

## Gruppo di Studio LICE – Climate Change

*Commentario tratto da Mills et al, Epilepsia, 2024- DOI: 10.1111/epi.18208*

**Sezione di posters dedicata all'impatto dei cambiamenti climatici sull'epilessia**

**15° Congresso Europeo sull'Epilessia**

Questo commentario è motivato dal 15° Congresso Europeo sull'Epilessia tenutosi a Roma, 7-11 settembre 2024, dove è stata presentata la prima sezione di posters dedicata all'impatto dei cambiamenti climatici sull'epilessia. Questa iniziativa evidenzia il crescente riconoscimento dell'influenza che i cambiamenti ambientali, in particolare l'aumento delle temperature globali, possono avere sulla salute umana. Il cambiamento climatico rappresenta una seria preoccupazione per le persone affette da epilessia, poiché una serie di eventi correlati al cambiamento climatico sono associati ad una maggiore frequenza delle crisi. Temperature elevate ed eventi meteorologici estremi possono esacerbare fattori scatenanti le convulsioni, come stress, febbre, privazione del sonno e la trasmissione di infezioni.

Le conseguenze indirette delle condizioni legate ai cambiamenti climatici, come le ondate di caldo, possono includere la compromissione della stabilità e dell'efficacia dei farmaci anticonvulsivanti, ad esempio a causa di cambiamenti farmacocinetici, l'aggravamento delle comorbilità o l'aumento del rischio di morte improvvisa e inaspettata.

Gli eventi climatici estremi possono essere particolarmente importanti per le varianti genetiche umane che influenzano la sensibilità alla temperatura delle reti neuronali nel cervello. Ad esempio, la sindrome di Dravet è associata a varianti patogene nel gene *Scn1A* che produce la proteina NaV1.1 del canale ionico del sodio sensibile alla temperatura, con convulsioni che possono essere scatenate anche da lievi aumenti della temperatura corporea. La termoregolazione può essere compromessa nell'epilessia anche a causa di alterazioni nei nuclei ipotalamici termoregolatori. La ricerca preclinica ha dimostrato che la funzione neuronale e l'eccitabilità sono significativamente influenzate dai cambiamenti della temperatura ambientale e un aumento della temperatura corporea e cerebrale può precipitare le convulsioni nei modelli animali.

Abbiamo bisogno di raccogliere più dati preclinici e clinici per comprendere meglio i rischi legati al clima per l'epilessia e per identificare i meccanismi cellulari e molecolari critici. In questo contesto, all'EEC di Roma sono stati presentati sette posters, che iniziano ad affrontare vari aspetti della relazione tra cambiamento climatico ed epilessia e forniscono approfondimenti sulle potenziali interazioni. I principali risultati e le implicazioni di questi studi sono riassunti di seguito.

## Gruppo di Studio LICE – Climate Change

### Studi clinici

*L'impatto delle ondate di caldo sulle famiglie di bambini con sindrome di Dravet.* Giorgi et al. (vedi allegato) hanno studiato l'esperienza di un gruppo di 20 genitori di bambini affetti dalla sindrome di Dravet, una grave encefalopatia epilettica e dello sviluppo, durante le ondate di caldo in Spagna. Le famiglie hanno segnalato una maggiore suscettibilità alle convulsioni nei loro figli durante le ondate di caldo, associata a una ridotta capacità di trascorrere del tempo all'aperto. Le scuole e gli asili nido erano spesso inadeguatamente attrezzati per gestire il caldo estremo. Inoltre, le famiglie hanno dovuto investire in adattamenti domestici, come l'aria condizionata o l'isolamento termico, per mitigare gli effetti del caldo eccessivo e alleviare i disturbi del sonno notturno. Questi aggiustamenti hanno aumentato l'onere finanziario per le famiglie e hanno portato a livelli complessivamente più elevati di consumo energetico, che hanno comportato un ulteriore impatto ambientale. Soluzioni centralizzate e la fornitura di scuole e asili nido adeguatamente attrezzati potrebbero ridurre la necessità di adattamenti individuali e migliorare l'impronta ambientale collettiva.

Lo studio ha evidenziato l'urgente necessità di migliori risorse e infrastrutture per supportare le famiglie delle persone affette da epilessia e di azioni di mitigazione per prevenire il peggioramento delle convulsioni durante le ondate di caldo, riducendo al minimo gli impatti ambientali negativi.

*Temperatura ambientale, temperatura corporea e convulsioni: uno studio pilota su sette individui con encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche.* Clayton et al. (vedi allegato) hanno condotto uno studio pilota osservazionale prospettico su persone affette da encefalopatie epilettiche e dello sviluppo, residenti in una struttura di assistenza a lungo termine nel Regno Unito. La temperatura della camera da letto e quella esterna sono state registrate quotidianamente dal personale sanitario, così come la temperatura corporea e la frequenza delle crisi. Gli autori riportano una relazione significativa tra la temperatura esterna e la temperatura della camera da letto. Temperature elevate nella camera da letto, quando la temperatura esterna superava i 28°C, erano associate a convulsioni più frequenti, in particolare nei pazienti con sindrome di Dravet. Un individuo ha sperimentato un numero significativamente maggiore di convulsioni durante le ondate di caldo, associate ad un aumento della temperatura corporea. Questo studio evidenzia la necessità di comprendere meglio la relazione tra temperatura ambientale, temperatura corporea e rischio di convulsioni. Queste informazioni aiuteranno a sviluppare strategie per mitigare l'impatto dell'aumento delle temperature globali sugli individui affetti da epilessia.

## Gruppo di Studio LICE – Climate Change

### Studi preclinici

***Variazione della temperatura corporea in relazione alle convulsioni in un modello di epilessia farmacoresistente del lobo temporale nei topi.*** Mamad et al. (*vedi allegato*) hanno esaminato la relazione tra temperatura corporea e convulsioni in topi adulti che sviluppavano epilessia dopo uno stato epilettico indotto da un agente convulsivo iniettato intracerebro. La temperatura corporea e le convulsioni spontanee sono state registrate continuamente tramite telemetria EEG. Il picco del numero di convulsioni è stato rilevato a temperature corporee comprese tra 35 e 36°C, con un aumento della temperatura corporea osservato durante le convulsioni. È interessante notare che si sono verificate più crisi epilettiche in estate che in inverno, suggerendo variazioni stagionali nella frequenza delle crisi. Lo studio ha evidenziato l'importanza del monitoraggio della temperatura corporea per comprendere meglio la dinamica delle crisi, offrendo potenzialmente un biomarcatore per la previsione delle crisi.

***Concordanza tra aumento della temperatura cerebrale e perdita di cellule ipotalamiche in un modello murino di epilessia acquisita.*** Bera et al. (*vedi allegato*) hanno studiato la disfunzione termoregolatoria nei topi con epilessia indotta da uno stato epilettico. Il modello è lo stesso utilizzato nel precedente studio di Mamad et al. Gli autori hanno riscontrato una perdita neuronale di circa il 25% nelle regioni ipotalamiche che regolano la temperatura corporea, vale a dire il nucleo preottico ventromediale e il nucleo dorsomediale. Ciò è stato associato a un ridotto volume ipotalamico misurato con la risonanza magnetica e ad un aumento della temperatura dell'ippocampo di  $1.3 \pm 0.1$  °C prima della comparsa dell'epilessia nei topi, un effetto che persisteva nella fase cronica della malattia. Questi cambiamenti possono compromettere la capacità del corpo di adattarsi omeostaticamente alle fluttuazioni della temperatura esterna, potenzialmente esacerbando le convulsioni. I risultati hanno sottolineato l'importanza di preservare la funzione ipotalamica per mantenere l'omeostasi termica nelle persone con epilessia.

***Effetto dell'alta temperatura sulle crisi di epilessia in assenza nei ratti.*** Yilmaz et al. (*vedi allegato*) hanno esaminato gli effetti della temperatura sulle crisi epilettiche in un modello genetico di epilessia di assenza nel ratto. I ratti sono stati esposti ad un aumento della temperatura ambientale utilizzando una lampada ad infrarossi che ha aumentato la loro temperatura corporea da 37.8°C a 39°C per 1 ora. Questo cambiamento di temperatura è stato associato ad un aumento dei livelli di ansia. Sebbene non vi sia stato alcun cambiamento nella frequenza complessiva delle crisi di assenza, un ratto ha manifestato un aumento delle crisi epilettiche, suggerendo che l'epilessia di assenza può essere esacerbata dall'aumento della temperatura. I risultati

## Gruppo di Studio LICE – Climate Change

richiedono ulteriori studi per comprendere meglio l'impatto dei cambiamenti di temperatura sulle crisi di assenza e sulle comorbilità associate.

***Il cambiamento climatico, lo stress da calore e il cervello: implicazioni per l'epilessia.*** Mills et al. (*vedi allegato*) hanno studiato la vulnerabilità delle malattie neurologiche, inclusa l'epilessia, alle temperature elevate utilizzando un sistema cellulare in vitro. Poiché gli astrociti sono essenziali per l'omeostasi del cervello e rispondono dinamicamente ai fattori di stress ambientale, sono stati utilizzati per studiare gli effetti delle fluttuazioni di temperatura sulle cellule cerebrali. Le colture primarie di astrociti umani fetali sono state esposte a temperature elevate di 39°C per 6 e 24 ore. Sono state identificate variazioni in diversi geni associati all'epilessia e che producono proteine di canali ionici implicati nelle crisi. L'analisi trascrittomica ha mostrato una riduzione significativa nell'espressione di un membro della famiglia del canale voltaggio-dipendente del potassio (KCNA1) dopo l'esposizione delle cellule a 39°C, mentre una subunità del canale voltaggio-dipendente del sodio (SCN9A) veniva indotta. Questi risultati suggeriscono che le fluttuazioni di temperatura causano cambiamenti trascrizionali dinamici che possono influenzare le reti molecolari e neuronali nel cervello. Sono necessarie ulteriori ricerche per estendere questo studio ai neuroni e chiarire i meccanismi attraverso i quali la temperatura elevata influenza meccanismi molecolari nelle cellule cerebrali e se ciò contribuisce alle convulsioni.

***L'alta temperatura influenza l'espressione dell'mRNA degli enzimi del metabolismo epatico: uno studio in vitro con carbamazepina.*** Yilmazer et al. (*vedi allegato*) hanno studiato gli effetti di un aumento della temperatura sul metabolismo dei farmaci anticonvulsivanti (ASM) e le loro interazioni farmacologiche, basandosi sull'ipotesi che eventi meteorologici estremi possano influenzare la farmacocinetica di questi farmaci. Hanno utilizzato cellule epatiche HepG2 incubate a 37°C o 40°C per 3 ore e 24 ore in presenza o assenza di carbamazepina. Questo sistema è utile per studiare l'effetto dell'alta temperatura sull'espressione degli enzimi epatici del citocromo P450 (CYP), responsabili del metabolismo di vari ASM. Hanno scoperto che l'esposizione acuta al calore (40°C) per 3 ore ha indotto l'espressione del mRNA degli enzimi CYP3A4 e CYP2C9 nelle cellule epatiche HepG2. Ciò suggerisce che le temperature estreme potrebbero alterare il metabolismo di ASM e le loro interazioni farmacocinetiche, con un potenziale impatto sul controllo delle crisi nei pazienti con epilessia. Questi risultati suggeriscono ulteriori indagini su come i cambiamenti di temperatura indotti dal clima possano influenzare il metabolismo epatico di ASM e la loro efficacia sulle crisi.

## Conclusioni e prospettive future

## **Gruppo di Studio LICE – Climate Change**

Sebbene questi studi abbiano offerto preziose informazioni sulla potenziale relazione tra cambiamento climatico ed epilessia, la ricerca su questo argomento è ancora nelle fasi iniziali e presenta significative lacune nelle conoscenze. Ad esempio, gli studi si sono concentrati principalmente sull'esposizione acuta al calore, mentre gli effetti a lungo termine dell'esposizione cronica o ripetuta al calore rimangono inesplorati.

Dovrebbero essere considerati anche ulteriori fattori ambientali come l'umidità e gli inquinanti ambientali. Inoltre, la relazione tra stress indotto dai cambiamenti climatici e suscettibilità alle convulsioni rimane ancora poco compresa.

Sono necessarie indagini più approfondite sui meccanismi attraverso i quali la temperatura ambientale può influenzare la temperatura corporea e cerebrale nell'epilessia. Ad esempio, come diverse popolazioni di cellule cerebrali possono variare il loro fenotipo e funzione con i cambiamenti di temperatura, e se la termoregolazione è compromessa nelle epilessie genetiche ed acquisite, e la rilevanza per la precipitazione delle crisi, sia in modelli sperimentali che in contesti clinici. Gli individui con encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche possono essere particolarmente vulnerabili alle fluttuazioni di temperatura, evidenziando la necessità di studi mirati per comprendere meglio i loro rischi specifici.

Inoltre, è necessaria ulteriore ricerca per esaminare l'impatto dei cambiamenti climatici sulla stabilità, il metabolismo e la farmacocinetica dei farmaci anticonvulsivi, fattori che potrebbero influenzare il controllo delle crisi epilettiche.

L'attenzione del congresso di Roma sui cambiamenti climatici e sull'epilessia ha portato l'attenzione su un'intersezione cruciale tra ambiente e salute. Affrontare le lacune nella conoscenza sarà fondamentale per salvaguardare la salute delle persone affette da epilessia di fronte al cambiamento climatico globale. Ulteriori dati mirati ci aiuterebbero a sviluppare metodi di prevenzione o mitigazione per proteggere le persone con epilessia dagli effetti del cambiamento climatico. Attendiamo con impazienza più poster e sessioni sul cambiamento climatico e sull'epilessia nei prossimi incontri dell'ILAE: è una sfida che tutti dobbiamo affrontare.

### **Selezione di pubblicazioni**

1. Sisodiya SM, Gulcebi, MI, Fortunato F, Mills JD, Haynes E, Bramon E, et al. Climate change and disorders of the nervous system. *Lancet Neurol.* 2024; 23: 636–648 (2024).
2. Sisodiya, S. M. Climate change and neurology: time to talk and to act. *Lancet. Neurol.* 2023;22 (8): 656–657.
3. Gulcebi, MI, Bartolini E, Lee O, Lisgaras CP, Onat F, Mifsud J, et al. Climate change and epilepsy:

## Gruppo di Studio LICE – Climate Change

- Insights from clinical and basic science studies. *Epilepsy Behav.* 2021; 116: 107791.
4. Romanello M, di Napoli C, Green C, Kennard H, Lampard P, Scamman D, et al. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *Lancet.* 2023; 402 (10419), 2346–2394.
  5. Quigg M, Clayburn H, Straume M, Menaker M, Bertram EH 3rd. Hypothalamic neuronal loss and altered circadian rhythm of temperature in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40(12):1688-96.
  6. Pollandt S, Bleck TP. Thermoregulation in epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2018; 157: 737-747
  7. 15<sup>th</sup> European Epilepsy Congress (EEC, Rome, 7<sup>th</sup>–11<sup>th</sup> September 2024): abstract P142 (Mills J et al.), P144 (Mamad O et al), P145 (Bera A et al), P146 (Yilmazer AM et al), P148 (Yilmaz et al.), P149 (Clayton L et al.), P688 (Giorgi S. et al). *See link to supplementary PDF*
  8. Scheffer IE, Zuberi S, Mefford HC, Guerrini R, McTague A. Developmental and epileptic encephalopathies. *Nature Reviews Disease Primers.* 2024;10:61
  9. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/dravet-syndrome>
  10. Hammen T, Treib S, Treib P, Stephan H, Hamer HM, Landwehr R, et al. *J Clin Med.* 2024; 13(12): 3404.
  11. Löscher W, Fiedler M. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. VI. Seasonal influences on maximal electroshock and pentylenetetrazol seizure thresholds. *Epilepsy Res.* 1996; **25**:3-10
  12. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014;16: 409-431