

Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales

J. Pastor^a, Y.G. Uzcátegui^c, B. Gal-Iglesias^{c,d}, G.J. Ortega^b,
R.G. Sola^b, L. Menéndez de la Prida^c

THE PATHOPHYSIOLOGICAL FOUNDATIONS OF TEMPORAL-LOBE EPILEPSY: STUDIES IN HUMANS AND ANIMALS

Summary. Introduction. Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent form of pharmaco-resistant epilepsy in human. Research using material from TLE patients undergoing surgery and animal models has significantly increased in the last decade. Development. We review recent findings obtained over the last years from electrophysiological and anatomical studies in human and animal models of TLE. Data suggest a large heterogeneity and inter-individual variability depending on the model and the system under study. However, a common principle that appears to underlie the epileptic condition is the reorganization of excitation and inhibition resulting in hyperexcitability. Recent research combining in vitro electrophysiology together with depth recordings in vivo and new analytical methodologies is also discussed. Conclusions. A multidisciplinary approach using both human and animal models can help to fill gaps in our knowledge and to provide unique insights into the pathophysiology of TLE. [REV NEUROL 2006; 42: 663-73]

Key words. EEG. Intracellular recordings. Kindling. Membrane receptors. Mesial sclerosis. Microelectrodes. Temporal lobe epilepsy.

INTRODUCCIÓN

Los estudios electrofisiológicos sobre la epilepsia en humanos se iniciaron en el primer tercio del siglo pasado, con el desarrollo de la electroencefalografía (EEG). En 1929, el psiquiatra Hans Berger (1873-1941), profesor en el Hospital Universitario de Jena (Alemania), hizo público el hallazgo de que era posible medir sobre la piel del cráneo en humanos la actividad eléctrica cerebral [1]. A partir de entonces, el uso del EEG en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, así como en el estudio de su fisiopatología, se extendió con rapidez. Con el uso de tubos de vacío en lugar de galvanómetros, Gibbs et al demostraron la presencia de complejos punta-onda interictales durante las crisis de ausencia [2], mientras que trabajos subsiguientes demostraron la presencia de puntas epileptógenas en epilepsias focales [3,4]. En la actualidad, el desarrollo de nuevas técnicas analíticas y de registro del EEG ha motivado un espectacular desarrollo del denominado 'EEG cuantitativo', un aspecto altamente técnico de la neurofisiología, que presumiblemente puede arrojar luz sobre numerosos aspectos diagnósticos y fisiopatológicos de la epilepsia y de otras patologías neurológicas y psiquiátricas [5-7].

La investigación en neurofisiología se ha dirigido, en gran medida, hacia la comprensión de la actividad celular responsable de las manifestaciones eléctricas interictales y durante las

crisis [8]. El uso de microelectrodos extracelulares ayudó a establecer la relación entre potenciales sinápticos –de cinética mucho más lenta que los potenciales de acción– y las ondas observadas en el EEG [9-11]. La utilización de registros intracelulares, fundamentalmente en modelos animales de hipocampo, permitió demostrar la relación entre las posdescargas en el EEG y los cambios en el potencial transmembrana [12-14], especialmente debido a la suma de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios [15]. Con posterioridad se pudo comprobar que la actividad intracelular, tanto durante la actividad interictal como durante las crisis, presentaba un elemento común consistente en una despolarización extrema y limitada en el tiempo conocida como 'descarga paroxística despolarizante' (*paroxysmal depolarization shift*, PDS), característica esencial del foco epileptógeno [16-19]. Estas descargas –y las correspondientes puntas del EEG– pueden generarse a partir de columnas corticales en torno a los 2 mm, tanto en el córtex de gato [20] como en humanos [21].

Desde estos trabajos iniciales hasta el momento actual, los estudios electrofisiológicos, tanto en modelos animales como utilizando tejido humano *in vitro*, han experimentado un importante desarrollo. En este trabajo se pretende revisar algunos de los datos y teorías más aceptadas acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) y sus manifestaciones electrofisiológicas, tanto en modelos animales como en humanos.

MODELOS ANIMALES DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

Los dos modelos más usados para estudiar la ELT en animales de laboratorio son el *kindling* y el modelo de estado epiléptico. Aunque ambos inducen un estado epiléptico crónico, el proceso de epileptogénesis difiere sustancialmente, así como diferentes aspectos fisiopatológicos.

El fenómeno de *kindling*, descubierto por Goddard en los años sesenta [22], consiste en la estimulación repetida y periódica

Aceptado tras revisión externa: 24.03.06.

^a Sección de Neurofisiología Clínica. ^b Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Princesa. ^c Departamento de Neurobiología-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. ^d Departamento de Ciencias Morfológicas y Fisiología. Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Jesús Pastor Gómez. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid. Fax: +34 914 013 582. E-mail: jpastor.hlpr@salud.madrid.org

Agradecimientos. Al Dr. Norberto García-Cairasco, por sus comentarios sobre este manuscrito

Este trabajo ha contado con financiación de los siguientes proyectos: MEC BFI2003-04305 (JP y LMP), Comunidad de Madrid GR/SAL/0131/2004 (LMP) y Ministerio de Sanidad FIS 04/216 (GJO).

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

dica de estructuras del sistema límbico (típicamente de la amígdala, la corteza o el hipocampo), que da lugar a la aparición de crisis epilépticas secundariamente generalizadas. Durante una fase inicial, la estimulación eléctrica induce descargas focales con escasa manifestación clínica. Sin embargo, en sesiones consecutivas, comienzan a registrarse posdescargas en el EEG de la corteza, el hipocampo y la amígdala, alteraciones en la morfología de las puntas y manifestaciones comportamentales más complejas, como automatismos orofaciales y de las patas delanteras, y levantamiento con pérdida de equilibrio, hasta progresar a crisis tonicoclónicas secundariamente generalizadas [22,23]. En este modelo, las crisis espontáneas no se desarrollan a no ser que se haya realizado un gran número de estimulaciones (modelo *over-kindling*) [24,25]. Se reconoce el *kindling* como un modelo progresivo de ELT en el cual no existe necesariamente daño morfológico. Este modelo se usa en la evaluación de fármacos antiepilépticos, pues se ha demostrado que los compuestos que son efectivos en el tratamiento de la ELT en el hombre, inhiben las crisis inducidas por *kindling* [26].

En el modelo de estado epiléptico se utilizan diferentes agentes convulsionantes (inyección sistémica o intracerebral), como el ácido kaínico y la pilocarpina, para inducir una fase aguda de estado epiléptico caracterizado por crisis tonicoclónicas de origen límbico que no ceden. Una vez superada esta fase, que debe interrumpirse farmacológicamente, los animales desarrollan un período libre de crisis –fase latente–, seguido de la emergencia brusca de crisis recurrentes espontáneas –fase crónica– semanas más tarde [27,28]. En contraste con el *kindling*, las alteraciones anatómicas presentes en el hipocampo de las ratas sometidas al modelo de estado epiléptico resultan similares a las descritas en el humano, por lo que éste constituye el modelo más aceptado de ELT. No obstante, es importante reconocer las diferencias de cada modelo con el caso humano y utilizarlos de manera complementaria para comprender los diferentes aspectos fisiopatológicos.

Alteraciones en regiones corticales

Estudios electrofisiológicos y metabólicos, utilizando mapeo de 2-deoxiglucosa, demuestran la participación de la formación del hipocampo, la amígdala y las cortezas perirrinal y piriforme en las crisis inducidas por ambos modelos de ELT [29,30]. Utilizando inmunohistoquímica contra *Fos* –una de las proteínas codificadas por genes de expresión temprana–, se ha visto que los patrones de activación durante las fases iniciales se restringen a estas estructuras, además de los núcleos de la línea media del tálamo y el núcleo *accumbens* [31]. Electrofisiológicamente, las cortezas perirrinal y piriforme están entre las primeras estructuras que generan posdescargas. Además, el umbral de excitabilidad disminuye rápidamente con episodios sucesivos de crisis focales [32]. De hecho, el *kindling* en la corteza piriforme sigue un patrón rápido de establecimiento que se ha utilizado como modelo más efectivo [33].

El estudio *in vitro* de rodajas de corteza perirrinal ha mostrado que las descargas de tipo interictal se mantienen en la corteza aislada, lo que sugiere que el sitio de iniciación es local [34]. Este tipo de actividad eléctrica puede registrarse en material de animales controles, lo que denota que estos circuitos son especialmente epileptógenos. Celularmente, las neuronas de las capas II y III de la corteza piriforme de ratas epilépticas muestran tasas de descarga mayores comparadas con controles [35]. Esto podría explicar que, en estudios de fuentes de corriente, se

haya visto que el foco se desplaza hacia la corteza piriforme en las ratas epilépticas [36]. La corteza perirrinal participa de diferentes bucles de actividad recurrente con el hipocampo y la corteza entorrinal, lo que facilita la iniciación de actividad reverberante en los circuitos de asociación y la generación de descargas paroxísticas [37]. Trabajos del grupo de McIntyre han mostrado que la parte más anterior de la corteza perirrinal, en el borde con la corteza insular, es crítica para el desarrollo del *kindling* [38].

Al igual que lo descrito en tejido humano, las posdescargas corticales se bloquean con antagonistas de los receptores NMDA, como el AP-5, lo que sugiere la importancia de la transmisión glutamatérgica en su generación [39]. Recientemente se ha descrito la supresión del efecto *kindling* en ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2D del receptor NMDA [40], la cual dota de una menor afinidad por glutamato. Estudios moleculares de la composición de estos receptores en epilepsia inducida por *kindling* han mostrado incrementos de la subunidad NR1 en las cortezas temporal y frontal, decrementos en la corteza piriforme [41] y ausencia de alteraciones en el hipocampo [42]. Sin embargo, en el modelo de estado epiléptico, se ha descrito el incremento de las subunidades NR1 y NR2 en el giro dentado del hipocampo [43]. Aunque los resultados son ambiguos en diferentes modelos de *kindling* y estado epiléptico, la importancia de los receptores NMDA en la epileptogénesis está más que contrastada. Es interesante que inyecciones focales repetidas de NMDA en la amígdala produzca un efecto *kindling* que se bloquea con la aplicación simultánea de antagonistas como el AP7 [44]. De hecho, antagonistas no competitivos de NMDA como el MK801 han mostrado claros efectos antiepileptógenos tanto en los modelos de *kindling* como de estado epiléptico inducido por pilocarpina [45,46].

Los receptores AMPA y kainato participan de la modulación de las posdescargas, aunque su papel en la epileptogénesis es aún objeto de estudio. Inyecciones locales de los antagonistas CNQX y GYKI52466 suprimen las crisis sólo transitoriamente en el modelo de *kindling* del hipocampo [47]. Sin embargo, el NBQX se muestra eficaz en suprimir las descargas cuando se estimula la amígdala [48], lo que sugiere la participación de diferentes circuitos de iniciación y relevo según el modelo utilizado. Otro aspecto importante tiene relación con la dinámica de expresión de los diferentes receptores. En la corteza piriforme se ha demostrado un decremento transitorio de GluR2, subunidad del receptor AMPA que lo hace impermeable a Ca^{2+} sólo a las 24 horas del inicio del *kindling* [49].

Curiosamente, el test de pares de pulsos en la corteza piriforme de ratas sometidas a *kindling* sugiere un incremento de la inhibición [50]. Esto podría contradecir la capacidad de estos circuitos para producir posdescargas. Sin embargo, se ha descrito que una inhibición exacerbada proporciona un mecanismo para coordinar la actividad aumentando la sincronización en circuitos glutamatérgicos aberrantes [51]. Por otro lado, estudios inmunohistológicos han mostrado que el *kindling* de amígdala provoca una reducción del número de neuronas gabérgicas en áreas discretas de la corteza piriforme [52]. Esto sugiere que las alteraciones pueden ser locales y específicas. Es posible que el aumento de la inhibición en las cortezas perirrinal y piriforme se deba a una respuesta compensatoria a la excesiva activación de estas estructuras durante las fases iniciales del establecimiento del modelo. Otra posibilidad es que estas alteraciones del control gabérgico se relacionen con la reorganización del

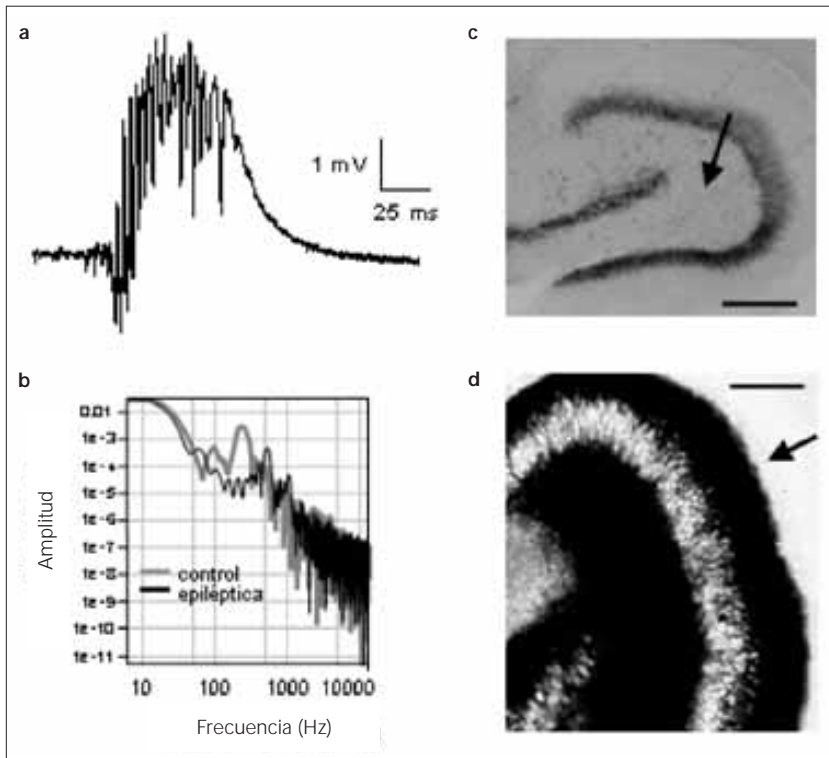


Figura 1. Estudios fisiopatológicos en modelos animales de ELT. a) Descarga registrada *in vitro* en rodajas de hipocampo de ratas tratadas con litio-pilocarpina; nótese la presencia de ritmos ultrarrápidos. b) Espectro de potencia de registros de campo en rodajas de hipocampo de ratas control y epilépticas (modelo litio-pilocarpina); nótese los componentes de alta frecuencia correspondientes a los ritmos ultrarrápidos presentes en el caso epiléptico. c) Tinción de Nissl en hipocampo de ratas tratadas con litio-pilocarpina que muestra la muerte en la región del hilus asociada con la esclerosis del hipocampo (flecha); barra de calibración: 250 μm . d) Tinción de Timm en hipocampo de ratas tratadas con litio-pilocarpina que muestra la reinervación por las fibras musgosas característica de la esclerosis del hipocampo (flecha); barra de calibración: 200 μm .

sistema inhibitor detectada en el hipocampo y la corteza entorrinal en la fase crónica (véase el siguiente apartado).

En resumen, la contribución de la neocorteza parece ser fundamental en las fases iniciales del desarrollo de la epilepsia. Alteraciones del sistema glutamatérgico, unido a la gran excitabilidad del circuito local en las cortezas piriforme y perirrinal, parecen ser en gran medida responsables de la tendencia de estas estructuras a generar posdescargas que facilitan el reclutamiento del hipocampo y la corteza entorrinal en lazos de actividad reverberante.

Alteraciones en el hipocampo

Tanto desde el punto electrofisiológico como anatomopatológico, el hipocampo es la estructura más estudiada en la ELT. El EEG de animales epilépticos muestra claros signos de actividad interictal, aunque éstos se desarrollan antes en otras zonas, como las cortezas perirrinal y piriforme [53]. El mapeo funcional visualizando consumo de 2-deoxiglucosa y expresión de *c-fos* demuestra que el hipocampo es de las últimas estructuras en activarse en el *kindling* de la amígdala y la corteza [54]. Sin embargo, la esclerosis del hipocampo, principal patología en la ELT en humanos, se reproduce en los modelos animales, y las alteraciones fisiológicas son evidentes en la fase crónica (Figs. 1a y 1b). Esto sugiere un papel importante del hipocampo en la epileptogénesis.

La alteración más típica del hipocampo epiléptico es la esclerosis, caracterizada por la reinervación de los gránulos del giro dentado por las fibras musgosas y la muerte neuronal en el hilus, zonas de CA3 y CA1 y las capas superficiales de la corteza entorrinal (Figs. 1c y 1d) [55]. La reinervación o *sprouting* parece no guardar relación con la epileptogénesis, por lo que se ha sugerido que es una consecuencia —más que una causa— de las crisis. En el *kindling*, por ejemplo, las crisis pueden llegar a generalizarse mucho antes de que se detecte esclerosis del hipocampo [56]. Esto no parece ser exclusivo de este modelo, puesto que en ratas tratadas con pilocarpina o kainato, el bloqueo de la reinervación con el inhibidor de síntesis proteica cicloheximida no previene la epileptogénesis [57].

A pesar de esta evidencia, se piensa que la reinervación por las fibras musgosas constituye un mecanismo de amplificación de las descargas. Registros *in vitro* han demostrado que estos circuitos aberrantes glutamatérgicos son funcionales y favorecen la sincronización neuronal [58]. Se han detectado respuestas en descargas en el giro dentado y mayor activación de las dendritas de los gránulos [59]. Los circuitos reinervados son de naturaleza glutamatérgica, y estudios moleculares han demostrado que existen incrementos en las subunidades NR1 y NR2 del receptor NMDA asociado al *sprouting*, lo que sugiere una respuesta incrementada a través de estos receptores [60]. Igualmente, se han detectado alteraciones en la región CA3, en particular de la subunidad GluR2 del receptor AMPA. Puesto

que un decremento de esta subunidad origina receptores AMPA con mayor permeabilidad al Ca^{2+} , se ha propuesto que éste constituya un importante mecanismo de epileptogénesis (hipótesis GluR2) [61]. De hecho, ratones modificados genéticamente para expresar una forma no editada de la subunidad GluR2 muestran crisis tempranas y alta mortalidad a las tres semanas de vida [62].

Otra de las alteraciones asociadas a la reinervación por las fibras musgosas guarda relación con los receptores glutamatérgicos de kainato, que desempeñan un papel fundamental en el control presináptico y postsináptico de la excitabilidad. La expresión de la subunidad KA1 está incrementada de manera permanente en la región CA3, pero no en el giro dentado de ratas sometidas a *kindling* [63]. Otros autores han demostrado un incremento transitorio de la subunidad KA2 [64]. Un estudio de ganancia de función, en el que se transfectó el ARN para GluR6 en rodajas de hipocampo en cultivo, mostró un incremento de la excitabilidad y mayor propensión a la generación de descargas epiléptiformes [65]. Curiosamente, se ha encontrado una mayor susceptibilidad a la epilepsia en ratas que sobreexpresan GluR6 [66].

No sólo los receptores ionotrópicos de glutamato muestran niveles alterados de expresión en el hipocampo epiléptico. En ratas sometidas al modelo de estado epiléptico o *kindling*, se ha descrito una menor sensibilidad de los receptores metabotrópi-

cos de los grupos II y III a los agonistas AP4, PPG y CCG [67]. Como estos receptores presumiblemente actúan como autorreceptores presinápticos, una alteración de su funcionalidad afecta sensiblemente la regulación de la liberación de glutamato. De hecho, en la región CA3 se han mostrado incrementos en la liberación de glutamato dependiente de Ca^{2+} [68].

Otra de las alteraciones más importantes en el hipocampo epiléptico afecta a la heterogénea población de células gabérgicas y, por consiguiente, a la inhibición. Se ha descrito que la desconexión glutamatérgica de interneuronas del hilus origina una desinhibición del giro dentado y la región CA3 que facilita la generación de descargas [69]. Sin embargo, otros trabajos han mostrado que el decremento de la inhibición se recupera progresivamente en paralelo a la reinervación por las fibras musgosas [70,71]. Consecuentemente, en el giro dentado se registra un incremento en la depresión por pares de pulsos, lo que sugiere un aumento de la inhibición que es dependiente de la activación de receptores NMDA [72]. En ratas tratadas con pilocarpina o kainato, también se registra un decremento transitorio de la inhibición que se recupera progresivamente conforme avanza el proceso de epileptogénesis [73]. En contraste, en la región CA1, la inhibición por pares está disminuida, y concretamente, en el modelo de *kindling*, se ha visto que esta disminución es progresiva durante el protocolo de estimulación [74,75]. Usando fuentes de corrientes se ha demostrado que, en el modelo de estado epiléptico, el potencial postsináptico excitatorio registrado en *radiado* se incrementa por pulsos pareados, lo que sugiere un incremento en la excitabilidad dendrítica provocado por la desinhibición [76,77].

ESTUDIOS EN HUMANOS

Los datos fisiopatológicos de tejido de pacientes con epilepsia son, por razones obvias, claramente más limitados que los obtenidos a partir de modelos animales. Sin embargo, en los últimos años, gracias a la mejora técnica en determinados métodos diagnósticos y a la disposición de tejido procedente de pacientes intervenidos de epilepsia, el avance ha sido espectacular [78].

Fisiopatología de la región neocortical

El estudio de las muestras de tejido obtenido a partir de pacientes intervenidos por epilepsia focal farmacorresistente tiene una extraordinaria importancia y ha permitido desvelar propiedades electrofisiológicas básicas del tejido humano, tanto epileptógeno como no epileptógeno. Básicamente, la electrofisiología del tejido neocortical humano es similar a la estudiada en modelos animales. En neuronas neocorticales humanas se han descrito conductancias de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} con características similares a las estudiadas en animales [79-85]. En respuesta a la inyección intracelular de corriente, estas células responden con series de potenciales de acción en dos rangos lineales diferentes [86,87], presentando además adaptación. Por su parte, las interneuronas registradas en las zonas que muestran actividad de tipo epileptiforme *in situ*, exhiben una electrofisiología similar a la descrita en la corteza de rata, consistente en el disparo rápido de potenciales de acción en respuesta a pulsos supraumbrales [88]. En el caso del subículo, se ha descrito además la presencia de neuronas con capacidad de disparo en ráfagas [89].

Las células neocorticales suelen responder ortodrómicamente con un potencial postsináptico excitatorio, mediado de forma fundamental por receptores no NMDA de glutamato, seguido de

un potencial postsináptico inhibitorio con componentes rápidos y lentos mediados por los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$, respectivamente [86,90-92]. En algunos trabajos se ha mostrado que cerca del 80% de las células registradas en regiones próximas a zonas epileptógenas generan despolarizaciones intensas sin inhibición posterior, lo que sugiere una alta excitabilidad en el circuito y cierto grado de desinhibición [93,94]. Estas despolarizaciones, que se acompañan de ráfagas de potenciales de acción, están mediadas por receptores NMDA fundamentalmente [86].

Aunque la fisiología estudiada en humanos reproduce muy fielmente la encontrada en modelos animales, hay un aspecto en el que no existe paralelismo, y es la presencia de potenciales inhibitorios espontáneos generalizados en el tejido humano [95-97]. Estos potenciales están ampliamente distribuidos por la corteza, pueden registrarse de forma sincrónica en regiones claramente separadas y poseen una morfología similar a las puntas u ondas agudas observadas clínicamente en el EEG [98]. El estudio intracelular ha demostrado que estos eventos revierten en torno a -70 mV y parecen estar mediados por una conductancia de Cl^- vinculada a receptores $GABA_A$ [97,98]. No obstante, es importante destacar que gran parte de estos trabajos se han realizado sobre la corteza temporal lateral en pacientes con ELT asumiendo que se trata de una región libre de patología y que, por tanto, sirve como modelo para el estudio fisiológico [78]. Sin embargo, esta presunción está muy lejos de ser verdad, como lo prueba el hecho de que más de un 75% de los pacientes intervenidos en la región lateral durante los estudios de electrocorticografía (ECoG) [88,99]. En cualquier caso, conviene destacar que una actividad similar se ha descrito en registros *in vitro* del subículo de pacientes intervenidos de ELT que mostraban esclerosis del hipocampo [89].

El estudio de la actividad interictal en tejido humano epiléptico *in vitro* ha permitido abordar los posibles mecanismos responsables de la hiperexcitabilidad. En la mayoría de estos trabajos, no se ha registrado actividad interictal espontánea en medios normales (véase, sin embargo, Cohen et al [89]) y se han utilizado diferentes agentes farmacológicos para inducirla y estudiar las alteraciones en los circuitos. Así, se ha podido comprobar que la inhibición de los receptores $GABA_A$ genera descargas paroxísticas de tipo epileptógeno de morfología similar a la estudiada en animales [86,100,101] y en la que participan los receptores NMDA de glutamato [102,103]. En cambio, en las descargas inducidas por 4AP, la contribución de conductancias al bicarbonato mediadas por los receptores de $GABA_A$ resulta fundamental [104-106]. El bloqueo de los receptores $GABA_A$ en estas condiciones prolonga las descargas, las cuales no son eliminadas por antagonistas de receptores glutamatérgicos [107]. Se ha sugerido que las descargas interictales en el tejido humano precisan no sólo de la participación de conductancias mediadas por receptores de tipo $GABA_A$, sino de la inhibición de los receptores presinápticos de tipo $GABA_B$, que presuntamente se localizan en interneuronas [107]. Otro fenómeno que presumiblemente contribuye a la sincronización de extensas regiones corticales durante las espigas interictales es la elevación de la concentración extracelular de K^+ , que podría despolarizar interneuronas vecinas, aumentando de este modo la extensión de la región sincronizada [107,108].

Con relación a las alteraciones funcionales y estructurales es importante destacar que los cambios encontrados en las zonas corticales asociadas a la esclerosis del hipocampo en la ELT

se han estudiado menos que aquellos relacionados con síndromes que cursan con epilepsia, como la displasia cortical [109]. No obstante, en aquellas regiones temporales que muestran actividad interictal en la ECoG intraoperatoria, se ha encontrado un decremento de interneuronas gabérgicas, fundamentalmente de las células en cesto positivas a parvalbúmina [110]. Igualmente, se han detectado parches en la inmunorreactividad contra parvalbúmina y calbindina, lo cual sugiere que las alteraciones son microanatómicas [111]. Estudios inmunocitoquímicos contra diferentes subunidades de los receptores glutamatergicos han mostrado un incremento en la expresión de la subunidad NMDAR2 en neuronas cercanas a la zona irritativa [112], así como alteraciones en la expresión de NMDAR1, GluR2 y GluR5 [113]. Asimismo, se ha informado de defectos en la eficiencia de edición de las subunidades GluR5 y GluR6 en la corteza temporal de pacientes con ELT [114].

También se han descrito alteraciones importantes en la expresión génica del neocórtex temporal en la ELT. En efecto, recientemente, utilizando la técnica de *microarrays* se ha muestreado la expresión de gran número de genes en tejido humano [115]. Así, sobre una muestra de 14.500 genes, se ha podido demostrar que existe una expresión diferencial de genes en distintas áreas corticales, dependiendo de que muestren o no actividad epileptógena *in situ* [116]. En este sentido, en las regiones definidas como epileptógenas o irritativas se observó una disminución en la expresión diferencial de 30 genes, mientras que pudo verse un incremento en la expresión de otros 46 genes. Entre los genes cuya expresión se encuentra disminuida se hallan genes de señalización, genes que codifican diversas señales gabérgicas y genes expresados por oligodendrocitos, mientras que en esta misma región se observó un incremento muy importante del gen de transferrina, cuya significación aún resulta incierta.

Fisiopatología de la región mesial

La lesión anatomopatológica más frecuente de la ELT es la esclerosis mesial, que representa hasta el 70% de las lesiones obtenidas a partir de series quirúrgicas [109] y que, como se ha mencionado, se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas en las capas superficiales del córtex entorrinal, especialmente en la porción medial, en el hilus del dentado y en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo [117]. Otros hallazgos, como la dispersión de los gránulos y la pérdida selectiva de células hilares portadoras de somatostatina y neuropéptido Y [118], también contribuyen a la caracterización de esta entidad. Sin embargo, las modificaciones histopatológicas están lejos de ser homogéneas como para identificar un conjunto unívoco de lesiones hipocampales responsables de la epilepsia [119]. En este sentido, cobra fuerza la idea de que, como ha ocurrido en los estudios sobre animales, la esclerosis del hipocampo es una patología secundaria al proceso epileptógeno.

Además de la pérdida neuronal, son dos los aspectos anatomopatológicos más relevantes de la esclerosis en humanos. Por un lado, se observa una intensa proliferación de axones aberrantes desde los gránulos [120-122], similar a lo previamente descrito en modelos animales. Consistente con esta reinervación se ha encontrado un incremento significativo de la densidad de espinas dendríticas en las células del giro dentado [123]. Por otro lado, existe una pérdida selectiva de células candelabro en la región de transición entre CA1 y el subículo, que constituyen interneuronas inhibitorias con gran capacidad

de control de la excitabilidad de un gran número de células piramidales [119,124].

La electrofisiología de la región temporal mesial en la ELT es similar a la observada para la región neocortical y a la hallada en modelos animales [93,125,126]. Llama la atención el hecho de que, en general, las propiedades electrofisiológicas de las neuronas de las regiones epileptógenas no se modifiquen, de modo que variables como la resistencia de entrada, el potencial de reposo o las propiedades de descarga no cambian con respecto a neuronas de regiones no epileptógenas [127]. Sin embargo, se han observado cambios importantes en la expresión de ARNm para los canales catiónicos HCN activados por hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos en las células del giro dentado [128], aunque este efecto no se ha estudiado electrofisiológicamente. Además, se ha comprobado la disminución de amplitud de la posthiperpolarización en aquellas regiones con capacidad de generar actividad epileptica espontánea [127].

Los cambios electrofisiológicos más significativos encontrados en rodajas de hipocampo se han observado en la actividad sináptica. De hecho, se ha podido comprobar que los gránulos del giro dentado son capaces de generar potenciales sinápticos dependientes de NMDA prolongados, mientras que la conductancia de receptores AMPA es normal [129]. En este mismo sentido, se ha descrito el aumento en los niveles de expresión de los receptores de NMDA y AMPA, que en el caso de los primeros, se correlaciona con incrementos en la expresión de las subunidades NR2A y NR2B, tanto en células del giro dentado como en neuronas de CA1 [130-132]. En pacientes con esclerosis se ha comprobado, también, que hay una menor expresión de la subunidad NR2A en las áreas CA2/3. Además, similar a lo descrito en animales, se ha informado de una pérdida de función de los receptores metabotrópicos que actúan presinápticamente sobre el control de la liberación de glutamato [133].

Con relación a la inhibición, varios trabajos han mostrado que el número de receptores o subunidades de tipo GABA_A está reducido en el hipocampo esclerótico [134-136]. Utilizando técnicas inmunohistoquímicas se ha informado de la sobreexpresión de la subunidad 2 del receptor de GABA_A en el soma y en las dendritas apicales, y de un marcaje reducido en las dendritas basales [137]. Igualmente, se ha observado reorganización de los terminales gabérgicos de las células en candelabro en el giro dentado, en la formación hipocámpica y en el subículo [119]. En este último caso, se ha descrito la reinervación de los axones de las células en candelabro que forman agregados hipertróficos. No está claro aún si esto representa un caso de incremento de la inhibición, puesto que se ha visto que en estas células tienen lugar alteraciones en la expresión de los cotransportadores de Cl⁻ -NKCC1 y KCC2-, responsables de la homeostasis intracelular de este ion [138].

Además de posibles efectos en la inervación excitatoria sobre interneuronas gabérgicas, se ha observado que la funcionalidad de éstas permanece alterada, presentando una recuperación más lenta ante trenes de alta frecuencia que el hipocampo normal [139]. Registros electrofisiológicos en rodajas de hipocampo *in vitro* han demostrado que la región del subículo, con una amplia variabilidad topográfica, genera eventos sincrónicos espontáneos mediados por los receptores de tipo GABA_A [89] y de morfología similar a las descargas interictales. Durante estos potenciales de campo, aumenta el disparo de potenciales de acción en interneuronas, mientras que en las células piramidales se detectan tanto eventos hiperpolarizantes como despolarizan-

tes. El efecto despolarizante parece deberse a un aumento anómalo de la concentración intracelular de Cl^- , presumiblemente debido a alteraciones de los cotransportadores KCC2 y NKCC1, que revertiría la dirección de la corriente inducida por la apertura de los canales $GABA_A$. Se ha propuesto que la expresión disminuida del cotransportador KCC2 es una consecuencia de la desaferentización de CA1 observada en la ELT [140, 141], aunque también hay resultados similares en tejido no esclerótico [127].

Se ha observado otra serie de alteraciones en la región mesial, cuya interpretación es aún incierta y se encuentran en investigación. Es el caso del incremento en la expresión de los receptores Y2 y la disminución de los receptores Y1 –ambos del neuropéptido Y– en el hipocampo de pacientes con ELT [142]. Como el neuropéptido Y regula la actividad de interneuronas y el flujo sináptico de Ca^{2+} [143], las alteraciones descritas previamente podrían tener repercusión sobre la excitabilidad del hipocampo. Otro interesante mecanismo que se está estudiando activamente es la participación de las uniones eléctricas en el control de la excitabilidad. Se ha observado una elevación de ARNm de conexina 43 en tejido epiléptico [144, 145], lo que indicaría que un incremento de la presencia de esta proteína podría modificar las propiedades de sincronización del tejido.

ESTUDIOS INVASIVOS EN PACIENTES CON ELT: PERSPECTIVAS DE FUTURO

La necesidad de realizar estudios invasivos al objeto de identificar el foco epileptógeno permite obtener una gran cantidad de información sobre la fisiopatología de la epilepsia. Estudios con electrodos profundos han mostrado una mayor resolución para detectar las zonas de origen de la actividad interictal e ictal en la ELT, localizándose generalmente en las zonas de la región hipocampal y parahipocampal [146, 147]. La utilización de estas técnicas permite, por tanto, acceder electrofisiológicamente a las zonas de generación de la actividad paroxística, lo que resulta de gran utilidad para abordar diferentes aspectos de los mecanismos básicos *in situ*. Por ello, no podíamos terminar sin efectuar un breve repaso de las posibilidades presentes y futuras de este tipo de estudios.

El estudio con electrodos de foramen oval (EFO) en pacientes con ELT se introdujo como una alternativa semiinvasiva para caracterizar prequirúrgicamente la fisiopatología de la región mesial [148-150]. Recientemente, hemos aplicado la aproximación monopolar al estudio de la actividad interictal e ictal registrada con EFO [151]. Esta cuantificación nos permitió compro-

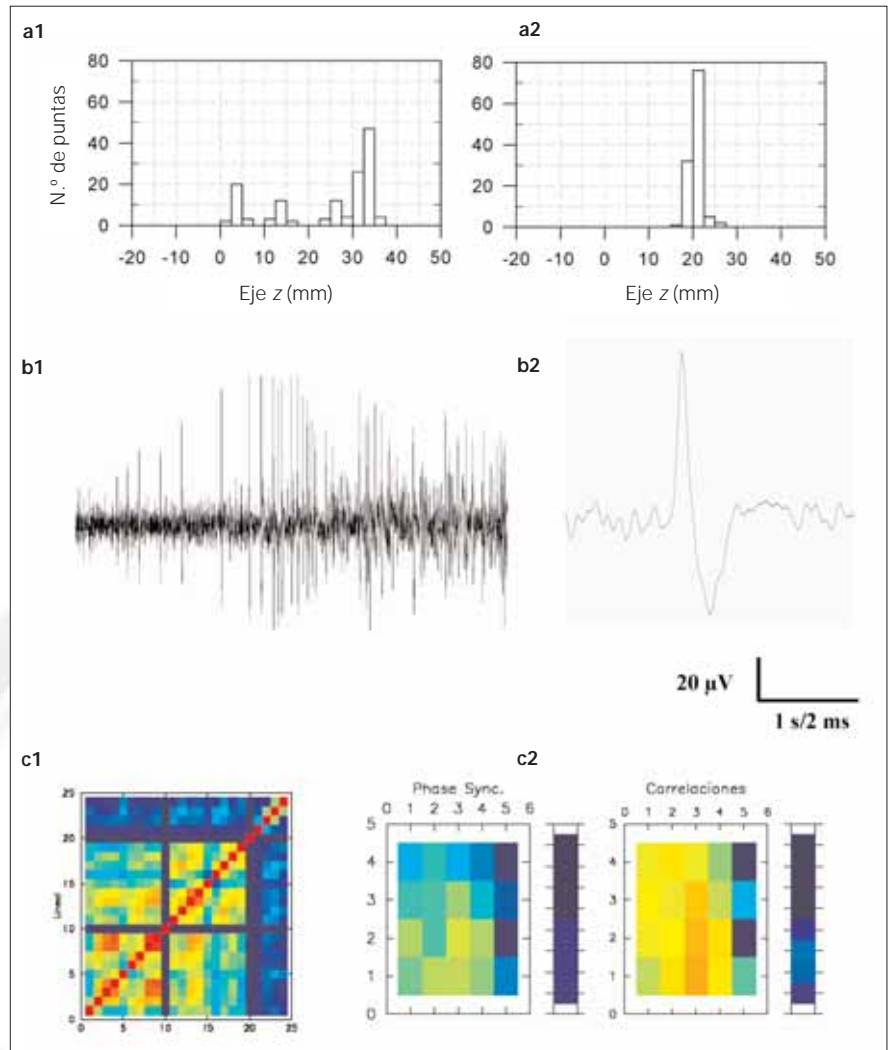


Figura 2. Estudios fisiopatológicos en pacientes con ELT. a) Tipos de distribución de la actividad interictal en ELT registrada mediante electrodos de foramen oval: a1) Distribución de frecuencia muy dispersa de las fuentes de voltaje por gran parte de la región mesial en un paciente con ELT; a2) Distribución de frecuencia localizada de otro paciente, en la que las fuentes de voltaje se localizaron con menos de 1 cm de dispersión. b) Registros extracelulares realizados *in situ* sobre la corteza temporal lateral de un paciente durante la cirugía: b1) Respuesta neuronal durante la aplicación intravenosa de etomidato (0,1 mg/kg); b2) Detalle de uno de los potenciales de acción registrados en b1. c) Características fisiopatológicas de las regiones temporal lateral y mesial registradas durante la ECoG y analizadas mediante técnicas no lineales: c1) Se muestra la matriz de correlación de la actividad registrada en mantas de 20 canales EEG colocadas en la corteza temporal y tiras de entre 4 y 8 canales colocadas en la cara mesial; c2) Se muestra la representación en la corteza temporal (manta) y mesial (tira) de la dinámica de correlación y sincronización de fase.

bar que existen pacientes en los que la actividad interictal está ampliamente distribuida por la región mesial, mientras que en otros está mucho más limitada (Figs. 2a1 y 2a2). Este mismo tipo de abordaje nos ha permitido estudiar la relación entre la región irritativa (responsable de las manifestaciones interictales) y la región de comienzo ictal, además de conocer la relación entre la atrofia y la esclerosis observada en la resonancia magnética y la topografía de la actividad bioeléctrica.

Otra técnica de gran importancia es la utilización de microelectrodos profundos para el estudio de células *in situ*. Empleando ramilletes de microelectrodos de unos 50 μm de diámetro es posible registrar la actividad aislada de neuronas próximas y relacionarla con el EEG local (Figs. 2b1 y 2b2) [152, 153]. La utilización de nuevos sistemas de amplificación con multicana-

les y el desarrollo de herramientas computacionales de análisis ha permitido ampliar el estudio a toda la banda de frecuencias, tradicionalmente limitado en el EEG [154]. De este modo se ha podido mostrar que las neuronas de la región epileptógena tienen una mayor frecuencia de descarga y mayor propensión a la agrupación de su actividad en forma de ráfagas [155], y se caracterizan por la presencia de descargas sincrónicas de muy alta frecuencia (200-500 Hz), denominadas ritmos ultrarrápidos o *fast ripples* [147]. Algunos autores consideran que los ritmos ultrarrápidos constituyen potenciales inhibidores sincronizados sobre los somas de las neuronas principales [156], aunque otros piensan que estas oscilaciones estarían originadas por reverberaciones a través de uniones eléctricas [157].

La utilización de electrodos profundos para estudiar potenciales de campo *in situ* en pacientes con ELT ha permitido también analizar la plasticidad sináptica a corto plazo en regiones escleróticas. Estos trabajos han mostrado que la depresión de pulsos pareados está incrementada en la vía perforante y disminuida en las vías de asociación intrínsecas del hipocampo esclerótico [158]. Esta inhibición excesiva en la principal vía de entrada al hipocampo se ha interpretado más como un mecanismo de protección que como un proceso desencadenante de la patología, en tanto que la disminución de la inhibición en las vías de asociación podría contribuir al aumento de sincronización responsable de la actividad epileptógena. En este mismo sentido, se ha observado que la potenciación a largo plazo está disminuida en estos pacientes, lo que podría explicar los pobres resultados en determinadas tareas neuropsicológicas que requieren la participación de la memoria [159].

Para finalizar, mencionar muy brevemente una última aproximación al estudio de la fisiopatología de la epilepsia, como es el desarrollo y la aplicación de herramientas matemáticas de análisis no lineal a diferentes tipos de registros electrofisiológicos. A lo largo de estos años se han aplicado diferentes medidas no lineales que permiten la caracterización de las propiedades dinámicas de las series de tiempo, como los exponentes de Lyapunov [160], la dimensión de correlación [161] y las medidas de interdependencia [162], por citar sólo algunas. La aplicación a registros preoperatorios e intraoperatorios parece proporci-

nar importantes pistas sobre la dinámica de la actividad interictal y el estudio de la anticipación de crisis [163,164]. Una aproximación es el estudio de las señales registradas mediante ECoG intraoperatoria en la ELT. Este abordaje permite perfilar las zonas en la corteza temporal lateral que generan actividad sincronizada y caracterizar su dinámica espaciotemporal (Figs. 2c1 y 2c2). Actualmente existe cada vez más consenso en que la aplicación de métodos de análisis no lineales proporciona mucha más información sobre los diferentes procesos básicos responsables de las crisis y su utilidad diagnóstica se ha sugerido en varias revisiones [165].

CONCLUSIONES

En resumen, los estudios sobre la fisiopatología de la ELT en animales y humanos sugieren una gran heterogeneidad en las alteraciones responsables de la hiperexcitabilidad. Aunque resulta difícil correlacionar cambios específicos, existe una base común expresada en forma de remodelación de la excitación y la inhibición que deriva en hiperexcitabilidad y sustenta la generación de descargas paroxísticas. En cualquier caso, es importante no perder de vista que una crisis epiléptica es el resultado clínico de una descarga brusca –anormal por su intensidad e hipersincronía– de un conjunto de neuronas del cerebro, y por lo tanto, cualquier alteración que favorezca la hipersincronización y la excitabilidad es susceptible de originar descargas epileptiformes.

Es mucho lo que se sabe sobre diversos aspectos fisiopatológicos de la ELT, tanto en modelos animales como en humanos; sin embargo, es tanto o más lo que todavía se desconoce acerca de las causas desencadenantes, los procesos fisiopatológicos reales que explican la génesis de las crisis, su clínica y evolución. Todas estas cuestiones se relacionan íntimamente con los mecanismos fisiopatológicos y, por ello, un conocimiento lo más completo posible de éstos puede ser de gran importancia no sólo desde el punto de vista neurocientífico, sino especialmente desde el punto de vista médico, permitiendo ofrecer nuevas opciones terapéuticas a los pacientes aquejados por esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Berger H. Über das Electrenkephalogram des Menschen [On the EEG in humans]. Arch Psychiatr Nervenkr 1929; 87: 527-570.
- Gibbs FA, Davis H, Lennox WG. The EEG in epilepsy and in the impaired states of consciousness. Arch Neurol Psychiatry 1935; 34: 1133.
- Gibbs FA, Lennox WG, Gibbs EL. The electroencephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. Arch Neurol Psychiatry 1936; 36: 1225-35.
- Jasper HH. Localized analyses of the function of the human brain by the electro-encephalogram. Arch Neurol Psychiatry 1936; 36: 1131.
- Thakor NV, Shanbao T. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. Ann Rev Biomed Eng 2004; 6: 453-95.
- Alarcon G, Binnie CD, Elwes RDC, Polkey. CE Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 94: 326-37.
- Urrestarazu E, Iriarte J. Análisis matemático en el estudio de señales electroencefalográficas. Rev Neurol 2005; 41: 423-34.
- Goldensohn ES. Historical perspectives. In Engel J Jr, Pedley TA, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Vol. I. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 15-39.
- Renshaw B, Forbes A, Morisno BR. Activity of isocortex and hippocampus: electrical studies with microelectrodes. J Neurophysiol 1940; 3: 74-105.
- Li CH, Jasper HH. Microelectrode studies of electrical activity of the cerebral cortex in the cat. J Physiol (Lond) 1953; 121: 117-40.
- Purpura DP. Nature of electrical potentials and synaptic organizations in cerebral and cerebellar cortex. Int Rev Neurobiol 1959; 1: 47-163.
- Kandel ER, Spencer WA. The pyramidal cell during hippocampal seizure. Epilepsia 1961; 2: 63-9.
- Kandel ER, Spencer WA. Electrophysiology of hippocampal neurons. I. Sequential invasion and synaptic organization. J Neurophysiol 1961; 24: 225-42.
- Kandel ER, Spencer WA. Electrophysiology of hippocampal neurons. II. After-potentials and repetitive firing. J Neurophysiol 1961; 24: 243-59.
- Goldensohn ES, Purpura DP. Intracellular potentials of cortical neurons during focal epileptogenic discharges. Science 1963; 139: 840-2.
- Matsumoto H, Amjone-Marsane C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. Exp Neurol 1964; 9: 286-304.
- Matsumoto H, Amjone-Marsane C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestations. Exp Neurol 1964; 9: 305-26.
- Creutzfeldt O, Watanabe S, Lux HD. Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1966; 20: 19-37.
- Prince DA. The depolarization shift in 'epileptic' neurons. Exp Neurol 1968; 21: 467-85.
- Goldensohn ES, Zablow L, Salazar AM. The penicillin focus. I. Distribution of potential at the cortical surface. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1977; 42: 480-92.
- Goldensohn ES, Zablow L, Stein B. Interrelationships of form and la-

- tency of spike discharge from small areas of human cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 29: 321-2.
22. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214: 1020-1.
 23. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 269-79.
 24. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 281-94.
 25. Pinel JP, Rovner LI. Experimental epileptogenesis: kindling-induced epilepsy in rats. *Exp Neurol* 1978; 58: 190-202.
 26. Morimoto K, Sato H, Sato K, Sato S, Yamada N. BW1003C87, phenytoin and carbamazepine elevate seizure threshold in the rat amygdala-kindling model of epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1997; 339: 11-5.
 27. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1985; 14: 375-403.
 28. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res* 1983; 9: 315-35.
 29. Tremblay E, Nitecka L, Berger ML, Ben-Ari Y. Maturation of kainic acid seizure-brain damage syndrome in the rat. I. Clinical, electrographic and metabolic observations. *Neuroscience* 1984; 13: 1051-72.
 30. Lothman EW, Hatlelid JM, Zorumski CF. Functional mapping of limbic seizures originating in the hippocampus: a combined 2-deoxyglucose and electrophysiologic study. *Brain Res* 1985; 360: 92-100.
 31. Saji M, Kobayashi S, Ohno K, Sekino Y. Interruption of supramammillohippocampal afferents prevents the genesis and spread of limbic seizures in the hippocampus via a disinhibition mechanism. *Neuroscience* 2000; 97: 437-45.
 32. Racine RJ, Mosher M, Kairiss EW. The role of the pyriform cortex in the generation of interictal spikes in the kindled preparation. *Brain Res* 1988; 454: 251-63.
 33. McIntyre DC, Plant JR. Long-lasting changes in the origin of spontaneous discharges from amygdala-kindled rats: piriform vs. perirhinal cortex in vitro. *Brain Res* 1993; 624: 268-76.
 34. McIntyre DC, Wong RK. Cellular and synaptic properties of amygdala-kindled piriform cortex in vitro. *J Neurophysiol* 1986; 55: 1295-307.
 35. Gernert M, Bloms-Funke P, Ebert U, Loscher W. Kindling causes persistent in vivo changes in firing rates and glutamate sensitivity of central piriform cortex neurons in rats. *Neuroscience* 2000; 99: 217-27.
 36. Haberly LB, Sutula TP. Neuronal processes that underlie expression of kindled epileptiform events in the piriform cortex in vivo. *J Neurosci* 1992; 12: 2211-24.
 37. Lothman EW, Bertram EH, Stringer JL. Functional anatomy of hippocampal seizures. *Prog Neurobiol* 1991; 37: 1-82.
 38. Kelly ME, McIntyre DC. Perirhinal cortex involvement in limbic kindled seizures. *Epilepsy Res* 1996; 26: 233-43.
 39. Morimoto K, Dragunow M, Goddard GV. Deep prepyriform cortex kindling and its relation to amygdala kindling in the rat. *Exp Neurol* 1986; 94: 637-48.
 40. Bengzon J, Okabe S, Lindvall O, McKay RD. Suppression of epileptogenesis by modification of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 916-22.
 41. Kikuchi S, Iwasa H, Sato T. Lasting changes in NMDAR1 mRNA level in various regions of cerebral cortex in epileptogenesis of amygdaloid-kindled rat. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 573-7.
 42. Kraus JE, McNamara JO. Measurement of NMDA receptor protein subunits in discrete hippocampal regions of kindled animals. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 61: 114-20.
 43. Mathern GW, Bertram EH, Babb TL, Pretorius JK, Kuhlman PA, Spradlin S, et al. In contrast to kindled seizures, the frequency of spontaneous epilepsy in the limbic status model correlates with greater aberrant fascia dentata excitatory and inhibitory axon sprouting, and increased staining for N-methyl-D-aspartate, AMPA and GABA_A receptors. *Neuroscience* 1997; 77: 1003-19.
 44. Croucher MJ, Cotterell KL, Bradford HF. Amygdaloid kindling by repeated focal N-methyl-D-aspartate administration: comparison with electrical kindling. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 265-71.
 45. McNamara JO, Russell RD, Rigsbee L, Bonhaus DW. Anticonvulsant and antiepileptogenic actions of MK-801 in the kindling and electroshock models. *Neuropharmacology* 1988; 27: 563-8.
 46. Stafstrom CE, Holmes GL, Thompson JL. MK801 pretreatment reduces kainic acid-induced spontaneous seizures in prepubescent rats. *Epilepsy Res* 1993; 14: 41-8.
 47. Mazarati AM, Wasterlain CG. N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists abolish the maintenance phase of self-sustaining status epilepticus in rat. *Neurosci Lett* 1999; 265: 187-90.
 48. Namba T, Morimoto K, Sato K, Yamada N; Kuroda S. Antiepileptogenic and anticonvulsant effects of NBQX, a selective AMPA receptor antagonist, in the rat kindling model of epilepsy. *Brain Res* 1994; 638: 36-44.
 49. Prince HK, Conn PJ, Blackstone CD, Haganir RL, Levey AI. Down-regulation of AMPA receptor subunit GluR2 in amygdaloid kindling. *J Neurochem* 1995; 64: 462-5.
 50. Racine RJ, Moore KA, C Evans. Kindling-induced potentiation in the piriform cortex. *Brain Res* 1991; 556: 218-25.
 51. Wilson CL, Khan SU, Engel Jr, Isokawa M, Babb TL, Behnke EJ. Paired pulse suppression and facilitation in human epileptogenic hippocampal formation. *Epilepsy Res* 1998; 31: 211-30.
 52. Lehmann H, Ebert U, Loscher W. Amygdala-kindling induces a lasting reduction of GABA-immunoreactive neurons in a discrete area of the ipsilateral piriform cortex. *Synapse* 1998; 29: 299-309.
 53. Kairiss EW, Racine RJ, Smith GK. The development of the interictal spike during kindling in the rat. *Brain Res* 1984; 322: 101-10.
 54. Sato T, Yamada N, Morimoto K, Uemura S, Kuroda S. A behavioral and immunohistochemical study on the development of perirhinal cortical kindling: a comparison with other types of limbic kindling. *Brain Res* 1998; 811: 122-32.
 55. Nadler JV, Perr BW, Cotman CW. Selective reinnervation of hippocampal area CA1 and the fascia dentata after destruction of CA3-CA4 afferents with kainic acid. *Brain Res* 1980; 182: 1-9.
 56. Ebert U, Loscher W. Differences in mossy fibre sprouting during conventional and rapid amygdala kindling of the rat. *Neurosci Lett* 1995; 190: 199-202.
 57. Longo BM, Mello LE. Blockade of pilocarpine- or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. *Neurosci Lett* 1997; 226: 163-6.
 58. Scharfman HE, Sollas AL, Berge RE, Goodman JH. Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2536-47.
 59. Otsu Y, Maru E, Ohata H, Takashima I, Kajiwara R, Iijima T. Optical recording study of granule cell activities in the hippocampal dentate gyrus of kainate-treated rats. *J Neurophysiol* 2000; 83: 2421-30.
 60. Mikuni N, Babb TL, Wylie C, Ying Z. NMDAR1 receptor proteins and mossy fibers in the fascia dentata during rat kainate hippocampal epileptogenesis. *Exp Neurol* 2000; 163: 271-7.
 61. Friedman LK, J Veliskova. GluR2 hippocampal knockdown reveals developmental regulation of epileptogenicity and neurodegeneration. *Brain Res Mol Brain Res* 1980; 61: 224-31.
 62. Brusa R, Zimmermann F, Koh DS, Feldmeyer D, Gass P, Seeburg PH, et al. Early-onset epilepsy and postnatal lethality associated with an editing-deficient GluR-B allele in mice. *Science* 1995; 270: 1677-80.
 63. Hikiji M, Tomita H, Ono M, Fujiwara Y, Akiyama K. Increase of kainate receptor mRNA in the hippocampal CA3 of amygdala-kindled rats detected by in situ hybridization. *Life Sci* 1993; 53: 857-64.
 64. Kamphuis W, Hendriksen H, Diegenbach PC, Lopes da Silva FH. N-methyl-D-aspartate and kainate receptor gene expression in hippocampal pyramidal and granular neurons in the kindling model of epileptogenesis. *Neuroscience* 1995; 67: 551-9.
 65. Bergold PJ, Casaccia-Bonnel P, Zeng XL, Federoff HJ. Transsynaptic neuronal loss induced in hippocampal slice cultures by a herpes simplex virus vector expressing the GluR6 subunit of the kainate receptor. *PNAS* 1993; 90: 6165-9.
 66. Telfeian AE, Federoff HJ, Leone P, Doring MJ, Williamson A. Overexpression of GluR6 in rat hippocampus produces seizures and spontaneous nonsynaptic bursting in vitro. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 362-74.
 67. Kral T, Erdmann E, Sochivko D, Clusmann H, Schramm J, Dietrich D. Down-regulation of mGluR8 in pilocarpine epileptic rats. *Synapse* 2003; 47: 278-84.
 68. Jarvie PA, Logan TC, Geula C, Slevin JT. Entorhinal kindling permanently enhances Ca²⁺-dependent L-glutamate release in region inferior of rat hippocampus. *Brain Res* 1990; 508: 188-93.
 69. Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the 'dormant basket cell' hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991; 1: 41-66.
 70. Sloviter RS. Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of entete-treated rats. *Neurosci Lett* 1992; 137: 91-6.
 71. Shirasaka Y, Wasterlain CG. Chronic epileptogenicity following focal status epilepticus. *Brain Res* 1994; 655: 33-44.
 72. Gilbert ME. Potentiation of inhibition with perforant path kindling: an NMDA-receptor dependent process. *Brain Res* 1991; 564: 109-16.
 73. Milgram NW, Yearwood T, Khurgel M, Ivy GO, Racine RJ. Changes in inhibitory processes in the hippocampus following recurrent seizures

- induced by systemic administration of kainic acid. *Brain Res* 1991; 551: 236-46.
74. Kamphuis W, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. Changes in local evoked potentials in the rat hippocampus (CA1) during kindling epileptogenesis. *Brain Res* 1988; 440: 205-15.
 75. Kapur J, Lothman EW. Loss of inhibition precedes delayed spontaneous seizures in the hippocampus after tetanic electrical stimulation. *J Neurophysiol* 1989; 61: 427-34.
 76. Wu K, Leung LS. Increased dendritic excitability in hippocampal CA1 *in vivo* in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy: a study using current source density analysis. *Neuroscience* 2003; 116: 599-616.
 77. Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC, Merchán-Pérez A, De Felipe J, Ben-Ari Y, et al. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat Neurosci* 2001; 4: 52-62.
 78. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling F. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 2005; 77: 166-200.
 79. Halliwell JV. M-current in human neocortical neurones. *Neurosci Lett* 1986; 67: 1-6.
 80. McCormick DA, Williamson A. Convergence and divergence of neurotransmitter action in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 8098-102.
 81. Foehring RC, Waters RS. Contributions of low-thresholds calcium current and anomalous rectifier (I_h) to slow depolarizations underlying burst firing in human neocortical neurons *in vitro*. *Neurosci Lett* 1991; 124: 17-21.
 82. Lorenzon NM, Foehring RC. Relationship between repetitive firing and afterhyperpolarizations in human neocortical neurons. *J Neurophysiol* 1992; 67: 350-63.
 83. Sayer RJ, Brown AM, Schwandt PC, Crill WE. Calcium currents in acutely isolated human neocortical neurons. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1596-606.
 84. Cummins TR, Xia Y, Haddad GG. Functional properties of rat and human neocortical voltage-sensitive sodium currents. *J Neurophysiol* 1994; 71: 1052-64.
 85. Vreugdenhil M, Van Veelen CW, Van Rijes PC, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 32: 309-20.
 86. Avoli M, Olivier A. Electrophysiological properties and synaptic responses in the deep layers of the human epileptogenic neocortex maintained *in vitro*. *J Neurophysiol* 1989; 61: 589-606.
 87. Avoli M, Mattia D, Siniscalchi A, Perrealut P, Tomaiuolo F. Pharmacology and electrophysiology of a synchronous GABA-mediated potential in the human neocortex. *Neuroscience* 1994; 62: 655-66.
 88. Menéndez de la Prida L, Benavides-Piccione R, Sola RG, Pozo MA. Electrophysiological properties of interneurons from intraoperative spiking areas of epileptic human temporal neocortex. *Neuroreport* 2002; 13: 1421-5.
 89. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M, Miles R. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy *in vitro*. *Science* 2002; 298: 1418-21.
 90. Hwa GG, Avoli M. The involvement of excitatory amino acids in neocortical epileptogenesis: NMDA and non-NMDA receptors. *Exp Brain Res* 1991; 86: 248-56.
 91. Avoli M, Hwa GC, Louvel J, Kurwicz I, Pumain R, Lacaille JC. Functional and pharmacological properties of GABA-mediated inhibition in the human neocortex. *Can J Physiol Pharm* 1997; 75: 526-34.
 92. Deisz R. GABA(B) receptor-mediated effects in human and rats neocortical neurones *in vitro*. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1755-66.
 93. Strowbridge BW, Masukawa LM, Spencer DD, Sheperd GM. Hyperexcitability associated with localizable lesions in epileptic patients. *Brain Res* 1992; 587: 158-63.
 94. Williamson A, Patrylo PR, Lee S, Spencer DD. Physiology of human cortical neurons adjacent to cavernous malformations. *Epilepsia* 2003; 44: 1413-9.
 95. Schwartzkroin PA, Knowles WD. Intracellular study of human epileptic cortex: *in vitro* maintenance of epileptiform activity? *Science* 1984; 223: 709-12.
 96. Schwartzkroin PA, Haglund MM. Spontaneous rhythmic synchronous activity in epileptic human and normal monkey temporal lobe. *Epilepsia* 1986; 27: 523-33.
 97. Köhling R, Lücke A, Straub H, Speckmann EJ, Tuxhorn I, Wolf P, et al. Spontaneous sharp waves in human neocortical slices excised from epileptic patients. *Brain* 1998; 121: 1073-87.
 98. Köhling R, Höhling JM, Straub H, Kuhlmann D, Kuhnt U, Tuxhorn I, et al. Optical monitoring of neuronal activity during spontaneous sharp waves in chronically epileptic human neocortical tissue. *J Neurophysiol* 2000; 84: 2161-5.
 99. Menéndez de la Prida L, Sola RG, Pozo MA. Aspectos neurofisiológicos *in vivo* e *in vitro* de la epilepsia. *Rev Neurol* 2002; 34: 430-7.
 100. Hwa GG, Avoli M, Oliver A, Villemure JG. Bicuculline-induced epileptogenesis in the human neocortex maintained *in vitro*. *Exp Brain Res* 1991; 83: 329-39.
 101. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1989; 54: 782-806.
 102. Gutnick, MJ, Connors BW, Prince DA. Mechanisms of neocortical epileptogenesis *in vitro*. *J Neurophysiol* 1982; 48: 1321-35.
 103. Hwa GG, Avoli M. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA and non-NMDA receptors in the superficial/middle layers of the epileptogenic human neocortex maintained *in vitro*. *Neurosci Lett* 1992; 143: 83-6.
 104. Staley KJ, Soldo BL, Proctor WR. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors. *Science* 1995; 269: 977-81.
 105. Kaila K, Lamsa K, Smirnov S, Taira T, Voipio J. Long-lasting GABA-mediated depolarization evoked by high-frequency stimulation in pyramidal neurons of rat hippocampal slice is attributable to a network-driven, bicarbonate-dependent K⁺ transient. *J Neurosci* 1997; 17: 7662-72.
 106. Smirnov S, Paalasmaa P, Uusisaari M, Voipio J, Kaila K. Pharmacological isolation of the synaptic and nonsynaptic components of the GABA-mediated biphasic response in rat CA1 hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 1999; 19: 9252-60.
 107. Louvel J, Papatheodoropoulos C, Siniscalchi A, Kurciewicz I, Pumain R, Devaux B, et al. GABA-mediated synchronization in the human cortex: elevations in extracellular potassium and presynaptic mechanisms. *Neuroscience* 2001; 105: 803-13.
 108. Capogna M, Gähwiler BH, Thompson SM. Mechanism of m-opioid receptor-mediated presynaptic inhibition in the rat hippocampus *in vitro*. *J Physiol (Lond)* 1993; 470: 539-58.
 109. Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 511-40.
 110. Marco P, Sola RG, Pulido P, Alijarde MT, Sánchez A, Ramón y Cajal S, et al. Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. An immunocytochemical study. *Brain* 1996; 119 (Pt 4): 1327-47.
 111. Ferrer I, Oliver B, Russi A, Casas R, Rivera R. Parvalbumin and calbindin-D28k immunocytochemistry in human neocortical epileptic foci. *J Neurol Sci* 1994; 123: 18-25.
 112. Ying Z, Babb TL, Comair YG, Bingaman W, Bushey M, Touhalsky K. Induced expression of NMDAR2 proteins and differential expression of NMDAR1 splice variants in dysplastic neurons of human epileptic neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 47-62.
 113. González-Albó MC, Gómez-Utrero E, Sánchez A, Sola RG, DeFelipe J. Changes in the colocalization of glutamate ionotropic receptor subunits in the human epileptic temporal lobe cortex. *Exp Brain Res* 2001; 138: 398-402.
 114. Kortenbruck G, Berger E, Speckmann EJ, Müsshoff U. RNA editing at the Q/R site for the glutamate receptor subunits GLUR2, GLUR5, and GLUR6 in hippocampus and temporal cortex from epileptic patients. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 459-68.
 115. Mirmics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 479-86.
 116. Arion D, Sabatini M, Unger T, Pastor J, Alonso-Nanclares L, Ballesteros-Yáñez I, et al. Correlation of transcriptome profile with electrical activity in the neocortex of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006 [in press].
 117. Du F, Whetsell WO, Abou-Khalil B, Blumenkopf B, Lothman EW, Schwarcz R. Preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1993; 16: 223-33.
 118. Lanerolle NC, Brines ML, Kim JH, Williamson A, Philips MF, Spencer DD. Neurochemical remodeling of the hippocampus in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 9: 205-20.
 119. Arellano JI, Muñoz A, Ballesteros-Yáñez I, Sola RG, DeFelipe J. Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain* 2004; 127: 45-64.
 120. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989; 26: 321-30.
 121. Houser CR, Miyashiro JE, Swartz BE, Walsh GO, Rich JR, Delgado-Escueta AV. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci* 1990; 10: 267-82.
 122. Isokawa M, Levesque MF, Babb TL, Engel J Jr. Single mossy fiber axonal systems of human dentate granule cells studied in hippocampal slices from patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 1993; 13: 1511-22.

123. Isokawa M. Remodeling dendritic spines of dentate granule cells in temporal lobe epilepsy patients and the rat pilocarpine model. *Epilepsia* 2000; 41: S14-7.
124. De Felipe J. Chandelier cells and epilepsy. *Brain* 1999; 122: 1807-22.
125. Isokawa M, Avanzini G, Finch DM, Babb TL, Levesque MF. Physiologic properties of human dentate granule cells in slices prepared from epileptic patients. *Epilepsy Res* 1991; 9: 242-50.
126. Vreugdenhil M, Hoogland G, Van Veelen CW, Wadman WJ. Persistent sodium current in subicular neurons isolated from patients with temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2769-78.
127. Wozny C, Kivi A, Lehmann TN, Dehnicke C, Heinemann U, Behr J. Comment on 'On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy *in vitro*'. *Science* 2003; 301: 463.
128. Bender RA, Soleymani SV, Brewster AL, Nguyen ST, Beck H, Mathern GW, et al. Enhanced expression of a specific hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel (HCN) in surviving dentate gyrus granule cells of human and experimental epileptic hippocampus. *J Neurosci* 2003; 23: 6826-36.
129. Isokawa M, Levesque M, Fried I, Engel J Jr. Glutamate currents in morphologically identified human dentate granule cells in temporal lobe epilepsy. *J Neurophysiol* 1997; 77: 3355-69.
130. Mathern GW, Pretorius JK, Mendoza D, Leite JP, Chimelli L, Born DE, et al. Hippocampal N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Ann Neurol* 1999; 46: 343-58.
131. Mathern GW, Pretorius JK, Kornblum HI, Mendoza D, Lozada A, Leite JP, et al. Altered hippocampal kainate-receptor mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 151-76.
132. Mathern GW, Pretorius JK, Kornblum HI, Mendoza D, Lozada A, Leite JP, et al. Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain* 1997; 120 (Pt 11): 1937-59.
133. Dietrich D, Kral T, Clusmann H, Friedl M, Schramm J. Reduced function of L-AP4-sensitive metabotropic glutamate receptors in human epileptic sclerotic hippocampus. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1109-13.
134. Olsen RW, Bureau M, Houser CR, Delgado-Escueta AV, Richards JG, Möhler H. GABA/benzodiazepine receptors in human focal epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; 8 (Suppl): 383-91.
135. Wolf HK, Spänle M, Müller MB, Elger CE, Schramm J, Wiestler OD. Hippocampal loss of the GABA_A receptor alpha 1 subunit in patients with chronic pharmacoresistant epilepsies. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 313-9.
136. Olsen RW, Avoli M. GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997; 38: 399-407.
137. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y, Aguzzi A, Fritschy JM. Selective alterations in GABA_A receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2000; 20: 5401-19.
138. Muñoz A, Méndez P, Álvarez-Leefmans FJ, DeFelipe J. 2004. Expression of cation-chloride cotransporters NKCC and KCC2 in normal and epileptic hippocampus of humans. *FENS* 2004 [abstract 2, A197.2.385].
139. Isokawa M. Decrement of GABA_A receptor-mediated inhibitory postsynaptic currents in dentate granule cells in epileptic hippocampus. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1901-8.
140. Vale C, Sanes DH. Afferent regulation of inhibitory synaptic transmission in the developing auditory midbrain. *J Neurosci* 2000; 20: 1912-21.
141. Rivera C, Voipio J, Thomas-Crusells J, Li H, Emri Z, Sipilä S, et al. Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific K-Cl cotransporter KCC2. *J Neurosci* 2004; 24: 4683-91.
142. Furtinger S, Pirker S, Czech T, Baumgartner C, Ransmayr G, Sperk G. Plasticity of Y1 and Y2 receptors and neuropeptide Y fibers in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2001; 21: 5804-12.
143. Baraban SC, Tallent MK. Interneuron diversity series: interneuronal neuropeptides-endogenous regulators of neuronal excitability. *TINS* 2004; 27: 135-42.
144. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 101: 449-59.
145. Fonseca CG, Green CR, Nicholson LF. Upregulation in astrocytic connexin 43 gap junction levels may exacerbate generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 2002; 929: 105-16.
146. Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 399-407.
147. Bragin A, Wilson CL, Straba RJ, Reddick M, Fried I, Engel J Jr. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) in the human epileptic brain: entorhinal cortex. *Ann Neurol* 2002; 52: 407-15.
148. Wieser HG, Elger CE, Stodieck SRG. The foramen ovale electrode: a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 314-22.
149. Sola RG, Hernando V, Pastor J, Navarrete EG, DeFelipe J, Alijarde MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
150. Pastor J, Hernando V, Domínguez-Gadea L, De Llano I, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
151. Pastor J, Hernando V, Menéndez de la Prida L, Sola RG. Voltage sources in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovale electrodes. *Clin Neurophysiol* 2006 [submitted].
152. Thomas LB, Schmidt RP, Ward AA Jr. Observations on single units in chronic cortical epileptic foci and in normal or strychninized cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1955; 7: 478-80.
153. Wyler AR. Neuronal activity during seizures in monkeys. *Exp Neurol* 1982; 76: 574-85.
154. Engel J Jr, Wilson C, Bragin A. Advances in understanding the process of epileptogenesis based on patient material: what can the patient tell us? *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 12): 60-71.
155. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J Jr. Sleep states differentiate neuron activity recorded from human epileptic hippocampus, entorhinal cortex, and subiculum. *J Neurosci* 2002; 22: 5694-704.
156. Buzsáki G. Functions for interneuronal nets in the hippocampus. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 508-15.
157. Traub RD, Whittington MA, Buhl EH. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia* 2001; 42: 153-70.
158. Wilson CL, Khan SU, Engel J Jr, Isokawa M, Babb TL, Behnke EJ. Paired pulse suppression and facilitation in human epileptogenic hippocampal formation. *Epilepsy Res* 1998; 31: 211-30.
159. Beck H, Goussakov IV, Lie A, Helmstaedter C, Elger CE. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 7080-6.
160. Rosenstein MT, Collins JC, De Luca CJ. A practical method for calculating the largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D* 1993; 65: 117-34.
161. Grassberger P, Procaccia I. Characterization of strange attractors. *Phys Rev Lett* 1983; 50: 346-9.
162. Schiff SJ, So P, Chang T, Burke RE, Sauer T. Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble. *Phys Rev E* 1996; 54: 6708-724.
163. Lopes da Silva FH, Pijn JP, Wadman WJ. Dynamics of local neuronal networks: control parameters and state bifurcations in epileptogenesis. *Prog Brain Res* 1994; 102: 359-70.
164. Pijn JP, Velis DN, Van der Heyden MJ, DeGoede J, Van Veelen CW, Lopes da Silva FH. Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings. *Brain Topogr* 1997; 9: 249-70.
165. Elger CE, Widman G, Andrzejak R, Dimpelmann M, Arnold J, Grassberger P, et al. Value of nonlinear time series analysis of the EEG in neocortical epilepsies. *Adv Neurol* 2000; 84: 317-30.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL: ESTUDIOS EN HUMANOS Y ANIMALES

Resumen. Introducción. La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo más frecuente de epilepsia farmacorresistente en humanos. El tratamiento quirúrgico de estos pacientes permite estudios de gran importancia para conocer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Desarrollo. Se revisan algunos de los datos y teorías más recientes sobre la fisiopatología de la ELT, tanto en modelos animales como en humanos. Aunque existen similitudes electrofisiológicas, no hay una relación perfecta entre los datos hallados en mode-

BASES FISIOPATOLÓGICAS DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL: ESTUDOS EM HUMANOS E EM ANIMAIS

Resumo. Introdução. A epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo mais frequente de epilepsia farmacorresistente em humanos. O tratamento cirúrgico destes doentes permite estudos de grande importância para conhecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Desenvolvimento. Revêem-se alguns dos dados e teorias mais recentes sobre a fisiopatologia da ELT, tanto em modelos animais como em humanos. Embora existam semelhanças electrofisiológicas, não existe uma relação perfeita entre os dados achados em modelos

los animales y en humanos, lo que dificulta la extrapolación de los resultados. No obstante, ambos tipos de estudios sugieren una considerable heterogeneidad en las alteraciones responsables de la epilepsia, si bien se acepta comúnmente que existe una remodelación de la excitación glutamatérgica y la inhibición gabaérgica que deriva en hiperexcitabilidad. El papel de la esclerosis mesial como proceso originario de la ELT está cada vez más discutido. El desarrollo de estudios electrofisiológicos *in vitro* y la aplicación de técnicas con mayor poder de resolución, como los registros con microelectrodos o nuevas herramientas matemáticas, pueden aportar importantes datos al conocimiento fisiopatológico de este síndrome. Conclusiones. El estudio multidisciplinar de la fisiopatología de la ELT en la última década ha permitido aumentar el conocimiento sobre los procesos que subyacen a la génesis de las crisis, su clínica y evolución. Este conocimiento es de gran importancia porque abre nuevas opciones terapéuticas de la ELT. [REV NEUROL 2006; 42: 663-73] **Palabras clave.** EEG. Epilepsia del lóbulo temporal. Esclerosis mesial. Kindling. Microelectrodos. Receptores de membrana. Registros intracelulares.

animais e em humanos, o que dificulta a extrapolação dos resultados. No entanto, ambos os tipos de estudos sugerem uma considerável heterogeneidade nas alterações responsáveis da epilepsia, embora seja comumente aceite que existe uma remodelação da excitação glutamatérgica e a inibição gabaérgica que resulta em hiperexcitabilidade. O papel da esclerose mesial como processo originário da ELT é cada vez mais discutido. O desenvolvimento de estudos electrofisiológicos *in vitro* e a aplicação de técnicas com maior poder de resolução, como os registos com microelctrodos ou novas ferramentas matemáticas, podem fornecer dados importantes ao conhecimento fisiopatológico desta síndrome. Conclusões. O estudo multidisciplinar da fisiopatologia da ELT na última década permitiu aumentar o conhecimento sobre os processos que subjazem à génese das crises, à sua clínica e evolução. Este conhecimento é de grande importância porque abre novas opções terapêuticas para a ELT. [REV NEUROL 2006; 42: 663-73]

Palavras chave. EEG. Epilepsia do lobo temporal. Esclerose mesial. Kindling. Microelctrodos. Receptores da membrana. Registros intracelulares.

