L. R. y Maickel, R. P.: *Life Sciences*, **5**, 1509-1515, 1966.
15. Hays, R. L., Benet, G. J., Newton, P. G. y Mayer, D. J.: *Brain Res.*, **155**, 69-90, 1978.
16. Ibrahim, M. Z. M.: *J. Neurol. Sci.*, **21**, 431-478, 1974.
17. Izquierdo, I.: *Behav. Biol.*, **18**, 75-87, 1976.
18. Jagiello-Wojtowicz, E.: *Pol. J. Pharmac. Pharm.*, **25**, 503-510, 1973.
19. Kruger, P. D.: *Experientia*, **156**, 114-116, 1974.
20. Monnier, M., Fallert, M. y Bhattacharya, I. C.: *Experientia*, **23**, 21, 1967.
21. Novak, J. Z. y Pilc, A.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **31**, 115-126, 1979.
22. Pollard, H., Bischoff, S. y Schwartz, J. C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **190**, 88-90, 1974.
23. Rial, R. V., Todo, M. P., Saura, A. y Tur, J. A.: *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.*, **5**, 311-314, 1983.
24. Sastry, B. S. R. y Phyllis, J. W.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **54**, 782-786, 1976.
25. Schwartz, J. C., Pollard, H. y Quach, T. T.: *J. Neurochem.*, **35**, 26-33, 1980.
26. Zerbe, G. O., Archer, P. G., Banchemo, N., Lechner, A. J.: *Am. J. Physiol.*, **11**, R178-R180, 1982.

