
ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

RENDICONTI

ANTONIO CAROLEI, ANDREA ZAMPONI, MASSIMO
CASACCHIA, ROSANNA CERBO, ALESSANDRO AGNOLI

**Effetto sulla catatonìa reserpínica di un trattamento
cronico con L—Dopa ed S—Adenosilmetionina.
Studio comportamentale**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 59 (1975), n.5, p. 475–480.*
Accademia Nazionale dei Lincei

http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1975_8_59_5_475_0

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

SEZIONE III

(Botanica, zoologia, fisiologia e patologia)

Biologia. — *Effetto sulla catatonìa reserpina di un trattamento cronico con L-Dopa ed S-Adenosilmetionina. Studio comportamentale.* Nota di ANTONIO CAROLEI, ANDREA ZAMPONI, MASSIMO CASACCHIA, ROSANNA CERBO e ALESSANDRO AGNOLI, presentata (*) dal Socio A. ROSSI-FANELLI.

SUMMARY. — A behavioural study has been conducted in mice concerning reserpine catatony and possible reversal of the same by L-Dopa or S-Adenosylmethionine alone or together.

Our results show no differences in the reversal of reserpine catatony among animals treated with L-Dopa, S-Adenosylmethionine, L-Dopa+S-Adenosylmethionine or saline, the motor patterns being evaluated with a Catatony Rating Scale (CRS).

Some considerations are taken into account as possible explanations.

The lack of reversal of chronic reserpine catony in mice by L-Dopa shows that this model is not perfectly comparable to Parkinson's disease.

INTRODUZIONE

La somministrazione a lungo termine di reserpina nel topo è contraddistinta nell'ordine, da due diversi effetti biochimici e comportamentali (Markiewicz, 1963).

Nel primo periodo, della durata di circa due settimane sono presenti: ptosi, sedazione, anoressia progressivamente più intensa accompagnata da diminuzione di peso.

Nel secondo periodo si assiste ad un graduale e parziale recupero dell'anoressia e dell'attività comportamentale.

L'indagine biochimica svolta in parallelo, mostra una progressiva deplezione aminica fino alla terza settimana di trattamento, con valori significativamente più bassi per la dopamina.

In seguito si assiste ad una stabilizzazione, a livelli ridotti, della noradrenalina e della serotonina, con un parziale recupero dei livelli di dopamina.

Giunti ad analoghe conclusioni, Haggendal e Lindquist (1963) hanno definito in termini operativi i due principali compartimenti aminici: un pool di maggiore importanza o stabile ed un pool di minore entità o labile, di monoamine libere.

Gli effetti della reserpina sul comportamento animale sembrano correlati al contenuto aminico della frazione labile sebbene non si possa del tutto escludere una partecipazione del pool stabile (Carlsson *et al.*, 1963).

(*) Nella seduta del 15 novembre 1975.

La reserpina interferisce con la funzione motoria extrapiramidale riducendo notevolmente il contenuto dopaminico a livello dello striato e della sostanza nera.

Tale effetto centrale è contrastato dalla 3-4-diidrossifenilalanina (L-Dopa) che riduce drammaticamente sia l'effetto sedativo che la ptosi palpebrale indotte dalla reserpina (Carlsson *et al.*, 1957).

La somministrazione di L-Dopa nel ratto determina una netta diminuzione del contenuto cerebrale di S-Adenosil metionina (SAME), coenzima delle COMT (Wurtman *et al.*, 1970).

Considerato che la somministrazione di L-Dopa migliora la sintomatologia di pazienti parkinsoniani nei quali è presente una riduzione del contenuto dopaminico (Ehringer ed Hornykiewicz, 1960) sulla base di precedenti osservazioni personali abbiamo voluto studiare la possibilità di risolvere con la somministrazione isolata di L-Dopa e SAME e con l'associazione di L-Dopa + SAME la catatonìa cronica da reserpina nel topo.

MATERIALE E METODO

Sono stati impiegati topi Swiss, maschi, del peso medio di 20 grammi, mantenuti a temperatura costante per tutta la durata della sperimentazione.

La catatonìa è stata indotta somministrando, per quattro giorni consecutivi reserpina diluita in soluzione fisiologica, alla dose giornaliera di 0.3 mg/Kg i.p., fino a raggiungere un valore globale di catatonìa pari a circa la metà del valore massimo.

Dal quinto giorno gli animali, suddivisi in cinque lotti contenenti dieci elementi ciascuno, hanno ricevuto rispettivamente e sempre per via i.p., fra le 8 e le 9 del mattino i seguenti farmaci in quantità minore od eguale a 0,25 ml:

I lotto - reserpina 0.3 mg/Kg;

II lotto - soluzione fisiologica 0.25 ml;

III lotto - L-Dopa sospesa in CMC (carbrossimetilcellulosa) 200 mg/Kg;

IV lotto - S-Adenosilmetionina 15 mg/Kg;

V lotto - L-Dopa 200 mg/Kg + S-Adenosilmetionina 15 mg/Kg.

Le valutazioni sono state effettuate quotidianamente, prima della somministrazione dei vari farmaci, dal secondo al decimo ed al quindicesimo e ventesimo giorno, con la Catatony Rating Scale (CRS) comprendente sei items: disco, piano inclinato, cubo, barra orizzontale, trazione per la coda, ptosi.

Ogni singolo item è stato valutato con un punteggio da 0 (item nullo) a 3 (valore massimo).

Per tutta la durata della sperimentazione è stato preso in considerazione ogni giorno, il valore medio di ciascun lotto di dieci animali.

RISULTATI

La somministrazione di reserpina alla dose di 0.3 mg/Kg intraperitoneo, per i primi quattro giorni, induce rapidamente una catatonìa di valore oscillante fra 8.4 e 10.9, con una media pari a 9.12 (fig. 1).

Protraendo la somministrazione col medesimo dosaggio, oltre il quarto giorno, si determina un progressivo aggravamento della catatonìa fino ad un valore massimo di 18 al decimo giorno di trattamento, non compatibile con la sopravvivenza degli animali (lotto 1).

Nei controlli trattati dal quinto giorno con soluzione fisiologica (lotto 2) immediatamente si assiste ad una progressiva e lenta diminuzione del valore medio di catatonìa fino a valori da considerare nell'ambito della norma al quindicesimo ed al ventesimo giorno.

I valori medi di catatonìa degli animali trattati dal quinto giorno con L-Dopa 200 mg/Kg (lotto 3), SAME 15 mg/Kg (lotto 4) ed associazione di L-Dopa + SAME (lotto 5) sono risultati globalmente sovrapponibili a quelli ottenuti nel lotto trattato con soluzione fisiologica (lotto 2).

Le deviazioni standard ottenute non rendono necessaria l'applicazione di specifici tests statistici per ulteriormente confermare la similitudine nella regressione del punteggio medio di catatonìa nei vari lotti (Tabella I).

DISCUSSIONE

La reserpina interferisce con la funzione motoria extrapiramidale realizzando nell'uomo un quadro assai simile al morbo di Parkinson (De, 1945; Roy, 1952).

L'animale trattato con reserpina, a causa della deplezione di dopamina striatale mostra equivalenti sintomatologici parkinsoniani come segni di dominanza flessoria, bradicinesia, gibbo, rigidità, tremore, ptosi, sedazione (Bein, 1956, Carlsson, 1965).

L'effetto di una singola dose di reserpina sulla sedazione e la ptosi viene rapidamente risolto, in acuto, mediante somministrazione di L-Dopa (Carlsson, 1957).

In corso di trattamento cronico con piccole dosi di reserpina si determina, dopo il periodo iniziale, un recupero spontaneo dell'attività motoria nonostante i persistenti bassi livelli di monoamine cerebrali (Markiewicz, 1963).

Weil-Malherbe *et al.* (1961) non hanno riscontrato nel coniglio pretrattato in acuto con reserpina, dopo l'iniezione di L-Dopa, significativi aumenti nelle concentrazioni cerebrali di noradrenalina e dopamina.

Nel nostro modello sperimentale, contrariamente a quanto confermato da Klawans (1974), la somministrazione di L-Dopa non sembra sufficiente, nonostante lo schema di trattamento impiegato, a contrastare quei parametri della CRS (Catatony Rating Scale) più strettamente correlabili con l'attività motoria spontanea e con la catalessia (disco, piano inclinato, asta, cubo).

Fig. 1. - Correlazione a diversi tempi fra il punteggio medio di catatonìa ed i trattamenti effettuati nei cinque lotti.
 (1) RES+RES, (2) RES+FIS, (3) RES+L-DOPA 200, (4) RES+SAMe, (5) RES+SAMe+L-DOPA 200.

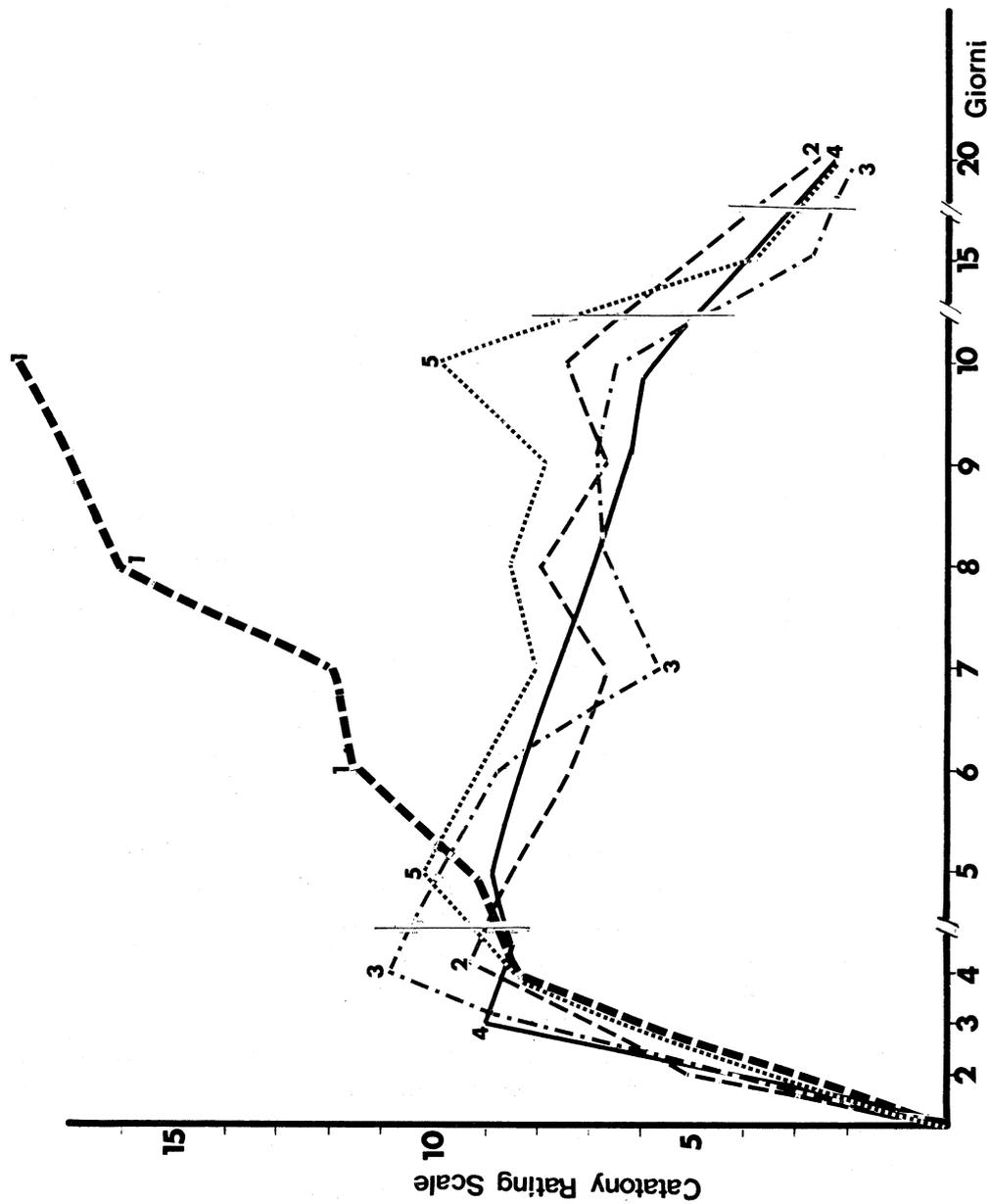


TABELLA I.

Valori medi di catatonìa ottenuti nei 5 lotti di 10 animali ciascuno ($x \pm DS$) dal secondo al ventesimo giorno del trattamento.

	GIORNI DI TRATTAMENTO										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
Lotto 1	4,10	6,20	8,40	9,10	11,50	11,80	16,30	16,90	18,0	18,0	—
RES+RES	+1,79	$\pm 2,35$	$\pm 1,84$	$\pm 3,03$	$\pm 2,55$	$\pm 2,86$	$\pm 2,98$	$\pm 2,13$	0	0	—
Lotto 2	5,10	6,80	9,20	8,60	7,20	6,60	7,90	6,60	7,40	4,80	2,60
RES+FIS	$\pm 3,60$	$\pm 4,26$	$\pm 2,90$	$\pm 2,63$	$\pm 1,99$	$\pm 2,76$	$\pm 3,48$	$\pm 4,58$	$\pm 4,01$	$\pm 5,22$	$\pm 5,46$
Lotto 3	3,20	8,20	10,90	9,90	8,70	5,60	6,60	6,80	6,40	2,70	1,80
RES+DOPA 200	$\pm 2,74$	$\pm 2,49$	$\pm 3,00$	$\pm 2,47$	$\pm 2,58$	$\pm 3,24$	$\pm 3,53$	$\pm 1,14$	$\pm 2,07$	$\pm 5,64$	$\pm 5,69$
Lotto 4	4,70	9,00	8,60	8,90	8,40	7,60	7,10	6,20	5,90	3,80	2,20
RES+SAME	$\pm 2,54$	$\pm 3,65$	$\pm 1,90$	$\pm 2,42$	$\pm 2,27$	$\pm 1,35$	$\pm 2,38$	$\pm 2,10$	$\pm 2,77$	$\pm 5,20$	$\pm 5,61$
Lotto 5	4,20	6,90	8,50	10,20	8,90	8,00	8,50	7,80	9,90	3,80	2,30
RES+SAME+DOPA 200	$\pm 1,75$	$\pm 3,57$	$\pm 2,17$	$\pm 2,20$	$\pm 3,70$	$\pm 4,64$	$\pm 3,72$	$\pm 4,32$	$\pm 5,36$	$\pm 5,18$	$\pm 5,58$

L'azione della L-Dopa è risultata infatti sovrapponibile a quella determinata dalla soluzione fisiologica.

Sembra possibile che l'assenza di effetto comportamentale della L-Dopa sia dovuto alla persistenza dell'effetto reserpinico che previene il reuptake e la ritenzione di catecolamine nei neuroni presinaptici.

Altro meccanismo in causa potrebbe essere una alterazione della permeabilità di barriera. L'ipotermia da clorpromazina infatti, impedirebbe il passaggio della L-Dopa esogena probabilmente per inibizione dei meccanismi di trasporto (Pletscher *et al.*, 1964).

Lo stesso potrebbe accadere in corso di ipotermia da reserpina.

Si potrebbe eventualmente anche postulare la non suscettività dei parametri considerati ad un esclusivo interessamento della via dopaminergica.

Conseguentemente la L-Dopa esogena rimpiazzerebbe solamente una delle amine deauperate somministrando reserpina.

Interessanti a questo proposito sembrano alcune possibili considerazioni sul ruolo degli stimolanti recettoriali non solamente dopaminergici ma anche adrenergici e serotoninergici nella mediazione del comportamento motorio animale.

Per quanto riguarda la S-Adenosilmetionina (SAmE) non ci si attendeva dalla somministrazione isolata della stessa alcuna risoluzione della sindrome catatonica.

D'altro canto, sulla base dei dati di Wurtman *et al.* (1970), l'impiego dell'associazione di L-Dopa + SAmE ha determinato risultati non dissimili da quelli ottenuti con sola L-Dopa,

Pur essendo la deplezione dopaminica genericamente comparabile alla degenerazione nigrostriatale, la mancata risoluzione della sindrome reserpinica nel topo, mediante somministrazione di L-Dopa, rende tale modello non assimilabile al morbo di Parkinson almeno sotto il profilo farmacologico.

BIBLIOGRAFIA

- MARKIEWICZ L. (1963) - « Acta physiol. scand. », 58, 376.
HAGGENDAL J. e LINDQUIST M. (1964) - « Acta physiol. scand. », 60, 351.
CARLSSON A., JONASSON J. e ROSENGREN E. (1963) - « Acta physiol. scand. », 59, 474.
CARLSSON A., LINDQUIST M. e MAGNUSSON T. (1957) - « Nature », 180, 1200.
WURTMAN R. J., ROSE C. M., MATTHYSSE S. e STEPHENSON J. (1970) - « Science », 169, 395.
EHRINGER H. e HORNYKIEWICZ O. (1960) - « Klin. Wschr. », 38, 1236.
DE N. (1945) - « Trans. med. College Reunion », 7, 27.
ROY P. K. (1952) - « Indian J. Neurol. Psychiat. », 3, 380.
BEIN J. H. (1958) - « Pharmacol. Rev. », 8, 435.
CARLSSON A. (1965) - *Drugs which block the storage of 5-hydroxytryptamine and related amines*, in « Handbook of experimental pharmacology », Springer Verlag, Berlin, 549.
WEIL-MALHERBE H., POSNER H. S. e BOWLES G. R. (1961) - « J. Pharmacol. exp. Ther. », 132, 278.
KLAWANS H. L. (1974) - *Models of human neurological diseases*, « Excerpta Medica, Amsterdam », 10.
PLETSCHER A., GEY K. F. e KUNZ E. (1964) - « Progress in Brain Research », 8, 45.