

# Cerebral small vessel disease predisposes to temporal lobe epilepsy: a study in spontaneously hypertensive rats

S. Gasparini<sup>1</sup>, E. Russo<sup>2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1</sup>, F. Scicchitano<sup>2</sup>, R. Citraro<sup>2</sup>, GB. De Sarro<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Regional Epilepsy Center at Riuniti Hospital Reggio Cal, School of Medicine, Magna Græcia University of Catanzaro, Italy; <sup>2</sup>Health of Science Department, School of Medicine, Magna Græcia University of Catanzaro, Italy.

## Background

Osservazioni cliniche e sperimentali documentano che l'ipertensione arteriosa cronica causa leucoaraiosi e che l'ipertensione aumenta il rischio di epilessia nell'uomo<sup>1</sup>. E' stato inoltre osservato che l'epilessia temporale (ET) predomina in pazienti epilettici con leucoaraiosi<sup>2</sup>. L'esistenza di una relazione causa-effetto tra ipertensione ed epilessia, e tra leucoaraiosi ed epilessia temporale, è dubbia. E' stato infine descritto un possibile coinvolgimento del sistema renina angiotensina (SRA): i recettori AT1 e AT2 sono up-regolati nell'ippocampo di pazienti con ET refrattaria sottoposti a lobectomia temporale<sup>3</sup>.

## Ipotesi sperimentale

Se

l'ipertensione arteriosa e la leucoaraiosi causano epilessia temporale indipendentemente dalla sede del danno vascolare

allora

un modello sperimentale di ratto iperteso con leucoaraiosi dovrebbe manifestare maggiore propensione verso epilessia temporale

## Metodi

**Modello animale:** ratti spontaneamente ipertesi (SHR) con leucoaraiosi, di età compresa fra 16 e 17 settimane vs ratti di controllo (Wistar Kyoto) di pari età.

**Impianto elettrodi e kindling elettrico:** ratti anestetizzati → **elettrodo bipolare** impiantato nell'amigdala basolaterale dx, coordinate AP= -2,2mm; L= 4,8 mm; H =8,5 mm. **Kindling** iniziato dopo due settimane con somministrazione di stimolazione a corrente costante fino a ottenere tre crisi di stadio 5\*.

**Kindling con pentilene tetrazolo (PTZ):** iniezione a gg alterni di dose non convulsiva (40 mg/kg sc) di PTZ fino a ottenere tre crisi di stadio 5\*.

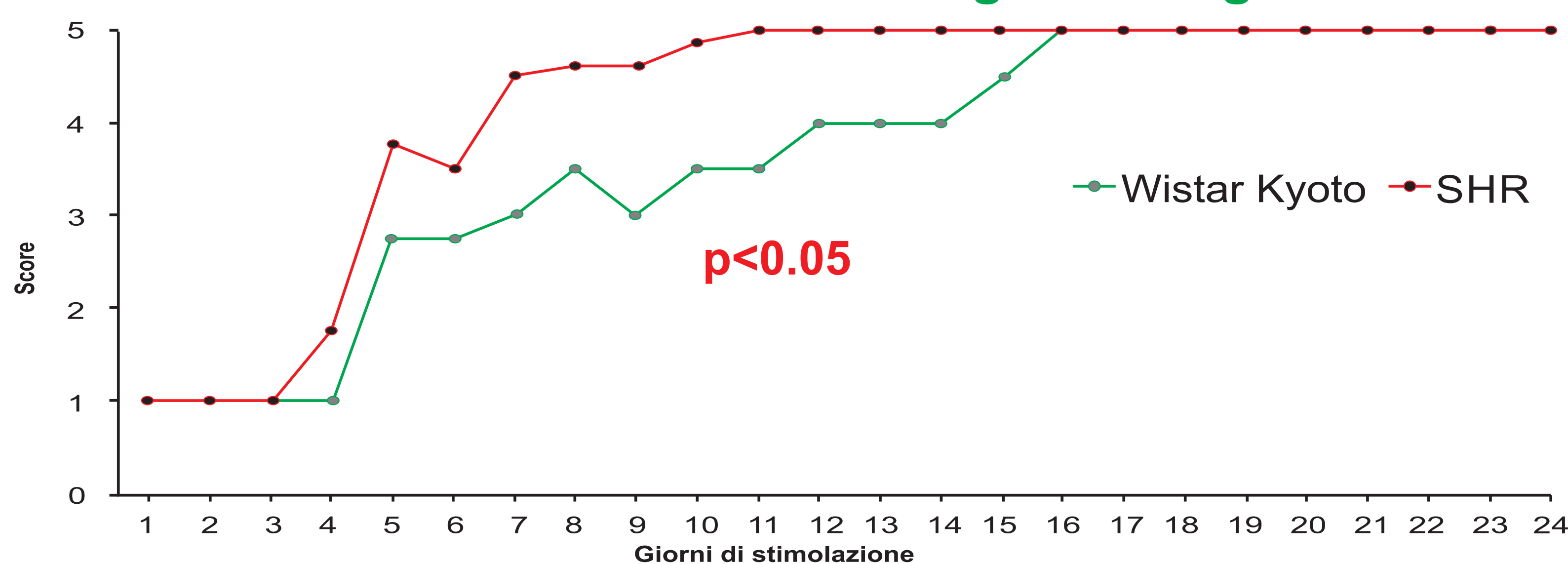
**Pretrattamenti:** un'ora prima del kindling dell'amigdala, trattamento con carbamazepina (CBZ) 50 mg/kg i.p. o losartan 50 mg/kg.

\*Staging delle crisi (Racine)

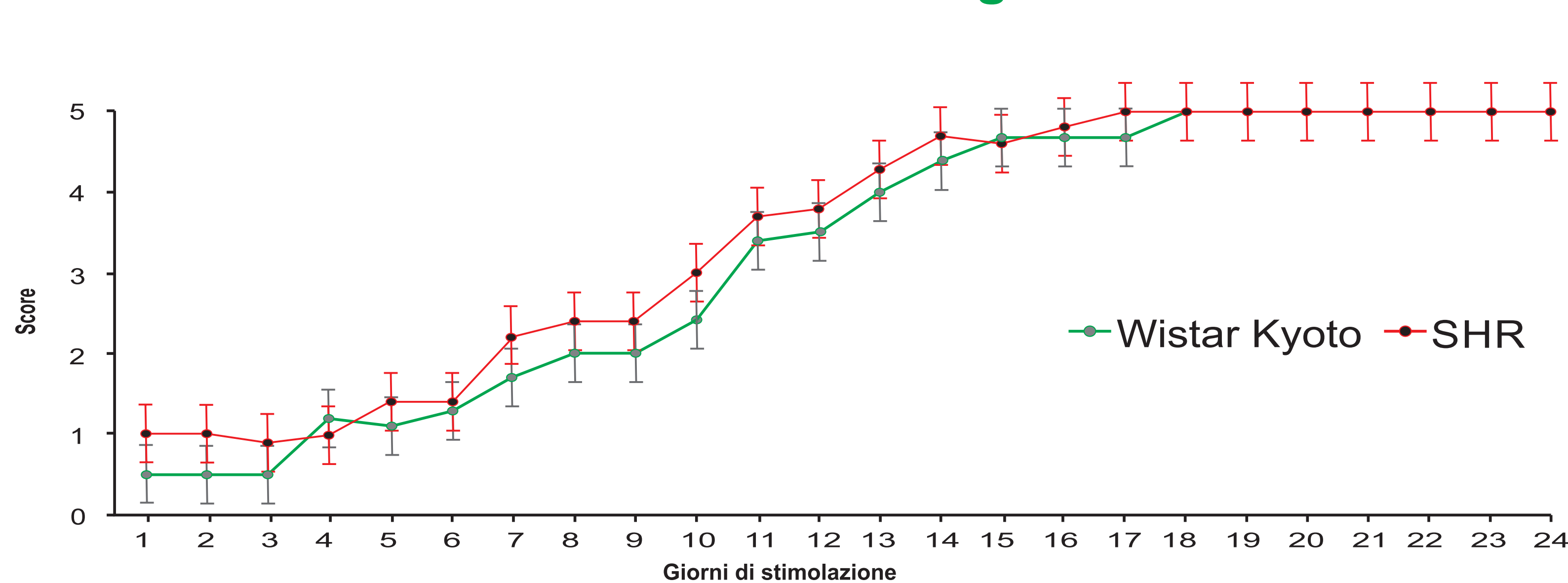
Seizure stage	Behavioral expression	Righting reflex	Structure involved
1	Mouth and facial movement	Preserved	Forebrain
2	Head nodding		
3	Contralateral forelimb clonus		
4	Symmetrical forelimb clonus with rearing		
5	Rearing and falling		
6	Wild running, jumping rolling and vocalization	Lost	Brainstem
7	Tonic posturing		
8	Spontaneous seizures		

## Risultati

### Gravità delle crisi: kindling dell'amigdala



### Gravità delle crisi: kindling con PTZ



**Pretrattamenti:**

- **CBZ:** riduzione significativa dello score delle crisi in entrambi i ceppi
- **Losartan:** nessun effetto

## Conclusioni

Nel modello sperimentale di ratto iperteso con leucoaraiosi si osserva una **maggiore propensione verso l'insorgenza di ET rispetto ai controlli.** Tale propensione non sembra coinvolgere il SRA.

## Bibliografia

1. Ng SKC, Allen Hauser W, Brust JCM, Sussner M. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1993;43:425-428.
2. Gasparini S, Ferlazzo E, et al. Epilepsy associated with Leukoaraiosis mainly affects temporal lobe: a casual or causal relationship? *Epilepsy Res.* 2015;109:1-8.
3. Argañaraz GA, Konno AC, et al. The renin-angiotensin system is upregulated in the cortex and hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy related to mesial temporal sclerosis *Epilepsia* 2008;49:1348-1357.