

DOPAMINE DEPLETION EFFECTS ON THE PILOCARPINE MODEL OF EPILEPSY

Henrique Monteiro Costa Cassela Lacerda¹ (STL/CSB), e-mail:
Henrique.cassela@hotmail.com;

Ana Gabrielle Ferreira Neves ¹ (STL/CSB), e-mail: anagabriellefn@gmail.com;

José Cláudio da Silva ^{1,2} (Co-orientador), e-mail: icsneuroc1@gmail.com;

Euclides Maurício Trindade Filho (Orientador), e-mail: emtfilho@gmsil.com.

¹Centro Universitário CESMAC, Maceió, Alagoas, Brasil.

²Laboratório de Neurociência e Comportamento da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, Alagoas, Brasil.

4.00.00.00-1 Ciências da Saúde 4.01.01.07-0 Neurologia

Introdução: O conteúdo de dopamina nas estruturas cerebrais tem sido relacionado à excitabilidade neuronal e várias abordagens têm sido utilizadas para estudar este fenômeno durante a vulnerabilidade a crises (MCNAMARA, 1994; SCHWARTZKROIN et al., 1996; BOZZI; BORRELLI, 2013). A dopamina foi implicada na modulação do limiar de crises epiléticas em modelos animais de epilepsia (WEINSHENKER; SZOT, 2002). Além disso, a ligação reduzida do transportador de dopamina foi relatada para epilepsia mioclônica juvenil na substância negra e tegmento ventral (ODANO et al., 2012) e epilepsia com crises tônico-clônicas no putâmen (CLUMAS et al., 2010), sugerindo que as alterações dopaminérgicas podem estar relacionadas à manifestação motora pronunciada de crises relacionadas à síndrome. O uso de ligantes dopaminérgicos específicos para diferentes subclasses de receptores de dopamina (DA) permitiu demonstrar que o DA possui ação antiepiléptica em uma ampla variedade de modelos animais. A dopamina foi implicada na modulação do limiar convulsivo em modelos animais de epilepsia (WEINSHENKER D, SZOT P, 2002). Outros estudos enfocaram o papel do sistema dopaminérgico dentro do circuito gânglio basal-talamocortical e sua capacidade assumida de controlar a propagação de convulsões (DERANSART, 2002). **Objetivo:** No presente trabalho, descrevemos os efeitos da depleção de dopamina após a administração de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) na pars compacta da substância negra em ratos submetidos ao modelo de epilepsia com pilocarpina. **Métodos:** A suscetibilidade ao estado de mal epilético induzido pela pilocarpina, bem como a frequência das crises espontâneas durante o período crônico do modelo, foi determinada. Como o hipocampo é uma das principais estruturas no desenvolvimento desse modelo de epilepsia, os níveis de dopamina nessa região também foram determinados após a administração do medicamento. **Resultados:** Sessenta e dois por cento

dos ratos pré-tratados com 6-OHDA (15/24) e 45% dos que receberam a solução controle (11/24) evoluíram para crises límbicas motoras evoluindo para estado de mal epiléptico, após a administração de pilocarpina. A gravidade das crises durante o período crônico foi significativamente maior nos ratos epiléticos que receberam 6-OHDA (56,52%), quando comparados ao grupo controle (4,16%). A frequência de convulsões durante o período crônico, em ratos epiléticos que receberam 6-OHDA, foi semelhante à observada em ratos controle. **Conclusão:** Observou-se que a injeção de pilocarpina em animais previamente depletados dessa monoamina facilitou a indução do estado de mal epiléptico. Essa facilitação foi acompanhada por um aumento da gravidade das crises epiléticas, demonstrado por uma maior incidência de crises tônicas, que invariavelmente levavam o animal à morte. A hipóxia pode ter sido a causa provável da morte, pois apresentavam apneia durante as crises tônicas e uma cianose acentuada era evidente durante e após as crises.

Palavras-chave: Dopamina, Pilocarpina, epilepsia, substantia nigra, hipocampo.

Introduction: The dopamine content in cerebral structures has been related to neuronal excitability and several approaches have been used to study this phenomenon during seizure vulnerability. Dopamine has been implicated in the modulation of seizure threshold in animal models of epilepsy (Weinshenker D, Szot P, 2002). Furthermore, reduced dopamine transporter binding has been reported for juvenile myoclonic epilepsy in the substantia nigra and ventral tegmentum (Ciumas et al., 2008; O ano et al., 2012) and epilepsy with tonic-clonic seizures in the putamen (Ciumas et al., 2010), suggesting that dopaminergic alterations may be related to the pronounced motor manifestation of syndrome-related seizures. The use of dopaminergic ligands specific for different subclasses of dopamine (DA) receptors allowed to demonstrate that DA has an anti-epileptic action in a wide variety of animal models. Dopamine has been implicated in the modulation of seizure threshold in animal models of epilepsy (Weinshenker D, Szot P, 2002). Further studies have focused on the role of the dopaminergic system within the basal ganglia-thalamocortical circuitry and its assumed ability to control the propagation of seizures (Deransart, 2002).

Objective: In the present work, we have described the effects of dopamine depletion after the administration of 6-hidroxidopamine (6-OHDA) into the pars compacta of substantia nigra in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. **Methods:** Susceptibility to pilocarpine-induced status epilepticus as well as the spontaneous seizure frequency during the chronic period of the model was determined. Since the hippocampus is one of main structures in the development of this epilepsy model, the dopamine levels in this region were also

determined after drug administration. **Results:** Sixty-two percent of 6-OHDA pre-treated rats (15/24) and 45% of those receiving the control solution (11/24) progressed to motor limbic seizures evolving to status epilepticus, following the administration of pilocarpine. The gravity of seizures during the chronic period, was significant higher in epileptic rats that received 6-OHDA (56,52%), when compared with control group (4,16%). The frequency of seizures during the chronic period, in epilepticus rats that received 6-OHDA was similar to those observed in control rats. Our data showed that dopamine may play an important role on seizure severity which seems to be exerted by its inhibitory action on the motor expression of seizure. **Conclusions:** It was observed that the injection of pilocarpine in previously depleted animals of this monoamine facilitated the induction of *status epilepticus*. This facilitation was accompanied by an increase in the severity of the epileptic seizures, demonstrated by a higher incidence of tonic seizures, which invariably have led the animal to death. Hypoxia may have been the probable cause of death, since they had apnea during the tonic crises and a marked cyanosis was evident during and after the seizures.

Keywords: Dopamine, Pilocarpine, epilepsy, substantia nigra, hippocampus.

Referências/references:

McNamara, J.O. – Cellular and molecular basis of epilepsy. **The Journal Neuroscience**, 14 (6): 3413-3425, 1994.

Schwartzkroin PA, Buckmaster PS, Strowbridge BW, Kunkel DD, Owens J Jr, Pokorný J. Possible mechanisms of seizure-related cell damage in the dentate hilus. **Epilepsy Res Suppl.** 1996;12:317-24.

Bozzi Y, Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. **Front Cell Neurosci.** 2013;7:157.

Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. **Pharmacol Ther** 2002 Jun;94(3):213-33.

Ciumas C, Wahlin TB, Espino C, Savic I. The dopamine system in idiopathic generalized epilepsies: identification of syndrome-related changes. **Neuroimage.** 2010; 512 :606–15. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.051.

Odano I, Varrone A, Savic I, Ciumas C, Karlsson P, Jucaite A, et al. Quantitative PET analyses of regional [¹¹C]PE21 binding to the dopamine transporter-application to epilepsy. **Neuroimage.** 2012; 594358293 juvenile myoclonic doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.067.