

# PAPEL DE LOS RECEPTORES HISTAMINICOS $H_1$ DEL NUCLEO CAUDADO EN LOS DEFICITS COGNITIVOS Y DE ACTIVIDAD PRODUCIDOS POR DESCARGAS INESCAPABLES EN RATAS

José A. LOPEZ, Catalina RAMIS y Rubén V. RIAL

Laboratorio de Fisiología Animal. Dpto. de Biología y CC de La Salud. Universidad de las Islas Baleares

## RESUMEN

La actividad antihistamínica de algunos antidepresivos tricíclicos y de otras familias se conoce desde hace tiempo. Varios autores asocian el poder sedante de estas drogas con su afinidad por los receptores de tipo  $H_1$ . En el presente trabajo se presentan los efectos producidos por la microinyección en el núcleo caudado de 2-tiazoliletilamina y astemizol (agonista y antagonista selectivos para los receptores  $H_1$ ) en el contexto

de un modelo animal de depresión. Sin descartar la posibilidad de que el antagonista efectivamente ejerza una cierta influencia sedante, sí que produce un claro deterioro cognitivo de los animales experimentales. Este hecho cuestiona al menos una de las áreas de actividad de algunos antidepresivos de uso común.

**Palabras clave:** Receptores  $H_1$ . Núcleo caudado. Modelo depresión.

## ABSTRACT

*Role of caudate nucleus histaminic receptors  $H_1$  on cognitive impairment and activity produced by inescapable shocks in rats.* - The antihistaminic activity of some tricyclic antidepressants is well known. Some authors associate the sedative power of these drugs with their affinity through of  $H_1$  receptors. In the present research, using a animal depression model, the effects produced by the microinjection of 2-Thiazolylethylamine and astemizol (selective agoniste and antagoniste

for  $H_1$  receptors) into the caudate nucleus are presented. Without rejecting the possibility that the antagoniste have a certain sedative influence, the most clear effect was the cognitive impairment of the experimental animals produced by the antagoniste. This results introduce some doubts about the activity areas of some antidepressive drugs currently used.

**Key words:**  $H_1$  receptors. Caudate nucleus. Depression model.

A pesar de la enorme atención focalizada en el estudio de la enfermedad depresiva durante las últimas décadas, los trastornos neurofisiológicos subyacentes o acompañantes de esta enfermedad no han sido aún plenamente clarificados. Muchos

agentes antidepresivos de uso clínico interactúan simultáneamente con varios sistemas de neurotransmisores en uno o más puntos de sus respectivas rutas metabólicas y/o funcionales. Sin embargo ninguna de esas acciones por sí sola parece ser esencial. Cabría concebir la depresión como un fenómeno complejo cuyos síntomas, variables de un caso a otro, podrían estar relaciona-

---

*Psicothema*, 1989, vol. 1, nº 1-2, pp. 107-117.

dos con diversos patrones de disfunciones afectando a varios sistemas de neurotransmisores y estructuras cerebrales. Aunque cada vez se van conociendo más datos sobre el papel de los principales neurotransmisores (acetilcolina, serotonina, noradrenalina, GABA), se está olvidando el estudio de otros compuestos.

El papel de la histamina en los trastornos depresivos ha recibido muy escasa atención experimental quizá debido a las dificultades que entraña su estudio y que derivan de la doble localización de este compuesto en el SNC (neuronas y células cebadas) y de la ausencia hasta fechas recientes de agonistas y antagonistas selectivos. Sin embargo se conoce desde hace tiempo la acción antihistamínica de varios agentes antidepressivos (RICHELSON et al., 1979; TAYLOR et al., 1980; NOWACK, 1980; HALL et al., 1983 y GREEN et al., 1977), la distribución diferencial de histamina en diversas áreas cerebrales (LINDSAY et al., 1984; NISHIBORY, 1984 y RYOZO et al., 1984) y otras características de este compuesto que le confieren un papel destacado en la fisiología cerebral (véase la revisión de PRELL et al., 1986).

Existen dos tipos de receptores de histamina bien definidos ( $H_1$  y  $H_2$ ) y localizados en el SNC y un tercero todavía en estudio. Los receptores  $H_1$  se han encontrado principalmente en membranas neuronales y en menor proporción en células gliales (CHANG et al., 1980) pero no en células cebadas ni en vasos sanguíneos donde los receptores  $H_2$  son más frecuentes (EDVINSON, 1976). Algunos antidepressivos como la doxepina o la amitriptilina presentan una alta afinidad por los receptores  $H_1$  (RICHELSON, 1978) actuando por inhibición competitiva (TAYLOR, 1980) sin que se hayan detectado alteraciones en ningún punto del metabolismo de la histamina tras su administración (NOWACK, 1980). Aunque estos y otros antidepressivos actúan también como receptores  $H_2$ , lo hacen con menor potencia.

A dosis farmacológicas, al menos los compuestos citados, actúan sobre los sistemas histamínicos principalmente bloqueando los receptores  $H_1$  (RICHELSON et al., 1979). HALL et al. (1983) sugieren que

el efecto comportamental de la acción sobre este receptor podría ser de tipo sedante a juzgar por la correlación entre la afinidad por receptores de histamina y el poder sedante de distintos antidepressivos.

De acuerdo con los datos sobre la distribución cerebral de histamina (RYOZO, 1984), el núcleo caudado (NC) presenta una cantidad apreciable de histamina de la cual un alto porcentaje es de origen neuronal. La vida media de la histamina contenida en el NC es la más corta de todas las regiones cerebrales estudiadas, indicando que las neuronas histamínicas aquí son las más activas. El NC además desarrolla funciones cognitivas y motoras (DIVAC y OGREN, 1979), ambas implicadas en los trastornos depresivos y ampliamente discutidas en el contexto de los modelos animales de depresión.

El objetivo de los experimentos que se describen a continuación consistía en evaluar el efecto de los receptores  $H_1$  del NC sobre los trastornos motores y cognitivos producidos por la administración de descargas eléctricas inescapables de acuerdo con el modelo de indefensión aprendida, modelo animal de depresión con validez farmacológica reconocida (SHERMAN et al., 1979). Para ello se utilizó un diseño experimental similar al de JACKSON et al. (1980) que permite separar en cierta medida déficits motores y cognitivos. De acuerdo con la bibliografía revisada, cabría esperar de la inyección de un antihistamínico, una mejoría en los déficits producidos por el entrenamiento depresógeno.

## EXPERIMENTO 1

La hipótesis principal de la indefensión aprendida afirma que la administración de castigo sobre el cual los animales experimentales no tienen control, produce déficits motores y cognitivos que se deben a la incontrolabilidad del castigo más que al castigo en sí mismo. El primer experimento se diseñó para constatar la validez de esta hipótesis bajo determinadas condiciones experimentales.

### *Sujetos*

Se utilizaron 30 ratas macho de la cepa wistar de 100-120 días de edad pesando entre 300 y 350 gr. al comienzo de los experimentos. Durante su crianza dispusieron de agua y comida «ad libitum» y se mantuvieron con un fotoperíodo de 12 h. de luz y 12 h. de oscuridad. Todos los animales fueron aislados diez días antes del comienzo de los experimentos que se realizaron siempre a las mismas horas.

### *Procedimientos y aparatos*

Cada animal fue asignado a uno de tres grupos (diez animales por grupo). Tras diez días de aislamiento cada grupo recibió un pretratamiento diferente y 24 h. después se realizaron la pruebas dirigidas a evaluar el efecto de estos pretratamientos.

Los animales del primer grupo (descarga inescapable -DI-) fueron situados en un tubo de 24 cm. de longitud y 8 cm. de diámetro cerrado por ambos extremos y allí recibieron, a través de electrodos pinzados en la cola y aumentados con pasta conductora, una serie de 80 descargas eléctricas de 0.9 mA de intensidad y 5 s. de duración, administradas según un programa de intervalo variable (15-110 s.). Se utilizó una fuente de descarga de marca Letica, modelo LI2700 y un módulo variable LI2500 de la misma marca. En este caso el animal no tenía ningún control sobre la descarga.

Los animales del segundo grupo (control -C-) fueron situados en un tubo de las mismas características por el mismo período de tiempo pero no recibieron descarga alguna.

Los animales del tercer grupo (descarga escapable -DE-), situados en un tubo de las mismas dimensiones a cuyo extremo anterior se incorporó un accesorio de palanca que el animal podía presionar con el hocico a través de un orificio de 2 cm. de diámetro centrado en la tapa, recibieron una serie de 90 descargas de 0.9 mA en un programa de intervalo variable (15-110 s.). Durante los primeros diez ensayos la descarga terminaba automáticamente al cabo de 15 s. o cuando el animal presionaba una sola vez la pa-

lanca. Durante los siguientes 80 ensayos el animal debía presionar la palanca dos veces para escapar de la descarga. Con este procedimiento todos recibieron descargas superiores a los 5 s. de duración en un 98 por ciento de los ensayos.

Un día después todos los grupos pasaron por la misma rutina experimental. Encerrados en sus jaulas de procedencia los animales se colocaron sobre un módulo sensible (Panlab 0603) que registraba su actividad durante treinta minutos.

Después se les sacaba de sus jaulas y se les mantenía durante dos minutos en las manos del experimentador (manipulación requerida para administrar la dosis de histamínico o antihistamínico en los siguientes experimentos) y volvían a pasar otros treinta minutos sobre el módulo sensible.

Acto seguido se colocaba a los animales en un laberinto de tres brazos dispuestos en ángulos de 120 grados. Cada brazo medía 23/11/14 cm. A 2 cm. del suelo el laberinto tenía un suelo falso construido con varillas metálicas de 0.6 cm. de grosor situadas a 1.5 cm. una de otra. El techo de plexiglas transparente tenía acoplado un altavoz. Situados en esta estructura y tras un período de 5 min. de adaptación, los animales pasaban por un test de aprendizaje de escape señalado de 40 ensayos. Cada ensayo comenzaba con el encendido simultáneo del altavoz y una descarga de 0.9 mA de intensidad administrada con «escrambler» a través de las varillas del suelo. El sonido y la descarga terminaban si el animal entraba en el brazo izquierdo con respecto del que se encontraba al comienzo del ensayo y llegaba con la cabeza hasta la mitad del brazo. Si por el contrario realizaba un giro hacia la derecha, se registraba como error pero entonces se requería un nuevo giro hacia la izquierda para acabar la descarga. Cuando el animal no daba la respuesta apropiada la descarga acababa automáticamente al cabo de 40 s. Durante esta prueba se registraron además de los errores cometidos, el tiempo de latencia de la primera respuesta, tanto si ésta era la correcta como si no. Durante el período de adaptación se registraron todos

los giros espontáneos que los animales realizaban explorando el laberinto.

**Resultados**

Los resultados de los dos test de actividad (antes y después del simulacro de inyección) se muestran en la tabla 1. El grupo de control demostró mayor actividad en ambos ensayos que los grupos que recibieron descarga eléctrica. Comparaciones estadísticas con la prueba T de Student indicaron que no existía diferencia significativa entre los grupos con descarga (escapable e inescapable) pero sí eran significativas las diferencias entre estos dos grupos y el de control ( $p \leq 0.01$ ). Por otro lado, en los tres grupos se detecta una disminución de actividad del primer al segundo ensayo que son significativas en todos los casos ( $p \leq 0.01$ ).

Durante los minutos de adaptación al laberinto, la preferencia derecha-izquierda fue prácticamente idéntica para todos los grupos, oscilando entre el 52 y el 55 por ciento de elecciones hacia la izquierda.

La latencia media de respuesta para cada grupo en bloques de 10 ensayos se muestra en la figura 1. Mientras que el grupo de control reacciona con rapidez y de una forma estable a lo largo de todo el test, el grupo que recibió descarga inescapable tiende a aumentar y el que recibió descarga escapable tiende a disminuir sus tiempos de

latencia a lo largo del test. Al final las diferencias son significativas en ambos casos: el grupo de descarga inescapable fue significativamente más lento que el de control (t-test,  $p \leq 0.01$ ) y el grupo que recibió descarga escapable fue más rápido que el de control ( $p \leq 0.01$ ).

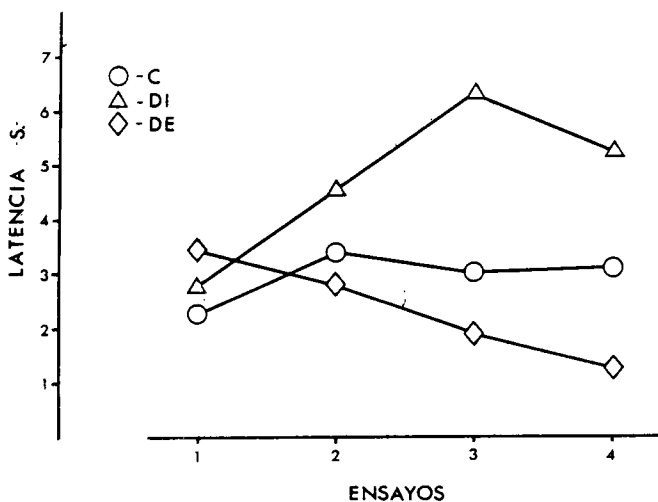
La figura 2 muestra el porcentaje de ensayos con uno o más errores promediados en bloques de 10 ensayos. En esta variable todos los grupos presentan una tendencia a disminuir, sin embargo el grupo de descarga inescapable disminuye más lentamente que el control (t-test para el último bloque de ensayos,  $p \leq 0.01$ ) y el grupo de descarga escapable disminuye más rápidamente que el control (t-test para el último bloque de ensayos,  $p \leq 0.01$ ).

*Discusión de resultados*

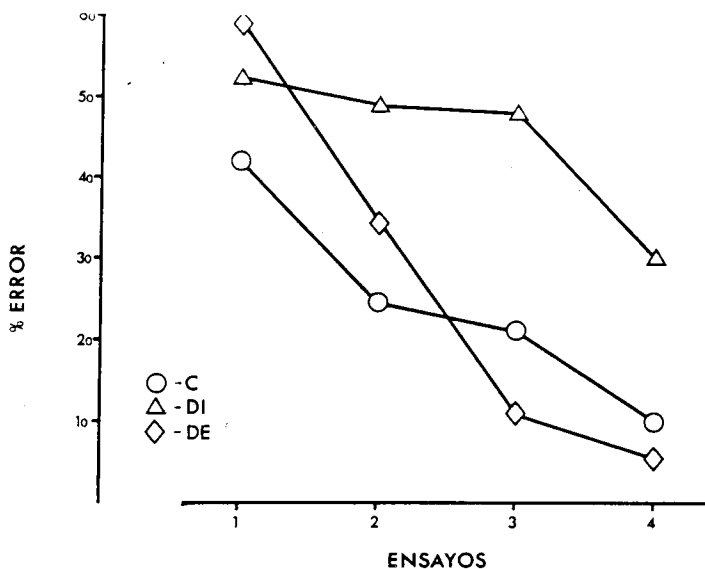
En este experimento se ha detectado un importante déficit de actividad en los dos grupos que recibieron descarga eléctrica independientemente de que existiera o no acceso al control de la descarga. Sin entrar en detalles cabe decir que esta circunstancia ha sido frecuentemente observada (SELIGMAN, 1975; JACKSON et al., 1978 y 1980). La disminución observada en todos los grupos del primer al segundo ensayo podría ser atribuida a un efecto de habituación o al estrés producido por la manipula-

	EXPERIMENTO 1			EXPERIMENTO 2		EXPERIMENTO 3			
	control	descarga inescapable	descarga escapable	control	descarga inescapable	control	descarga inescapable	control	descarga inescapable
	Tia.		Ast.						
Ensayo 1	422 ± 53	268 ± 31	231 ± 27	400 ± 47	262 ± 23	445 ± 63	240 ± 25	460 ± 68	281 ± 34
Ensayo 2	209 ± 23	110 ± 17	115 ± 11	218 ± 20	97 ± 14	192 ± 14	82 ± 17	92 ± 13	86 ± 15

**Tabla 1.**— Medidas de actividad en los grupos de todos los experimentos antes (ensayo 1) y después (ensayo 2) de la inyección. En todos los casos la actividad en el primer ensayo es mayor que en el segundo ( $p \leq 0.01$ ). En todos los casos la actividad de los grupos control es mayor que la de los grupos que recibieron descarga eléctrica ( $P \leq 0.01$ ) excepto en el caso de los grupos inyectados con astemizol. El control inyectado con astemizol presenta una actividad significativamente menor que los demás controles ( $p \leq 0.01$ ) tras la inyección. Todas las diferencias analizadas con la prueba t de Student.



**Figura 1.**— Tiempos de latencia en segundos para cada grupo del experimento 1 en bloques de diez ensayos. El grupo que recibió descargas inescapables (DI) hace tiempos significativamente mayores en el segundo ( $p \leq 0.5$ ), tercero y cuarto ( $p \leq 0.01$ ) bloques de ensayos. El grupo que recibió descargas escapables realiza tiempos menores que el control en el tercero ( $p \leq 0.5$ ) y cuarto ( $p \leq 0.01$ ) bloques de ensayos. Todas las diferencias analizadas con la prueba t de Student.



**Figura 2.**— Porcentaje de ensayos con uno o más errores agrupados en bloques de diez ensayos obtenidos por los grupos del experimento 1. El grupo de descarga inescapable (DI) realizó más ensayos con error en el segundo, tercero y cuarto bloques de ensayos ( $p \leq 0.01$ ) que el grupo de control (C). El grupo de descarga escapable (DE) hizo porcentajes menores que el control en el tercero ( $p \leq 0.01$ ) y cuarto ( $p \leq 0.5$ ) bloques de ensayos. Ambos grupos con descarga hicieron mayores porcentajes en el primer bloque de ensayos (DI:  $p \leq 0.5$ ; DE:  $p \leq 0.01$ ). Todas las diferencias analizadas con la prueba t de Student.

ción del animal entre los ensayos o a ambos simultáneamente.

Los resultados obtenidos en el test de aprendizaje de escape en el laberinto son similares a los obtenidos por JACKSON et al. (1980). En este caso los déficits producidos por la exposición al choque inescapable son directamente atribuibles a la inescapabilidad de las descargas ya que los animales del grupo de descarga escapable, aun recibiendo una mayor cantidad de descarga, no manifiestan déficit alguno sino más bien una facilitación cognitiva y, a la postre, también motora. Estos resultados no pueden ser explicados en base a un déficit motor exclusivamente como otros autores sugieren ya que al comienzo del test ambos grupos con descarga presentaron tales déficits y sin embargo esto no fue obstáculo para que el grupo de descarga escapable cometiera menos errores y acabara dando respuestas más rápidas que los otros.

La conclusión final de este experimento es que efectivamente se ha producido «indefensión» según la definición clásica y se han detectado asociados a ella déficits cognitivos y también motores.

## EXPERIMENTO 2

Dado que los compuestos activos se iban a inyectar directamente en el núcleo caudado, se hacía necesario comprobar si las manipulaciones quirúrgicas para ello requeridas afectaban de alguna forma a las variables estudiadas. Este experimento se diseñó concretamente para evaluar posibles influencias de la instalación de una cánula intracerebral y la inyección de un volumen extraño de polietilenglicol en el NC sobre el comportamiento de los animales sometidos a descargas inescapables.

### *Sujetos*

Se utilizaron 16 ratas macho de la cepa wistar de las mismas características que en el experimento anterior.

### *Procedimientos y materiales*

En el primer día de los experimentos

todos los animales sufrieron una operación quirúrgica destinada a implantar una cánula guía intracerebral fija. Para ello se anestesió a las ratas con pentobarbital sódico (50 mg./kg. i.p.), se les afeitó para exponer la piel que cubre el cráneo y fueron colocadas en un aparato estereotáxico (LPC). Se expuso el cráneo y sobre él se practicó un orificio de 1,3 mm. con un taladro dental directamente sobre el NC. Después se introdujo la cánula guía (aguja hipodérmica de 10 mm. de longitud y 0.7 mm. de diámetro exterior) hasta una profundidad de dos mm. por encima del sitio de aplicación. Las coordenadas estereotáxicas de este sitio fueron A+ 1,5 mm., L 2.7 mm. usando los planos y la posición de la barra de incisivos descritos por PAXINOS y WATSON (1982). Se practicaron luego otros dos orificios parciales y en ellos se insertaron dos tornillos que servirían de soporte para el cemento dental vertido alrededor de la cánula. Retirados del aparato estereotáxico, los animales fueron enjaulados en solitario durante diez días (período de recuperación).

Tras ese período, las 16 ratas se distribuyeron al azar en dos grupos, uno que recibió descargas inescapables y otro que sirvió de control.

Durante el resto de los experimentos se siguió la misma rutina descrita para los grupos equivalentes del experimento anterior con una sola excepción: entre los dos test de actividad se les inyectó 1 microl. de polietilenglicol-400, vehículo para disolver los compuestos activos en el siguiente experimento. Para la microinyección se utilizó una jeringa HAMILTON de 1 microl. Al final de los experimentos las ratas fueron sacrificadas y se practicó un análisis histológico simple para verificar el emplazamiento de la cánula y evaluar cualquier posible daño en el tejido nervioso circundante. Se repusieron todos los animales en los que el análisis histológico resultó negativo.

### *Resultados*

Los resultados obtenidos en este experimento se muestran en las tablas 1 y 2. No se encontró significación estadística con los grupos respectivos del primer experimento

en ninguna de las variables estudiadas al tiempo que se mantenían las diferencias encontradas en aquél: menor actividad, mayores tiempos de reacción y un mayor número de errores al final del test de aprendizaje en el grupo de descarga inescapable que en el control.

### Discusión

En este experimento se omitió, como en el siguiente, el grupo de descargas escapables. Esta circunstancia tiene múltiples precedentes en estudios farmacológicos y también en estudios sobre el propio modelo de indefensión una vez que se ha demostrado la validez del diseño experimental y siempre que dicho grupo no sea esencial para la interpretación de los resultados finales.

Por lo demás, los resultados obtenidos aquí demuestran que la operación quirúrgica y la introducción de 1 microl. de polietilenglicol 400 en el núcleo caudado no afectaron al comportamiento del animal en las variables bajo estudio y que, por tanto, el modelo seguía siendo útil tras estas manipulaciones.

## EXPERIMENTO 3

El objetivo de este nuevo experimento consistía en estudiar el posible rol de los re-

ceptores de histamina del tipo H<sub>1</sub> contenidos en el núcleo caudado sobre los déficits producidos por choques inescapables. Para ello se utilizaron 2-tiazoliletilamina y astemizol (agonista y antagonista específicos para este receptor) manteniéndose las demás condiciones experimentales descritas en el anterior experimento.

De acuerdo con la bibliografía revisada, cabía esperar un efecto sedante tras la inyección del antagonista y, dada la relación de estos compuestos con los antidepresivos, una mejoría en los déficits cognitivos.

### Sujetos y procedimientos

Se utilizaron 32 ratas macho de la cepa wistar de las mismas características ya descritas. Estos animales fueron distribuidos al azar en dos grupos: uno de ellos fue inyectado con 2-tiazoliletilamina (agonista de receptores H<sub>1</sub>) y el otro con astemizol (antagonista H<sub>1</sub>). A su vez cada uno de estos grupos fue dividido en dos, de los cuales uno recibió descargas inescapables y el otro sirvió de control sin descarga.

Toda la secuencia experimental seguida en este caso fue idéntica a la descrita en los experimentos anteriores con la sola excepción de que en este caso, entre ambas pruebas de actividad se inyectaron 1 microl. de 2-tiazoliletilamina (97X10E-10 g./l. de polietilenglicol) o de astemizol (1.25X10E-9 g./l. de polietilenglicol).

	BLOQUE 1	BLOQUE 2	BLOQUE 3	BLOQUE 4	
CONTROL	2,2	3,3	3,0	3,1	Latencia
DESCARGAS INESCAPABLES	2,4	3,9 <sub>s</sub>	5,9	5,4	
CONTROL	50	31	24	12	Porcentaje de error
DESCARGAS INESCAPABLES	43	52	34	45	

**Tabla 2.**— Tiempo de latencia en segundos y porcentaje de ensayos con uno o más errores obtenidos por los grupos del experimento dos (inyección de polietilenglicol). No existen diferencias significativas entre los resultados de estos grupos y sus equivalentes en el experimento 1 (representados en figura 1 y 2). Los tiempos de latencia del grupo con descargas inescapables son mayores que los del control en el segundo ( $p \leq 0.05$ ), tercero y cuarto bloques de ensayos ( $p \leq 0.01$ ). El porcentaje de ensayos con error para el grupo de descargas inescapables es mayor que el del grupo control en el segundo ( $\leq 0.01$ ), tercero ( $p \leq 0.5$ ) y cuarto ( $p \leq 0.01$ ) bloques de ensayos. Todas las diferencias analizadas con la prueba t de Student.

## Resultados

Los resultados de actividad obtenidos en este experimento aparecen en la tabla 1. En esta variable no existen diferencias entre los grupos inyectados con 2-tiazoliletilamina y sus correspondientes en los experimentos 1 y 2, sin embargo el grupo de control inyectado con astemizol disminuyó su actividad de forma sensible llegando a ser significativa la diferencia con el mismo grupo en los anteriores experimentos (t-test:  $p < 0.01$ ).

Los resultados sobre tiempos de latencia que se encuentran en la figura 3 muestran como al final del test de aprendizaje de escape en el laberinto los tiempos de latencia de los dos grupos inyectados con Tiazoliletilamina son significativamente menores que los correspondientes en los experimentos (t-test:  $p < 0.01$ ). El control que recibió astemizol muestra tiempos más largos al final del test, tiempos parecidos a los del grupo de descargas inescapables que son significativamente mayores que los realizados por los grupos control en los experimentos anteriores (t-test:  $p < 0.01$ ).

Resultados parecidos pero más claros pueden apreciarse en la figura 4 donde se representa la evolución de los errores cometidos a lo largo del test. En este caso el grupo de descarga inescapable inyectado con tiazoliletilamina comete menos errores que su equivalente en experimentos 1 y 2 (diferencias significativas para el tercer y cuarto bloques de ensayos:  $p < 0.01$ ) mientras que el grupo control inyectado con astemizol comete significativamente más errores que su equivalente ( $p < 0.01$ ) siendo su comportamiento en esta variable similar al del grupo que recibió descargas inescapables.

## Discusión

La inyección de astemizol en el núcleo caudado parece producir en los animales control, no sometidos a descarga eléctrica, «síntomas» parecidos a los producidos por descargas inescapables: disminución del nivel de actividad y aumento en las dificultades para realizar un aprendizaje. El grupo

que recibió descargas inescapables y fue inyectado con astemizol, exhibió los «síntomas» típicos de los animales sometidos a descarga inescapable pero sutilmente aumentados: exploraron menos activamente el laberinto durante la fase de adaptación y en cada ensayo con error cometían más errores por término medio que sus equivalentes en los experimentos anteriores (datos no presentados).

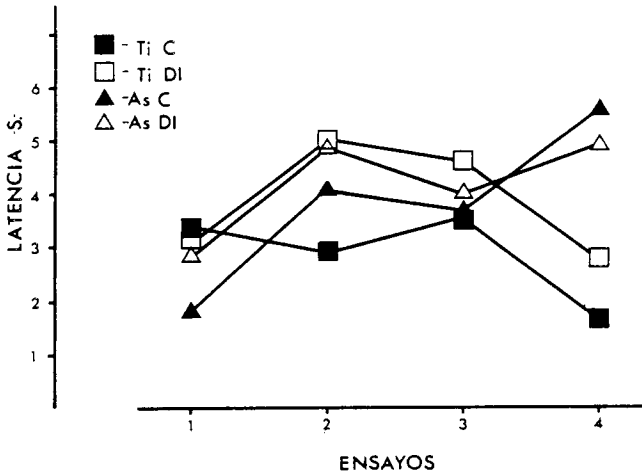
La conclusión que se deriva es que la inyección de astemizol, antagonista específico de receptores  $H_1$ , disminuye la actividad y produce déficits cognitivos, efectos que no se suman a los ya generados por pretratamiento con descargas inescapables.

Por el contrario la inyección de 2-tiazoliletilamina, agonista específico de receptores  $H_2$ , resultó en una clara facilitación en el aprendizaje de la tarea propuesta sin afectar sensiblemente a las medidas de actividad.

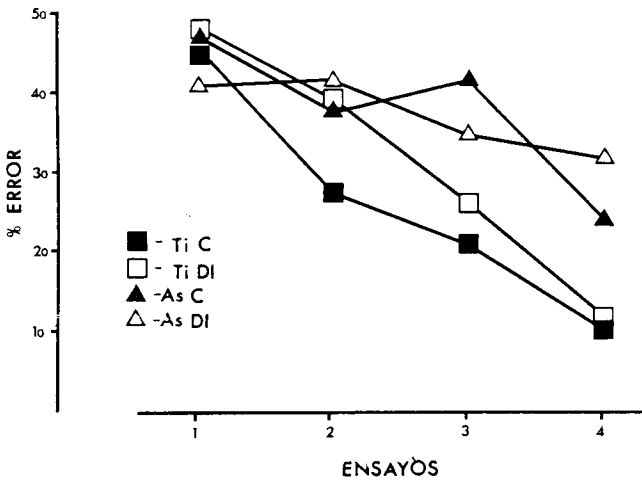
La disminución de actividad tras la inyección del antagonista podría estar relacionada con el efecto sedante que HALL y col. (1983) atribuyen a la acción antihistamínica. Efectivamente este agente podría estar sedando a los animales experimentales, sin embargo esto no parece ayudarles a aprender mejor o más rápidamente.

La interacción de 2-tiazoliletilamina y astemizol con los procesos cognitivos que gobiernan la tarea de aprendizaje propuesta en estos experimentos es más difícil de relacionar con investigaciones anteriores. Revisando la escasa bibliografía que relaciona la administración de histamina o agentes histamínicos con aspectos del aprendizaje, solamente GERALD y MAICKEL (1972) encuentran empeoramiento en la ejecución de una tarea de aprendizaje discriminativo tras la administración de antihistamínicos. Sin embargo estos mismos autores y otros (FRAILE, DE LA CALLE y RIAL, 1974; TASAKA y col., 1981) encuentran empeoramientos en tareas de evitación ya adquiridas tras la aplicación de histamina y agonistas, sin que los antagonistas presenten una actividad por sí mismos. Dado que estos resultados son todos atribuidos a la acción de estos compuestos sobre el hipotálamo





**Figura 3.**— Tiempo de latencia de la primera respuesta en segundos para todos los grupos del experimento 3. En el último bloque de ensayos los grupos inyectados con 2-tiazoliletilamina (Ti.C y Ti.DI) realizan tiempos menores que sus equivalentes en el experimento 1 (C y DI), ( $p \leq 0.01$ ) y mantienen las diferencias entre ellos ( $p \leq 0.01$ ). El grupo de control inyectado con astemizol (As.C) hizo tiempos mayores en el último bloque de ensayos que su equivalente en el experimento 1 ( $p \leq 0.01$ ) y desaparece la significación estadística con respecto del grupo de descargas inescapables también inyectado con astemizol (As.DI). Todas las diferencias analizadas con la prueba t de Student.



**Figura 4.**— Porcentaje de ensayos con error, representados en bloques de diez ensayos, para todos los grupos del experimento 3. Los grupos inyectados con 2-tiazoliletilamina (Ti.C y Ti.DI) presentan un comportamiento similar. No existen diferencias significativas entre ellos a partir del segundo bloque de ensayos. De éstos, el de descarga inescapable (Ti.DI) hizo porcentajes menores que su equivalente en el experimento 1 ( $p \leq 0.01$ ) y el control (Ti.C) no presentó diferencias significativas con respecto del control del experimento 1 ( $p \leq 0.01$ ). El grupo de control inyectado con astemizol (As.C) realizó un porcentaje significativamente mayor que su equivalente en el experimento 1 en el tercer y cuarto bloques de ensayos ( $p \leq 0.01$ ). Todas las diferencias analizadas con la prueba t de Student.

tálamo y concretamente sobre receptores  $H_1$ , cabe pensar que: a) estos receptores se encuentran efectivamente implicados en procesos de aprendizaje y b) no todos los tipos de aprendizaje resultan igualmente afectados por la inyección de agonistas y antagonistas de histamina; posiblemente el área de aplicación sea una variable importante en este sentido.

De otro lado, la simetría en los efectos producidos por el agonista y el antagonista en el porcentaje de ensayos con error a lo largo del test sugiere que la histamina del núcleo caudado tiene un papel activo en los procesos cognitivos afectados por la administración de descargas inescapables. En este sentido la posibilidad de que los agentes utilizados hayan interactuado con otros sistemas no histaminérgicos es baja dadas su especificidad y la baja concentración con la que fueron aplicados.

Por último y sin olvidar las particularidades de este estudio ni las dificultades de generalización al fenómeno de la depresión humana, sí que se puede advertir un cierto riesgo en el uso clínico de antidepressivos con acción antihistamínica ya que además de su acción sedante, no siempre necesaria en la terapia de la depresión, podrían estar generando un déficit cognitivo o al menos una «tensión funcional» facilitando y dificultando los mismos procesos en distintos puntos del cerebro, cuando son administrados por vía oral. Evidentemente dar solidez a una afirmación como ésta requeriría un conocimiento más completo del que actualmente existe sobre el papel de los receptores centrales de histamina y sobre la forma en que esas funciones son afectadas por distintos compuestos aplicados por distintas vías.

## BIBLIOGRAFIA

- Chang, R. S. L., Tran, V. T. y Snider, S. H. (1980). Neurotransmitter receptor localization. *Brain Res.*, 190: 95-110.
- Divac, I. y Ogren, S. O. (1980). The neostriatum. Pergamon Press, NY.
- Edvinson, L., Owman, C. y Sjoeborg, N. O. (1976). Autonomic nerves, mast cells and amine receptors in human brain vessels. *Brain Res.*, 115: 377-393.
- Fraile, E., De la Calle, A. y Rial, R. V. (1974). Influencia de la histamina sobre el aprendizaje instrumental de fuga. *Bol. R. Soc. Esp. Hist. Nat.*, 72: 245-252.
- Gerald, M. C. y Maickel, R. P. (1972). Studies on the possible role of brain histamine in behaviour. *Brit. J. Pharmacol.*, 44 (3): 462-471.
- Green, J. P. (1978). Histamine in the central nervous system. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, 21: 337-339.
- Hall, H. y Ogren, S. D. (1983). Effects of antidepressant drugs on histamine H<sub>1</sub> receptors. *Life Sci.*, 34: 597-605.
- Jackson, R. J., Alexander, J. H. y Maier, S. F. (1980). Learned helplessness, inactivity and associative deficits: effects of inescapable shock on response choice escape learning. *Exp. Psychol.: Anim. Behav.*, 6 (1): 1-21.
- Jackson, R. J., Maier, S. E. y Rapaport, P. M. (1978). Exposure to inescapable shock produces both, activity and associative deficits in the rat. *Learning and Mot.*, 9: 69-98.
- Lindsay, B. y Hough, J. K. (1984). Histamine turnover in regions of rat brain. *Brain Res.*, 52: 403-408.
- Nishibori, M., Oishi, R. y Saeki, K. (1934). Histamine turnover of different mammalian species: implications for neuronal histamine half life. *J. Neurochem.*, 43 (6): 1.544-1.549.
- Novak, J. Z. y Zandrowski, E. (1980). Histamine in the rat brain: effect of treatment with histidine, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antagonists and tricyclic antidepressants. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 32: 695-702.
- Paxinos, G. y Watson, C. (1982). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press.
- Prell, G. P. y Green, J. P. (1986). Histamine as a neuroregulator. *Ann. Rev. Neurosci.*, 9: 209-254.
- Richelson, E. (1979). Tricyclic antidepressant and histamine H<sub>1</sub> receptors. *Mayo Clin. Proc.*, 54: 669-674.
- Ryozo, O., Masahiro, N. y Kiyomi, S. (1984). Regional differences in the turnover of neuronal histamine in the rat brain. *Life Sci.*, 34: 691-699.
- Seligman, M. E. P., Rosellini, R. A. y Kozack, M. S. (1975). Learned helplessness in the rat: time course, immunization and reversibility. *J. Com. Physiol. Psychol.*, 88 (2): 542-547.
- Sherman, A. D., Allers, G. L., Petty, F. y Henn, F. A. (1979). A neuropharmacological relevant model of depression. *Neuropharmacol.*, 18: 891-893.
- Taylor, J. E. y Richelson, E. (1980). High affinity binding of tricyclic antidepressants to histamine H<sub>1</sub>-receptors: fact and artifact. *Eur. J. Pharmacol.*, 67: 41-46.