

SIMPOSIO I: AVANCES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPTOGÉNESIS

Moderadores: J.L. Herranz, P. Madoz

Neuropatología de la epilepsia del lóbulo temporal. Alteraciones primarias y secundarias de los circuitos corticales y epileptogenicidad

J. DeFelipe-Oroquieta, J.I. Arellano, L. Alonso, A. Muñoz

THE NEUROPATHOLOGY OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY: PRIMARY AND SECONDARY CHANGES IN THE CORTICAL CIRCUITS AND EPILEPTOGENICITY

Summary. Introduction. Temporal lobe epilepsy is associated to many disorders localized to the neocortex, the hippocampal formation or both (dual pathology). The most common pathologies are mesial sclerosis, tumours, malformations and scars. However, these alterations are not intrinsically epileptogenic, as they are also seen in patients who do not develop epilepsy. Thus, the cortical tissue in the damaged brain undergoes changes that may become a primary epileptogenic region. This region, in turn, may induce the formation of secondary epileptogenic regions situated at some distance from the primary focus. Development. In this paper we consider the possibility that in both the primary and secondary epileptogenic regions there are similar changes in the neuronal circuits which induce epileptic activity. In the case of the primary epileptogenic regions, these changes occur non-specifically following an initial lesion or precipitating factor (e.g. a tumour) which induces gliosis and neuronal loss around the lesion. These changes give rise to a perilesional synaptic reorganization (elimination of connections with or without the formation of new synapses) which causes the onset and continuation of epileptic activity. However, the changes in the circuits in the secondary epileptogenic regions are the result of epileptic activity originated in the primary epileptogenic region which is propagated by specific anatomical connections. This anomalous activity causes changes in the target region (gliosis and neuronal loss) which leads to epileptogenic synaptic reorganization similar to that occurring in the primary perilesional areas. [REV NEUROL 2002; 34: 401-8]

Key words. Chandelier cells. GABA. Gliosis. Neocortex. Neurone loss. Synapsis.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se caracteriza por una hiperactividad sincrónica e intermitente de grupos de células cerebrales. A pesar de los varios miles de artículos que se publican anualmente sobre epilepsia, existe todavía un intenso debate sobre las causas y los mecanismos celulares que conducen a una actividad epiléptica. Los ataques epilépticos parciales surgen de áreas epileptogénicas discretas, las cuales se definen como aquellas regiones del cerebro que son necesarias y suficientes para iniciar una actividad epiléptica y cuya eliminación o desconexión resulta necesaria para la eliminación completa de los ataques [1-4]. Tanto en modelos experimentales de epilepsia como en pacientes epilépticos pueden reconocerse dos tipos de zonas epileptogénicas (revisado en [3]): zona epileptogénica primaria y zona epileptogénica secundaria. La zona epileptogénica primaria es la región del cerebro en donde la actividad epiléptica se origina por primera vez. La zona epileptogénica secundaria es la región (o regiones) del cerebro que origina actividad epiléptica independiente de la zona epileptogénica primaria, como resultado de la actividad epiléptica proyectada desde la zona primaria.

Todos los pacientes con epilepsia parcial presentan una o más regiones con actividad epiléptica, pero, como veremos más adelante, esto no quiere decir que todas estas regiones representen zonas epileptogénicas. Existen múltiples patologías neocorticales o mesiales que se asocian con la epilepsia, pero un número relativamente elevado de pacientes no presenta alteraciones patológicas. Por estos motivos, la identificación anatómica precisa de la zona (o zonas) epileptogénica no es sencilla. Por ejemplo, en pacientes con esclerosis temporal mesial, que es la patología típica de la epilepsia del lóbulo temporal (véase 'Relación entre pérdida neuronal, gliosis y epileptogenicidad'), se piensa normalmente que la zona epileptogénica se localiza en la formación del hipocampo. No obstante, uno de los misterios tradicionales del tratamiento quirúrgico de la epilepsia es que si no se reseca la corteza lateral (p. ej., amigdalohipocampectomía selectiva [5]), los resultados quirúrgicos suelen ser menos satisfactorios que cuando se realiza una lobectomía anterior del lóbulo temporal [6-9]. Este último tratamiento es el más utilizado y consiste en la resección ipsilateral de la corteza temporal anterior, la amígdala, la porción anterior del hipocampo y la corteza adyacente [10]. De este modo se piensa que en estos pacientes deben existir otras zonas epileptogénicas no detectadas en regiones fuera de las estructuras mesiales.

Por otra parte, existen pacientes con múltiples lesiones anatómicas que se curan tras la resección de una sola lesión (para publicaciones recientes véase [11, 12]). Es decir, la relación entre la lesión anatómica y epileptogenicidad parece estar clara en algunos casos, pero en otros esta relación no existe o, simplemente, no se detecta ninguna alteración anatómica. Sin embargo, la introducción de nuevas técnicas anatómicas para el estu-

Recibido: 16.10.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 05.11.01. Instituto Cajal. Centro Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, España.
Correspondencia: Dr. Javier de Felipe Oroquieta. Instituto Cajal (CSIC). Avenida Dr. Arce, 37. E-28002 Madrid. Fax: +34915854754. E-mail: jfo@wanadoo.es
Agradecimientos. Este trabajo ha sido financiado por la DGICYT (PM99-0105), por la Comunidad Autónoma de Madrid (0.8.5/0036/2000) y por una beca predoctoral del Ministerio de Ciencia y Tecnología, FP 2000-4939 (L.A.).

Presentado en el Congreso de la Liga Española contra la Epilepsia, celebrado en Bilbao del 14 al 17 de noviembre de 2001.

© 2001, REVISTA DENEUROLOGÍA

dio de la microorganización de la corteza cerebral humana ha permitido visualizar alteraciones de los circuitos neuronales que, con las técnicas histopatológicas estándar, no se detectan y pueden ser particularmente relevantes en la epilepsia [13-16]. El presente artículo tratará de estas alteraciones y su posible relación con las regiones epileptogénicas primarias y secundarias en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente al tratamiento farmacológico.

RELACIÓN ENTRE PÉRDIDA NEURONAL, GLIOSIS Y EPILEPTOGENICIDAD

La alteración más frecuentemente encontrada en el tejido resecado durante la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal es la esclerosis del hipocampo o esclerosis mesial. Esta patología consiste en una pérdida neuronal y proliferación de células gliales (gliosis) en el hipocampo y el giro dentado [17-21]. También, puede encontrarse pérdida neuronal y gliosis también en otras áreas del lóbulo temporal, como la amígdala, la corteza entorrinal y la neocorteza (Fig. 1). Además, en estudios *post mortem* se ha observado que estas alteraciones ocurren también en otras regiones como el tálamo y el cerebelo, y a menudo afecta a ambos hemisferios [17]. Sin embargo, un elevado porcentaje de los pacientes quedan libres de crisis o con una reducción significativa de las mismas tras la cirugía del lóbulo temporal, lo que sugiere que estas lesiones extratemporales no son epileptogénicas. Por ello, nos concentraremos en las alteraciones del lóbulo temporal.

En muchos casos, la pérdida neuronal y la gliosis se asocian a una alteración patológica macroscópica o lesión primaria, y pueden ocurrir dentro de la lesión primaria o en su vecindad. Las posibles causas del daño neuronal y la gliosis no se tratarán en el presente artículo. Honavary y Meldrum [22] realizaron la siguiente clasificación de las principales lesiones primarias (Fig. 1):

- Esclerosis mesial.
- Malformaciones (alteraciones de la migración neuronal y malformaciones vasculares).
- Neoplasmas (neuronales-gliales, gliales, otros).
- Cicatrices (traumáticas, inflamatorias, hipóxicas-isquémicas).
- Cambios no específicos.

Sin embargo, uno de los aspectos más interesantes de la patología de la epilepsia es que no existen lesiones intrínsecamente epileptogénicas, ya que pacientes con el mismo tipo de patología primaria y localizada en la misma estructura cerebral pueden o no desarrollar esta enfermedad.

¿Están igualmente afectados todos los tipos neuronales?

Existen dos tipos principales de neuronas en la corteza cerebral (incluyen el hipocampo) y la amígdala: células de proyección e interneuronas [23-29]. Las células de proyección son las más abundantes y, con algunas excepciones, son excitadoras (utilizan el glutamato como neurotransmisor) e incluyen los siguientes

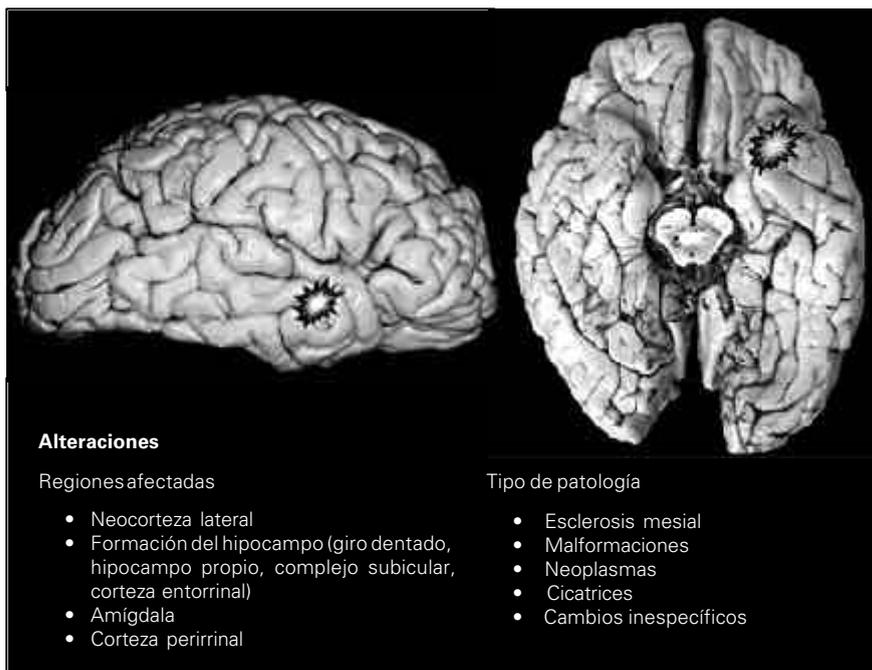


Figura 1. Vista lateral e inferior del cerebro humano, donde se indican las regiones afectadas y los tipos principales de patologías en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

tipos de neuronas: células piramidales y una subpoblación de células estrelladas con espinas de la neocorteza, células piramidales del hipocampo, complejo subicular y corteza entorrinal, células granulares y células musgosas del giro dentado, y células con espinas de la amígdala. La mayoría de las interneuronas carecen de espinas (interneuronas sin espinas) y se caracterizan por su heterogeneidad morfológica y por utilizar el GABA como neurotransmisor, siendo por tanto inhibitorias –con excepción de las células estrelladas con espinas de la neocorteza, que son interneuronas excitadoras–. Se pueden distinguir distintas poblaciones de células piramidales e interneuronas por su morfología, conexiones sinápticas y características neuroquímicas y fisiológicas. De este modo, las células de proyección, y en particular las células piramidales, representan la fuente principal de sinapsis excitadoras corticales y son las responsables de la propagación de la actividad epileptiforme a través de sus colaterales axonales. Por el contrario, las interneuronas gabérgicas representan los elementos principales de los circuitos inhibidores intrínsecos que controlan la actividad de las células de proyección. Por tanto, es fundamental conocer si existen tipos particulares de neuronas que estén más afectados que otros en la corteza epileptogénica.

Uno de los hallazgos más sorprendentes desde el comienzo de los estudios sobre la patofisiología de la epilepsia es que ciertas neuronas pueden estar gravemente afectadas en algunas regiones, mientras que en otras regiones adyacentes permanecen prácticamente intactas. Es decir, existen regiones más vulnerables que otras al daño neuronal. Un ejemplo típico es la esclerosis clásica del hipocampo, que consiste principalmente en una notable pérdida de células en CA1 y en la capa polimórfica del giro dentado, seguido de las regiones CA4 y CA3, mientras que las neuronas de CA2 y las células granulares del giro dentado sobreviven [18,20-22]. No obstante, los patrones de pérdida celular encontrados, tanto en el hipocampo como en otras regiones del lóbulo temporal, son bastante variables [14,30; Arellano, Sola y De Felipe,

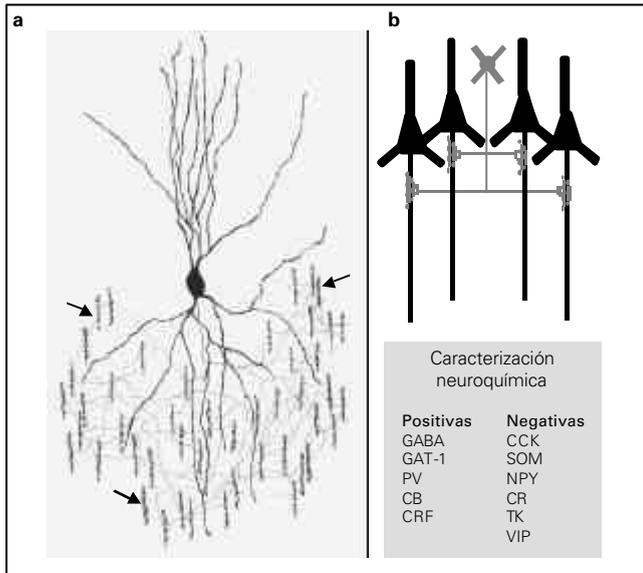


Figura 2. a) Dibujo de una célula en candelabro; estas células se caracterizan por la morfología de sus terminaciones axónicas, que forman cortas hileras de botones dispuestas verticalmente ('terminaciones en candelabro') (flechas). b) Representación esquemática de las conexiones de una célula en candelabro con el segmento inicial del axón de las células piramidales, y caracterización neuroquímica.

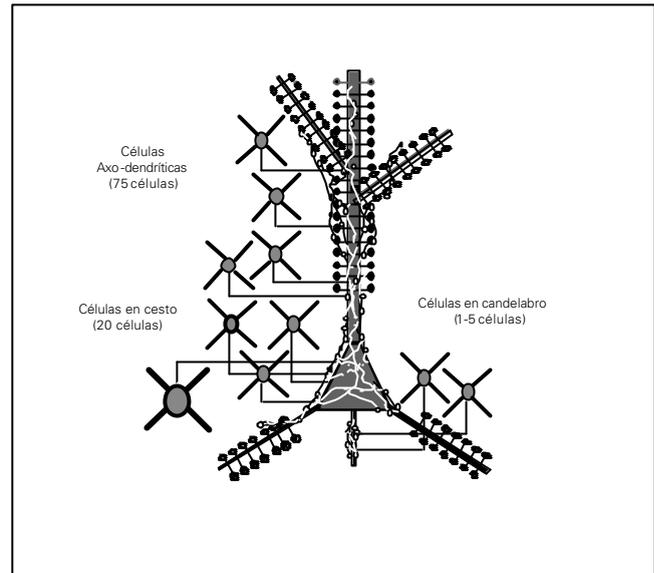


Figura 3. Dibujo esquemático que muestra las conexiones y el número relativo de los diversos tipos de interneuronas que inervan una célula piramidal.

en preparación]. Por otra parte, se ha establecido que la pérdida neuronal afecta tanto a neuronas excitadoras como inhibitoras. Es decir, las múltiples patologías y la escasa relación directa entre lesión y epileptogenicidad hace extremadamente difícil enunciar una hipótesis unificadora que explique el sustrato patológico de la epileptogenicidad.

Además, se desconoce por qué algunos pacientes que han sufrido una 'correcta' resección quirúrgica del foco epiléptico vuelven a desarrollar ataques epilépticos inmediatamente o al cabo de varios meses o años tras la cirugía [31-33]. Una posible explicación es que los axones de las células piramidales cercanas a las regiones donde existe una pérdida de neuronas o próximas a la línea de resección quirúrgica sufren un proceso de crecimiento (*sprouting*) y neosinaptogénesis (plasticidad patológica) que incrementa la conectividad excitadora local [34-36]. Sin embargo, esto debería ocurrir siempre o más a menudo después de la cirugía de la epilepsia. De este modo, una pregunta fundamental es: ¿cuáles son las alteraciones de los circuitos corticales necesarias para inducir epilepsia y por qué ocurren en algunos pacientes pero no en otros?

Alteraciones de los circuitos corticales y epileptogenicidad

Obviamente, cualquier lesión cortical da lugar a una desorganización de los circuitos neuronales, pero existe un intenso debate sobre los mecanismos básicos mediante los cuales la actividad epiléptica se relaciona con las alteraciones de los circuitos neuronales [36-47]. Las hipótesis más importantes se basan en la pérdida o disminución de la efectividad de la inhibición gabérgica o en el incremento o reorganización de los circuitos neuronales excitadores glutamatérgicos en estructuras mesiales (principalmente el hipocampo), en la neocorteza o en ambas regiones [42,48-59].

Aunque es difícil creer que un cerebro normal desarrolle epilepsia sin ningún tipo de alteración de los circuitos neuronales, existen otros dos factores desconcertantes que deben tenerse en

cuenta: no todos los pacientes presentan una patología obvia y, además, la actividad epiléptica puede inducir daño neuronal y gliosis.

Ciertamente, no siempre se encuentran alteraciones patológicas en el tejido resecado. De hecho, en prácticamente todas las publicaciones en las que se incluyen grupos numerosos de pacientes epilépticos, existe un porcentaje variable de casos en los que no se encuentran alteraciones [60,61] (revisado en [20,22]), por lo que algunos investigadores creen que, por mecanismos desconocidos, la corteza sin aparentes cambios estructurales puede ser epileptogénica. Sin embargo, es importante tener presente que los análisis histopatológicos estándar no detectan cambios precisos en los circuitos neuronales, especialmente si la pérdida neuronal afecta solamente a una pequeña población de células, lo que hace que esta pérdida pase desapercibida. Por ejemplo, mediante estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos dirigidos contra la parvalbúmina—que marca una subpoblación de neuronas gabérgicas—, observamos que en la corteza cerebral normal (desde el punto de vista histopatológico) de pacientes epilépticos existen microzonas (aproximadamente de $500 \times 500 \mu\text{m}$) con una disminución en la inmunorreactividad, lo que sugería una pérdida focal relativamente pequeña de células inhibitoras [13,14]. De este modo, es probable que en todas las regiones epileptogénicas existan circuitos neuronales anormales.

Con respecto a que la actividad epiléptica pueda inducir daño neuronal y gliosis, numerosos estudios así lo demuestran, tanto en modelos experimentales de epilepsia como en ciertos pacientes. Por ejemplo, en modelos experimentales se ha observado una pérdida neuronal y gliosis después de la inducción de ataques epilépticos provocados químicamente con sustancias tales como bicuculina, ácido kaínico y pilocarpina [62-68], o mediante la estimulación electrofisiológica repetida de la vía perforante, la amígdala, el bulbo olfativo o el hipocampo [69-72] (revisado en [20,22,39,73-78]). Similarmente, se ha observado una pérdida neuronal y gliosis en personas que no tenían previa-

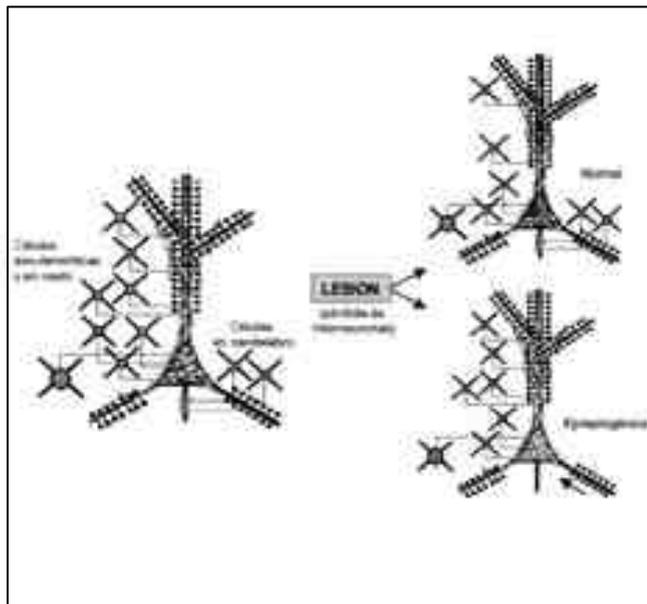


Figura 4. Hipótesis de las células en candelabro para explicar el desarrollo de la actividad epileptiforme. Sólo una o unas pocas células en candelabro son la fuente de prácticamente todas las sinapsis inhibitorias con el segmento inicial del axón. La desaparición de las células en candelabro podría suponer la pérdida del control inhibitorio de las células piramidales (véase el apartado 'Hipótesis de las células en candelabro y epilepsia').

mente epilepsia y que habían sufrido un estado epiléptico (para un artículo reciente véase [79]), debido a diversas causas, como la intoxicación con ácido domoico [80], un compuesto estructuralmente similar al ácido kaínico. De este modo, la pérdida neuronal y la gliosis pueden ser secundarias a la actividad epiléptica y está claro que estas alteraciones y la subsiguiente reorganización sináptica [39,75] contribuyen al establecimiento de ataques recurrentes (epilepsia crónica). No obstante, un único o unos pocos episodios graves de crisis epilépticas pueden, en algunos casos, desencadenar posteriormente ataques recurrentes, tanto en modelos experimentales con animales [81-83] como en pacientes [20,21,84-86] (para una revisión reciente véase [87]).

En conclusión, en todas las regiones epileptogénicas existen probablemente alteraciones estructurales de los circuitos neuronales; estas alteraciones se deben a una variedad de factores precipitantes que pueden o no incluir una historia inicial de ataques epilépticos no recurrentes.

HIPÓTESIS DE LAS CÉLULAS EN CANDELABRO Y EPILEPSIA

Ciertos investigadores (entre los que nos incluimos) mantienen que, a pesar de la variedad de alteraciones encontradas en el cerebro epiléptico, es posible la existencia de un mecanismo básico común que explique la relación entre alteraciones de los circuitos neuronales y la epilepsia. Propusimos la hipótesis de que un tipo particular de interneurona gabérgica, las células en candelabro, representa un elemento clave en la etiología de la epilepsia humana [15]. Esta hipótesis se basa en dos hechos:

1. En la corteza cerebral de pacientes epilépticos se ha observado que, independientemente de la patología primaria (presencia o no de un tumor, esclerosis, etc.), entre las neuronas

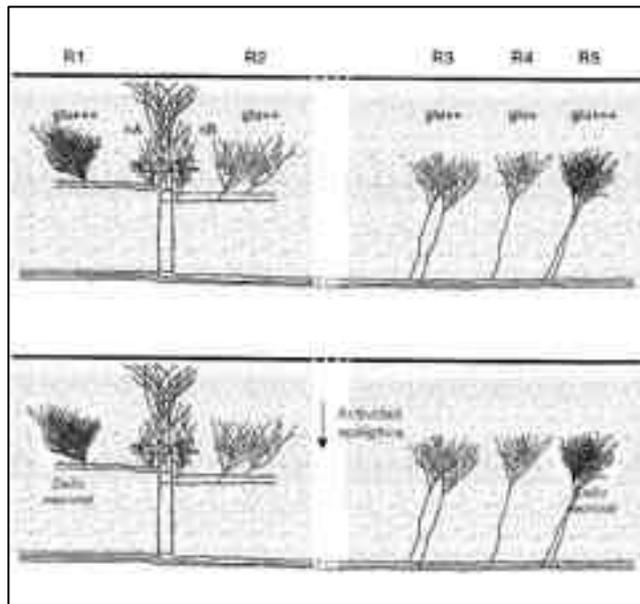


Figura 5. Dibujo esquemático que representa diferentes regiones corticales (R1 a R5) innervadas por terminales axónicas de dos células piramidales (nA y nB). R1 y R2 representan regiones diana adyacentes, mientras que las regiones R3, R4 y R5 son distales. El solapamiento de las arborizaciones terminales es máximo en las regiones R1 y R5, parcial en R2 y R3, e inexistente en R4. Los niveles locales de glutamato (glu) liberado por las terminaciones axónicas de las células piramidales se relacionaría con el mayor o menor solapamiento. La actividad epiléptica induciría daño neuronal en R1 y R5, las regiones con mayor liberación de glutamato (excitotoxicidad).

que desaparecen se encuentran las células en candelabro [13,14,88].

2. Existe una gran convergencia de neuronas inhibitorias gabérgicas sobre las dendritas y el soma de las células piramidales [29,89-92], mientras que solamente una o unas pocas células en candelabro (máximo cinco, según algunos autores) son la fuente de prácticamente todas las sinapsis con el segmento inicial del axón [27,93-97] (Fig. 2). Como el segmento inicial del axón es una región postsináptica de gran importancia estratégica en el control de la actividad fisiológica de la célula piramidal, se considera a las células en candelabro como las células inhibitorias más potentes de la corteza cerebral [15]. Se ha estimado que el número de sinapsis gabérgicas que recibe una pirámide es del orden de varios centenares [98]. Sin embargo, las interneuronas que forman conexiones con las dendritas y somas constituyen relativamente pocas sinapsis con una célula piramidal dada (excepcionalmente se han descrito interneuronas que forman más de 10 o 20 contactos sinápticos) [90,99-102] (Fig. 3). Por consiguiente, la pérdida de unas pocas células axodendríticas o axosomáticas podría tener un impacto relativamente insignificante en el control inhibitorio de las células piramidales, mientras que si las células en candelabro fueran las afectadas, entonces su desaparición podría suponer la pérdida de dicho control. Finalmente, dada la gran variedad de patologías primarias encontradas en el cerebro epiléptico, parece que la pérdida de células en candelabro es inespecífica y, cuando ocurre, se desarrolla la actividad epiléptica (Fig. 4). De este modo propusimos que las células en candelabro representan un elemento clave en la etiología de la epilepsia.

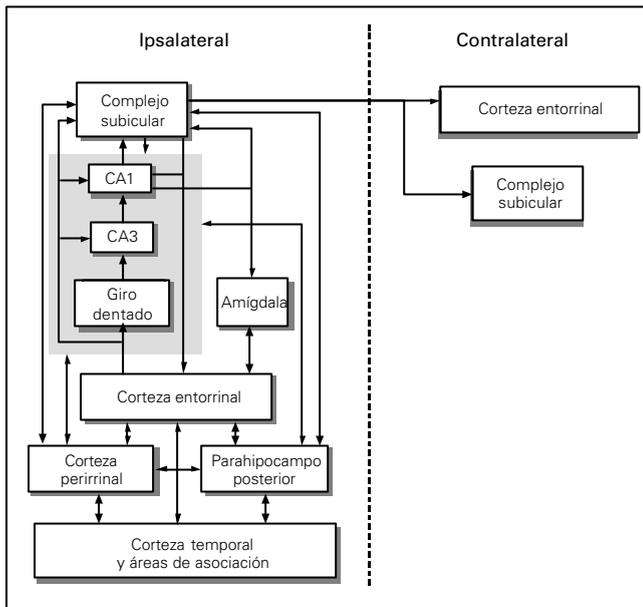


Figura 6. Esquema de las principales conexiones anatómicas del lóbulo temporal. El área sombreada representa al hipocampo.

REGIONES EPILEPTOGENICAS SECUNDARIAS

Una conclusión importante como resultado del estudio comparativo de la cirugía cerebral practicada en animales de experimentación y en pacientes con diversas patologías es que la destrucción extensa de áreas corticales de asociación produce, tanto en la rata como en el mono, una sintomatología relativamente débil [103]. Sin embargo, lesiones mucho más pequeñas localizadas en áreas corticales homólogas en el hombre pueden producir una sintomatología muy grave. Algunos autores explican esta discrepancia basándose en el hecho de que el daño producido por un tumor u otra lesión se deba a la existencia de un daño secundario ampliamente extendido en el cerebro, y que los síntomas clínicos se deban a este daño secundario y no a la destrucción local producida por la lesión [104,105] (revisado en [103]). Según Jasper [106], fue Wilder Penfield a finales de los años treinta, cuando colaboraba con Donald Hebb, quien introdujo el término de corteza ‘nociferosa’ tras observar en un paciente epiléptico un incremento notable del cociente intelectual y una mejoría importante en el comportamiento después de reseca una región epileptogénica en la corteza frontal anterior. De este modo, Penfield, en los años cuarenta y cincuenta [1,2,107], fue uno de los investigadores que más contribuyó a la idea de que la actividad anómala producida en una región con cambios patológicos no solamente es capaz de interferir con la actividad normal del resto del cerebro, sino que la actividad epiléptica de una zona epileptogénica puede inducir modificaciones permanentes en las regiones diana.

Como ya se ha discutido anteriormente, en la actualidad se ha establecido que la actividad epiléptica puede inducir daño neuronal y gliosis, y estas alteraciones pueden dar lugar a ataques recurrentes. Como las diversas regiones del lóbulo temporal se interconectan y forman conexiones discretas con un gran número de otras regiones corticales (Fig. 5), la actividad epiléptica proyectada desde la zona epileptogénica primaria puede inducir modificaciones permanentes en múltiples regiones diana. El estudio de este fenómeno, además de ser de suma importancia para

conocer mejor la patofisiología de la epilepsia, tiene un notable interés clínico y quirúrgico [9,32].

Numerosos estudios realizados en animales de experimentación demuestran que, cuando un foco epiléptico se reseca quirúrgicamente tras cierto tiempo de actividad epiléptica, quizá ésta persista debido a la aparición de regiones epileptogénicas secundarias que pueden ser reversibles o irreversibles (revisado en [3]). Morrell et al distinguen tres etapas en la formación de las regiones epileptogénicas secundarias:

- *Etapa dependiente.* Si se reseca la región primaria cuando los fenómenos secundarios se preceden de una actividad epiléptica en la región primaria, las descargas secundarias cesan completamente.
- *Etapa intermedia.* Si se reseca la región primaria cuando los fenómenos secundarios son temporalmente independientes de los primarios, de tal forma que las neuronas diana se alteran pero no lo suficiente como para producir un cambio permanente, la actividad epiléptica en la región secundaria desaparece gradualmente.
- *Etapa independiente.* En esta etapa, la región epileptogénica secundaria es irreversible. Por tanto, aunque se reseque la región primaria, la actividad epiléptica no cesa.

Estas etapas también se han reconocido en pacientes epilépticos [108], pero existen numerosos estudios a favor y en contra de la naturaleza progresiva de la epilepsia tanto en animales de experimentación como en humanos [109-111]. La formación de regiones epileptogénicas secundarias depende no sólo de las conexiones anatómicas con la región primaria y de la alteración específica de ciertos circuitos neuronales (pérdida de células en candelabro y de otras neuronas gabérgicas) en esa región, sino también de las características de los patrones de arborización axonal local de estas conexiones (Fig. 6). Otros factores intervienen en la aparición de estas regiones secundarias, como la capacidad epileptogénica de la región diana – algunas regiones no son epileptogénicas a pesar de presentar alteraciones estructurales –, el tiempo de exposición a las descargas primarias y la frecuencia e intensidad de las mismas, y la edad del organismo – a mayor edad, menor es la posibilidad de generar regiones secundarias – [3,109]. Otros factores que también podrían influir son aquellos que protegen del daño neuronal inducido por la actividad epiléptica. Por ejemplo, en animales de experimentación se ha observado un efecto neuroprotector con ciertos fármacos antiepilépticos [112,113], factores tróficos [114], estrógenos [115,116], niveles altos de glucosa [117] e inhibidores de la liberación intracelular de calcio [118].

Como hemos visto, la formación de las regiones epileptogénicas primarias y secundarias es un tema complejo y difícil de analizar en el ser humano, ya que deberían tenerse en cuenta diversos factores que muchas veces no se conocen o resultan difíciles de detectar y que, además, muestran una gran variabilidad, tales como duración e intensidad de la actividad epiléptica, el tipo de patología y localización y el grado del daño neuronal, la efectividad del control farmacológico, etc. Por otra parte, la mayoría de los estudios incluyen poblaciones heterogéneas de pacientes, desde el punto de vista clínico y neuropatológico, y carecen de información que es relevante para analizar la relación entre epileptogenicidad y alteraciones de circuitos neuronales. Por ello, para avanzar en el conocimiento de la patofisiología de la epilepsia es fundamental realizar estudios correlativos

clínico-anatómicos detallados en los que se analice conjuntamente la microanatomía del tejido resecaado y las características clínicas de los pacientes.

CONCLUSIONES

Proponemos las siguientes definiciones de zonas epileptogénicas primarias y secundarias. La zona epileptogénica primaria o inicial es la región del cerebro con circuitos neuronales alterados de

forma que son capaces de iniciar una actividad epiléptica por primera vez. Esta zona se origina por una lesión u otro factor precipitante que induce cambios en los circuitos sinápticos debido a una pérdida neuronal y gliosis. La zona epileptogénica secundaria es la región del cerebro con circuitos neuronales alterados de manera que inducen actividad epiléptica independiente de la zona epileptogénica primaria. Estas alteraciones se deben a la muerte celular inducida por la actividad epiléptica proyectada desde la zona primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penfield W, Humphreys S. Epileptogenic lesions of the brain. A histologic study. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 43: 240-61.
2. Penfield W. Epileptogenic lesions. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1956; 56: 75-88.
3. Morrell F, Smith MC, de Toledo-Morrell L. Secondary epileptogenesis and kindling. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 126-44.
4. Lüders HO, Engel J Jr, Munari C. General principles. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 137-53.
5. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surgical Neurol* 1982; 16: 445-56.
6. Wieser HG. Selective amygdalohippocampectomy: indications and follow-up. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 617-27.
7. Wieser HG. Epilepsy surgery. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 849-75.
8. Mayanagi Y, Watanabe E, Kaneko Y. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. *Epilepsia* 1996; 37: 57-60.
9. Alarcón G, García-Seoane JJ, Binnie CD, Martín-Miguel MC, Juler J, Polkey CE, et al. Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997; 120: 2259-82.
10. Olivier A. Temporal resections in the surgical treatment of epilepsy. In Theodore WH, ed. *Surgical treatment of epilepsy. Epilepsy research (Suppl 5)*. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 175-88.
11. Munari C, Berta E, Francione S, Tassi L, Lo Russo G, Mai R, et al. Clinical and ictal symptomatology and anatomical lesions: their relationships in severe partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S18-36.
12. Lawn N, Londono A, Sawrie S, Morawetz R, Martin R, Gilliam F, et al. Occipitoparietal epilepsy, hippocampal atrophy, and congenital developmental abnormalities. *Epilepsia* 2000; 41: 1546-53.
13. DeFelipe J, Sola RG, Marco P, Del Río MR, Pulido P, Ramón y Cajal S. Selective changes in the microorganization of the human epileptogenic neocortex revealed by parvalbumin immunoreactivity. *Cereb Cortex* 1993; 3: 39-48.
14. 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: 1327-47.
15. DeFelipe J. Chandelier cells and epilepsy. *Brain* 1999; 122: 1807-22.
16. Bothwell S, Meredith GE, Phillips J, Staunton H, Doherty C, Grigorenko E, et al. Neuronal hypertrophy in the neocortex of patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2001; 21: 4789-800.
17. Margerison JH, Corsellis JAN. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966; 89: 499-530.
18. Falconer MA. Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy: etiology, treatment and prevention. *Lancet* 1974; 2: 767-70.
19. 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.
20. Meldrum BS, Bruton CJ. Epilepsy. In Adams JH, Duchon LW, eds. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold; 1992.
21. Babb TT, Pretorius JK. Pathologic substrates of epilepsy. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 55-70.
22. Honavar M, Meldrum BS. Epilepsy. In Graham DI, Lantos PI, eds. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold; 1997.
23. Peters A, Jones EG, eds. *Cellular components of the cerebral cortex. Cerebral cortex. Vol. 1*. New York: Plenum Press; 1984.
24. Hendry SHC. Recent advances in understanding the intrinsic circuitry of the cerebral cortex. In Wise SP, ed. *Higher brain functions: recent explorations of the brain's emergent properties*. New York: Wiley; 1987. p. 241-83.
25. White EL. *Cortical circuits: synaptic organization of the cerebral cortex. Structure, function and theory*. Boston: Birkhäuser; 1989.
26. Amaral DG, Insausti R. Hippocampal formation. In Paxinos G, ed. *The human nervous system*. San Diego: Academic Press; 1990. p. 711-55.
27. DeFelipe J, Fariñas I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol* 1992; 39: 563-607.
28. Freund TF, Buzsáki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996; 6: 347-470.
29. Somogyi P, Tamás G, Lujan R, Buhl EH. Salient features of synaptic organization in the cerebral cortex. *Brain Res Rev* 1998; 26: 113-35.
30. Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK, Laite JP, et al. Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fibre synaptic reorganization. *Brain* 1996; 119: 965-87.
31. Kilpatrick C, Cook M, Makovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M. Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for post-operative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy* 1999; 40: 899-903.
32. Hennessy MJ, Elwes RDC, Binnie CD, Polkey CE. Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection. *Brain* 2000; 123: 2445-66.
33. Aronica E, Leenstra S, Van Veelen CWM, Van Rijen PC, Hulsebos TJ, Tersmette AC, et al. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy Res* 2001; 43: 179-91.
34. Marco P, DeFelipe J. Altered synaptic circuitry in the human temporal epileptogenic neocortex. *Exp Brain Res* 1997; 114: 1-10.
35. McKinney RA, Debanne D, Gähwiler BH, Thompson SM. Lesion-induced axonal sprouting and hyperexcitability in the hippocampus in vitro: implications for the genesis of posttraumatic epilepsy. *Nat Med* 1997; 3: 990-6.
36. Jacobs KM, Graber KD, Kharazia VN, Parada I, Prince DA. Postlesional epilepsy: the ultimate brain plasticity. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S153-61.
37. Ben-Ari Y, Represa A. Brief seizure episodes induce long-term potentiation and mossy fibers sprouting and the hippocampus. *Trends Neurosci* 1990; 13: 312-8.
38. 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.
39. Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl): S34-9.
40. McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; 14: 3413-25.
41. Schwartzkroin PA. Cellular electrophysiology of human epilepsy. *Epilepsy Res* 1994; 17: 185-92.
42. Schwartzkroin PA. Role of the hippocampus in epilepsy. *Hippocampus* 1994; 4: 239-42.
43. Represa A, Niquet J, Pollard H, Ben-Ari Y. Cell death, gliosis, and synaptic remodeling in the hippocampus of epileptic rats. *J Neurobiol* 1995; 26: 413-25.
44. Engel J Jr. Concepts of epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 23-9.
45. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 3727-38.
46. Prince DA, Jacobs KM, Salin PA, Hoffman S, Parada I. Chronic focal neocortical epileptogenesis: does disinhibition play a role? *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 500-7.
47. Bragin A, Wilson CL, Engel J Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S144-52.
48. Prince DA, Connors BW. Mechanisms of interictal epileptogenesis. In

- Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DM, Porter RJ, eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies: advances in neurology. Vol. 44. New York: Raven Press; 1986. p. 275-99.
49. Lloyd KG, Bossi L, Morselli PL, Munari C, Rougier M, Loiseau H. Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DM, Porter RJ, eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies: advances in neurology. Vol. 44. New York: Raven Press; 1986. p. 1033-44.
 50. Sherwin AL, Van Gelder NM. Amino acid and catecholamine markers of metabolic abnormalities in human focal epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Ward AA Jr, Woodbury DM, Porter RJ, eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies: advances in neurology. Vol. 44. New York: Raven Press; 1986. p. 1011-32.
 51. Ribak CE. Epilepsy and the cortex: anatomy. In Peters A, Jones EG, eds. Normal and altered states of function. Cerebral cortex. Vol. 9. New York: Plenum Press; 1991. p. 427-83.
 52. Houser CR. GABA neurons in seizure disorders: a review of immunocytochemical studies. *Neurochem Res* 1991; 16: 295-308.
 53. Houser CR. Neuronal loss and synaptic reorganization in temporal lobe epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies: advances in neurology. Vol. 79. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 743-61.
 54. Avanzini G, Engel J, Fariello R, Heinemann U. Neurotransmitters in epilepsy. Amsterdam: Elsevier; 1992.
 55. Lothman EW, Bertram EH. Epileptogenic effects of status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl): S59-70.
 56. Meldrum BS. Neurotransmission in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 30-5.
 57. Dudek F, Spitz M. Hypothetical mechanisms for the cellular and neurophysiologic basis of secondary epileptogenesis: proposed role of synaptic reorganization. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 90-102.
 58. Babb TL. Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies: advances in neurology. Vol. 79. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 763-79.
 59. Bernard C, Cossart R, Hirsch JC, Esclapez M, Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S90-5.
 60. Plate H, Wieser HG, Yasergil MG, Wiestler OD. Neuropathological findings in 224 patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1993; 86: 433-8.
 61. Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, Ostertun B, Behrens E, Campos MG, et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 666-73.
 62. Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Arch Neurol* 1973; 29: 82-7.
 63. Ben-Ari Y, Tremblay E, Ottersen OP, Meldrum BS. The role of epileptic activity in hippocampal and 'remote' cerebral lesion induced by kainic acid. *Brain Res* 1980; 191: 79-97.
 64. Ben-Ari Y, Tremblay E, Richie D, Ghilini G, Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience* 1981; 6: 1361-91.
 65. Schwob JE, Fuller TE, Price JL, Olney JW. Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. *Neuroscience* 1980; 5: 991-1014.
 66. Lothman EW, Collins RC. Kainic induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res* 1981; 218: 299-318.
 67. Cavalheiro EA, Riche DA, LeGal LaSalle G. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53: 581-9.
 68. 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.
 69. Sloviter RS. 'Epileptic' brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. *Brain Res Bull* 1981; 10: 675-97.
 70. Lothman EW, Bertram EH, Bekenstein JW, Perlin JB. Self-sustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous' hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics. *Epilepsy Res* 1989; 3: 107-19.
 71. Sutula T, Xiao-Xian H, Cavazos J, Scott G. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science* 1988; 239: 1147-50.
 72. Cavazos JE, Das I, Sutula TP. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 1994; 14: 3106-21.
 73. 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.
 74. Sutula TP. Experimental models of temporal lobe epilepsy: new insights from the study of kindling and synaptic organization. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl): S45-54.
 75. Sperk G. Kainic acid and seizures in the rat. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 1-32.
 76. Sutula TP, Cavazos JE, Woodard AR. Long-term structural and functional alterations induced in the hippocampus by kindling: implications for memory dysfunction and the development of epilepsy. *Hippocampus* 1994; 4: 254-8.
 77. Houser CR, Esclapez M. Vulnerability and plasticity of the GABA system in the pilocarpine model of spontaneous recurrent seizures. *Epilepsy Res* 1996; 26: 207-18.
 78. Löscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol* 1997; 53: 239-58.
 79. Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 981-91.
 80. Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, Gendron D, Evans AC, Gjedde A, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med* 1990; 322: 1781-7.
 81. Nakajima S, Franck JE, Bilkey D, Schwartzkroin PA. Local circuit synaptic interactions between CA1 pyramidal cells and interneurons in the kainate-lesioned hyperexcitable hippocampus. *Hippocampus* 1991; 1: 67-78.
 82. Mathern GW, Cifuentes F, Leite JP, Pretorius JK, Babb TL. Hippocampal EEG excitability and chronic spontaneous seizures are associated with aberrant synaptic reorganization in the rat intrahippocampal kainate model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 326-39.
 83. Buckmaster PS, Dudek FE. Neuron loss, granule cell axon reorganization, and functional changes in the dentate gyrus of epileptic kainate-treated rats. *J Comp Neurol* 1997; 385: 385-404.
 84. Duchowny M. Febrile seizures in childhood. In Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 647-53.
 85. Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain* 1995; 118: 1521-8.
 86. Mizrahi EM. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons and clinical experience. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl): S42-50.
 87. Ramos-Lizana J, Cassinello-García E, Carrasco-Marina LL, Vázquez-López M, Martín-González M, Muñoz-Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-13.
 88. Marco P, Sola RG, Ramón y Cajal S, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: implications for epilepsy. *Brain Res Bull* 1997; 44: 47-66.
 89. Thomson AM, Deuchars J. Synaptic interactions in neocortical local circuits: dual intracellular recordings in vitro. *Cereb Cortex* 1997; 7: 510-22.
 90. Tamás G, Buhl EH, Somogyi P. Fast IPSPs elicited via multiple synaptic release sites by different types of GABAergic neurons in the cat visual cortex. *J Physiol* 1997; 500: 715-38.
 91. Kawaguchi Y, Kubota Y. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb Cortex* 1997; 7: 476-86.
 92. Kawaguchi Y, Kubota Y. Neurochemical features and synaptic connections of large physiologically-identified GABAergic cells in the rat frontal cortex. *Neuroscience* 1998; 85: 677-701.
 93. Fairén A, Valverde F. A specialized type of neuron in the visual cortex of cat: a Golgi and electron microscope study of chandelier cells. *J Comp Neurol* 1980; 194: 761-79.
 94. Peters A, Proskauer CC, Ribak CE. Chandelier cells in rat visual cortex. *J Comp Neurol* 1982; 206: 397-416.
 95. Freund TF, Martin KAC, Smith AD, Somogyi P. Glutamate decarboxylase-immunoreactive terminals of Golgi-impregnated axoaxonic cells and of presumed basket cells in synaptic contact with pyramidal neurons of cat's visual cortex. *J Comp Neurol* 1983; 221: 263-78.
 96. Somogyi P, Smith AD, Nunzi MG, Gorio A, Takagi H, Wu JY. Glutamate decarboxylase immunoreactivity in the hippocampus of the cat: distribution of immunoreactive synaptic terminals with special ref-

- erence to the axon initial segment of pyramidal neurons. *J Neurosci* 1983; 3: 1450-68.
97. Somogyi P, Freund TF, Cowey A. The axo-axonic interneuron in the cerebral cortex of the rat, cat and monkey. *Neuroscience* 1982; 7: 2577-607.
 98. DeFelipe J. Microcircuits in the brain. In Mira J, Moreno-Díaz R, Cabestany J, eds. *Biological and artificial computation: from neuroscience to technology*. Vol. 1240. Berlin: Springer; 1997.
 99. Peters A, Fairén A. Smooth and sparsely-spined stellate cells in the visual cortex of the rat: a study using a combined Golgi-electron microscope technique. *J Comp Neurol* 1978; 181: 129-72.
 100. Somogyi P, Kisvárdy ZF, Martin KAC, Whitteridge D. Synaptic connections of morphologically identified and physiologically characterized large basket cells in the striate cortex of cat. *Neuroscience* 1983; 10: 261-94.
 101. Kisvárdy ZF, Martin KAC, Whitteridge D, Somogyi P. Synaptic connections of intracellularly filled clutch cells: a type of small basket cell in the visual cortex of the cat. *J Comp Neurol* 1985; 241: 111-37.
 102. Tamás G, Somogyi P, Buhl EH. Differentially interconnected networks of GABAergic interneurons in the visual cortex of the cat. *J Neurosci* 1998; 18: 4255-70.
 103. Lashley KS. Functional interpretation of anatomic patterns. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis* 1952; 30: 529-47.
 104. Hebb DO. Intelligence in man after large removals of cerebral tissue: report of four left frontal lobe cases. *J Gen Psychol* 1939; 21: 73-87.
 105. Hebb DO. Man's frontal lobes. A critical review. *Arch Neurol Psychiatr* 1945; 54: 10-24.
 106. Jasper HH. General impressions of the past, present and future. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 689-93.
 107. Hebb DO, Penfield W. Human behavior after extensive bilateral removal from the frontal lobes. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 44: 421-38.
 108. Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol* 1989; 6: 227-75.
 109. Heinemann U, Engel J Jr, Avanzini G, Meldrum BS, Mouritzen-Dam A, Wasterlain C, eds. *Progressive nature of epileptogenesis*. Amsterdam: Elsevier; 1996.
 110. Holmes MD, Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann LM, Ojeman GA. Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 1189-93.
 111. Cole AJ. Is epilepsy a progressive disease? The neurobiological consequences of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S13-22.
 112. Pitkanen A, Nissinen J, Jolkkonen E, Tuunanen J, Halonen T. Effects of vigabatrin treatment on status epilepticus-induced neuronal damage and mossy fiber sprouting in the rat hippocampus. *Epilepsy Res* 1999; 33: 67-85.
 113. Niebeuer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res* 1999; 837: 263-9.
 114. Tandon P, Yang Y, Das K, Holmes GL, Stafstrom CE. Neuroprotective effects of brain derived neurotrophic factors in seizures during development. *Neuroscience* 1999; 91: 293-303.
 115. Azcoitia I, Sierra A, García-Segura LM. Estradiol prevents kainic acid-induced neuronal loss in the rat dentate gyrus. *Neuroreport* 1998; 9: 3075-9.
 116. Veliskova J, Velisek L, Galanopoulou AS, Sperber EF. Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl): S30-5.
 117. Sapolsky RM, Stein BA. Status epilepticus-induced hippocampal damage is modulated by glucose availability. *Neurosci Lett* 1989; 97: 157-62.
 118. Niebeuer M, Gruenthal M. Neuroprotective effects of early vs. late administration of dantrolene in experimental status epilepticus. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1343-8.

NEUROPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL: ALTERACIONES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS DE LOS CIRCUITOS CORTICALES Y EPILEPTOGENICIDAD

Resumen. Introducción. *La epilepsia del lóbulo temporal se puede manifestar tras múltiples patologías localizadas en la neocorteza, en la formación del hipocampo o en ambas (patología dual). Las más frecuentes son: esclerosis mesial, tumores, malformaciones y cicatrices. Sin embargo, estas alteraciones no son intrínsecamente epileptogénicas, ya que también se observan en pacientes que no desarrollan epilepsia. De este modo el tejido cortical en el cerebro alterado sufre una serie de cambios que con el tiempo puede convertirse en una región epileptogénica primaria. Esta región, a su vez, puede inducir la aparición de regiones epileptogénicas secundarias localizadas a una cierta distancia de la región primaria.* Desarrollo. *En el presente artículo discutimos la posibilidad de que tanto en las regiones epileptogénicas primarias como en las secundarias existan alteraciones similares de los circuitos neuronales que inducen una actividad epiléptica. En el caso de las regiones epileptogénicas primarias, estas alteraciones se producen inespecíficamente tras una lesión inicial o factor precipitante (p. ej., un tumor) que induce gliosis y pérdida neuronal perilesional. Estas alteraciones dan lugar a una reorganización sináptica perilesional (eliminación de conexiones con o sin formación de nuevas sinapsis) que provocan el inicio y mantenimiento de la actividad epiléptica. Sin embargo, las alteraciones de los circuitos en las regiones epileptogénicas secundarias son resultado de la actividad epiléptica originada en la región epileptogénica primaria que se propaga mediante conexiones anatómicas específicas. Esta actividad anómala produce en la región diana una alteración (gliosis y pérdida neuronal) que produciría una reorganización sináptica epileptogénica similar a la que ocurre en las áreas perilesionales primarias.* [REV NEUROL 2002; 34: 401-8]

Palabras clave. Células en candelabro. GABA. Gliosis. Neocorteza. Pérdida neuronal. Sinapsis.

NEUROLOGIA DA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL: ALTERAÇÕES PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS DOS CIRCUITOS CORTICAIS E EPILEPTOGENICIDADE

Resumo. Introdução. *A epilepsia do lobo temporal pode manifestar-se após numerosas patologias localizadas na neocórtex, na formação do hipocampo ou em ambas (dupla patologia). As mais frequentes são: esclerose mesial, tumores, malformações e cicatrizes. Contudo, estas alterações não são intrinsecamente epileptogénicas, uma vez que se observam também em pacientes que não desenvolvem epilepsia. Desta forma, o tecido cortical do cérebro alterado sofre uma série de alterações e com o tempo pode converter-se numa região epileptogénica primária. Esta região, por sua vez, pode induzir o aparecimento de regiões epileptogénicas secundárias localizadas a uma certa distância da região primária.* Desenvolvimento. *No presente artigo discutimos a possibilidade de que tanto nas regiões epileptogénicas primárias, como nas secundárias, existam alterações similares dos circuitos neuronais que induzem uma actividade epiléptica. No caso das regiões epileptogénicas primárias, estas alterações produzem-se inespecificamente após uma lesão inicial ou factor precipitante (por exemplo: um tumor) que induz gliose e perda neuronal perilesional. Estas alterações dão lugar a uma reorganização sináptica perilesional (eliminação de conexões com ou sem formação de novas sinapses) que provocam o início e a manutenção da actividade epiléptica. No entanto, as alterações dos circuitos nas regiões epileptogénicas secundárias são o resultado da actividade epiléptica originada na região epileptogénica primária que se propaga por conexões anatómicas específicas. Esta actividade anómala produz na região alvo uma alteração (gliose e perda neuronal) a qual produziria uma reorganização sináptica epileptogénica semelhante à que ocorre nas áreas perilesionais primárias.* [REV NEUROL 2002; 34: 401-8]

Palavras chave. Células em candelabro. GABA. Gliose. Neocórtex. Perda neuronal. Sinapse.