

ACTUALIZACION POR TEMAS

Elementos fisiopatológicos de las epilepsias: aportaciones recientes de la investigación experimental

Simón Brailowsky*
Carmen Silva-Barrat**
Robert Naquet**

Summary

Epileptic syndromes represent a frequent finding in medical practice. The precise diagnosis of the paroxysmal entity may be a problem of identification and treatment, both for the general practitioner and for the specialist. In this paper we offer a brief review of various physiopathological aspects of the epilepsies, with particular emphasis on the contribution of experimental research to our understanding of convulsive syndromes.

All the different classifications proposed to distinguish epileptic syndromes include a group of generalized epilepsies and a group of partial (focal) epilepsies.

Among the group of generalized epilepsies (associated to bilateral, symmetric and synchronic EEG discharges), the absences and seizures of Grand Mal type are the most frequent and have been the better studied. In the former case, the cerebral cortex and the diffuse projecting thalamic nuclei have been identified through electrophysiological recordings, as active participants of the phenomenon in various experimental models, in particular, in the cat under the influence of high doses of penicillin, agent with antagonist properties on the main inhibitory neurotransmitter of the brain, γ -aminobutyric acid (GABA). This anatomical substrate, the diffuse projecting thalamo-cortical system, has been also implicated in the generation of sleep spindles, typical of phases II-III of human slow-wave sleep. In the feline peniciline model it has been shown that the rhythmical activities associated with these sleep spindles generate, at the cortical level, spike-and-wave patterns resembling those observed in human absences.

In the case of Grand Mal seizures, the reticular formation of the brain stem (RF) has been identified as the structure that determines the eventual generalization of a discharge of cortical origin. Abnormalities in the regulation of the "cortical tone", one of the RF functions, would allow the propagation of the excessive neuronal discharge, independently of its origin, uni or multifocal.

Recent work has shown the existence, at the interior of the RF, of critical sites for the regulation of cortical excitability. The localized application of muscimol, GABAergic agonist, into the *substantia nigra*, is capable of blocking seizures induced by electroshock or through the systemic injection of convulsant agents. We have shown similar critical sites at the cortical level.

For the study of focal epilepsies, the vast majority of experimental models use the localized application of convulsant drugs (penicillin, bicuculline, alumina cream, etc.) into the cerebral cortex, both *in vivo* and *in vitro*. Electrophysiological studies have shown the distinctive features of an epileptogenic focus: the presence of paroxysmal depolarization shifts (PDS) with burst-discharge patterns, hypersynchronous discharges, diminution of inhibitory phenomena and increase in the occurrence of self-sustained phenomena of neuronal excitation. These phenomena correlate at the scalp, with the presence of the electroencephalographer's epileptic "spike".

We still ignore, however, the reasons for the transition from the interictal to the critical phase. Factors such as reticular tone, extracellular concentrations of sodium, potassium, chloride and calcium, voltage-dependent ionic conductances and the equilibrium between inhibitory and excitatory neurotransmission probably play a role in such transitions. In this context, glial participation constitute a paramount, yet obscure facet, of the epileptic phenomenon. The regulation of ionic homeostasis, one of the main glial functions, is a control factor in the propagation and termination of paroxysmal activity.

From the standpoint of synaptic neurotransmission, epilepsy has been considered both as a disorder of inhibition (by deficiency) and of excitation (by excess). It is clear that the complexity of the epileptic phenomenon must include both. Among the inhibitory neurotransmitters, GABA has been identified as a first line actor in the paroxysmic phenomenon: its diminution, either in receptor density (as shown through immunocytochemical staining of GABAergic terminals or binding studies of agonists and antagonists), in its local or cerebrospinal fluid concentrations or of its synthesis, is associated with the existence of epileptic foci or convulsions. Inversely, the great majority of drugs that increase brain concentrations of GABA show anticonvulsant properties (barbiturates, benzodiazepines, etc.).

Similar arguments in opposite direction have been proposed for excitatory neurotransmitters (glutamate, aspartate, etc.). Antagonists of these aminoacids show anticonvulsant profiles. In this context, the association between increased glutamatergic agonists (in particular kainate and N-methyl-D-aspartate) concentration and the neurotoxicity associated with epilepsy or with stroke is of interest. Such antagonists (v.g. amino-phosphono-heptanoate, MK-801, etc.) diminish the neuronal degeneration observed in experimental epileptic foci projecting zones and in cases of ischemic/hemorrhagic accidents.

Finally, we cannot rule out the participation of the neuropeptides in the epileptic phenomena. Their precise role in the initiation, propagation and extinction of convulsive activity is an actual topic of active study, and it offers an alternative for the development of new forms of medical treatment of convulsive disorders.

* Instituto de Fisiología Celular U.N.A.M., Comisionado del Instituto Nacional de Ciencias y Tecnología, (INCYTAS, D.I.F.), México al Laboratoire de Physiologie Nerveuse, C.N.R.S.

** Laboratoire de Physiologie Nerveuse, C.N.R.S. 91190 Gif-sur-Yvette, Francia.

Resumen

Los cuadros epilépticos representan una hallazgo frecuente en la clínica. El diagnóstico preciso del cuadro paroxístico puede constituir un problema de identificación y de tratamiento, tanto para el médico general como para el especialista. En este artículo se ofrece una breve revisión de varios aspectos fisiopatológicos de las epilepsias, haciendo énfasis en la contribución de la investigación experimental para una mejor comprensión del fenómeno convulsivo.

Las diversas clasificaciones propuestas para diferenciar los cuadros epilépticos incluyen, como común denominador, el grupo de epilepsias generalizadas y el de epilepsias parciales (focales). Dentro del grupo de epilepsias generalizadas (asociadas a descargas EEG bilaterales, simétricas y sincrónicas), las ausencias y las crisis de tipo Gran Mal son las más frecuentes y las mejor estudiadas. Dentro del primer grupo, la participación de la corteza cerebral y de los núcleos talámicos de proyección difusa ha sido evidenciada mediante registros electrofisiológicos en varios modelos experimentales, en particular en el gato bajo la influencia de fuertes dosis sistémicas de penicilina, antibiótico con propiedades antagonistas del ácido- γ -aminobutírico (GABA). Dicho sustrato anatómico -el sistema tálamo-cortical de proyección difusa- ha sido implicado de igual manera en la generación de los husos de sueño característicos de las fases II-III del sueño de ondas lentas en el hombre. En el modelo penicilínico se ha demostrado que las descargas rítmicas talámicas, asociadas a los husos de sueño, generan, a nivel de la corteza cerebral de estos animales, actividades eléctricas en forma de punta-onda comparables a las observadas en el hombre.

En el caso de las epilepsias generalizadas de tipo Gran Mal, la formación reticular del tallo cerebral (FRTC) ha sido identificada como la estructura que determina la eventual generalización de una descarga de origen cortical. La alteración de la regulación del "tono cortical", función de la FRTC, permitiría la propagación de la actividad neuronal excesiva, independientemente de que ésta provenga de uno o varios focos epilépticos.

En trabajos recientes se ha mostrado que, al interior del tallo cerebral, existen sitios críticos para la regulación de la excitabilidad cortical. Así, la aplicación localizada de muscimol, agonista GABAérgico, a nivel de la *substantia nigra*, es capaz de inhibir las convulsiones inducidas mediante electrochoque o mediante la inyección de agentes convulsivantes. Nuestro grupo ha identificado sitios críticos similares a nivel de la corteza cerebral.

En el caso de las epilepsias focales, la gran mayoría de los modelos experimentales utiliza la aplicación localizada de sustancias convulsivantes (penicilina, bicuculina, crema de aluminio, etc.) en la corteza cerebral, tanto *in vivo* como *in vitro* (preparación de rebanadas de hipocampo o de corteza cerebral). Los estudios electrofisiológicos han mostrado las características distintivas de las neuronas que componen un foco epiléptico: presencia de deflexiones despolarizantes paroxísticas (*paroxysmal depolarization shift* -PDS-) y de trenes de potenciales de acción, hipersincronía de descargas, disminución de fenómenos inhibitorios y aumento en la ocurrencia de fenómenos autosostenidos de excitación neuronal. Estos fenómenos se traducen, a nivel del cuero cabelludo, como la "espiга" epiléptica del electroencefalografista. Sin embargo, desconocemos aún las causas de la transición de la fase intercrítica a la fase crítica. Probablemente entren en juego factores tales como el tono reticular, las concentraciones extracelulares de sodio, potasio, cloro y calcio, las conductancias iónicas voltaje-dependientes y el balance entre los niveles de neurotransmisores inhibitorios y excitadores. En este contexto, la participación de la glía representa una dimensión importante, aunque oscura aún, del fenómeno epiléptico. La regulación de la homeostasis iónica, una de las múltiples funciones gliales, representa un factor de control de la propagación y extinción de la actividad paroxística.

Desde el punto de vista de la neurotransmisión sináptica, la epilepsia ha sido considerada tanto como un trastorno de la inhibición (por deficiencia), como de la excitación (por exceso). Cada día es más obvio que la complejidad del fenómeno incluye a ambos sistemas. A nivel de los neurotransmi-

sores inhibitorios, el GABA ha sido identificado como actor de primer orden del fenómeno paroxístico: su disminución ya sea a nivel de los receptores (puesta en evidencia mediante el marcaje inmunocitoquímico de terminales GABAérgicas o en estudios de *binding* de agonistas o antagonistas), ya sea en su concentración local a nivel de las estructuras implicadas en las crisis o en el líquido cefalorraquídeo, o bien de su síntesis, se halla asociada a la presencia de focos epilépticos o de convulsiones. A la inversa, la gran mayoría de fármacos que aumentan la concentración cerebral de GABA presentan propiedades anticonvulsivantes (barbitúricos, benzodiazepinas, etc.).

Se han propuesto argumentos similares, en sentido opuesto, en el caso de los neurotransmisores excitadores (glutamato, aspartato, etc.). Los antagonistas de dichos aminoácidos presentan perfiles anticonvulsivantes. En éste contexto resulta de interés la asociación entre el aumento en la concentración de agonistas glutamatérgicos, en particular el kainato y el N-metil-D-aspartato, y la neurotoxicidad asociada con la epilepsia y con accidentes cerebrovasculares. Dichos antagonistas del glutamato (v.g. amino-fosfoheptanoato (APH), MK-801, etc.) disminuyen la degeneración neuronal observada a nivel de las áreas de proyección de focos epilépticos experimentales y en casos de accidentes isquémicos o hemorrágicos.

Finalmente, no podemos descartar la participación de la infinidad de neuropeptidos descritos en el SNC, en el fenómeno epiléptico. Su papel preciso en la iniciación, propagación y extinción de la actividad convulsiva es tema de estudio y alternativa para el desarrollo de nuevas formas de tratamiento médico.

Introducción

En el cuadro general de la salud mental, el diagnóstico diferencial entre cuadros epilépticos y cuadros psiquiátricos "funcionales" constituye una preocupación frecuente del médico general. Para el psiquiatra, la identificación de alteraciones conductuales de aparición repentina no siempre resulta sencilla. El caso de la epilepsia psicomotora (crisis del lóbulo temporal) representa el ejemplo clásico. ¿Cuántos pacientes crónicamente institucionalizados con diagnósticos psiquiátricos, sometidos a tratamientos prolongados con neurolépticos, no son realmente sujetos epilépticos en los que la correcta identificación del cuadro patológico hubiera permitido una terapia adecuada y una rehabilitación completa?

La importancia de contar con elementos fisiopatológicos de diagnóstico facilita la determinación de la etiología del cuadro neurológico y la elección del tratamiento adecuado.

En éste trabajo revisaremos brevemente algunos conceptos bien establecidos sobre la fisiopatología de las epilepsias, haciendo especial énfasis sobre la aportación de la experimentación animal al estudio de las alteraciones paroxísticas. Nuestro objetivo es el de aportar al clínico información reciente sobre este campo en rápida expansión.

La epilepsia es un síntoma de disfunción cerebral, de carácter recurrente, que se caracteriza por la descarga sostenida y anormalmente sincrónica de un grupo de neuronas cerebrales. Las etiologías son variadas, por lo que la epilepsia *per se* no se considera como una enfermedad específica. Las crisis epilépticas pueden presentarse como complicación de accidentes infecciosos; traumáticos; tumorales; de alteraciones sistémicas, como el lupus; de desórdenes

metabólicos, como la hipocalcemia o la hiponatremia; de toxicidad por fármacos o de síndromes hereditarios. En la mayoría de los casos, el origen del cuadro epiléptico se desconoce; sin embargo, existen evidencias acerca de la influencia de la herencia en la predisposición a la epilepsia (39, 12). Lennox y Davis (32) encontraron 74% de concordancia en gemelos univitelinos que presentaban epilepsias generalizadas primarias, y una incidencia de crisis 5 veces mayor a la esperada en parientes cercanos de estos pacientes. Metrakos y Metrakos (39) mostraron un aumento en la incidencia de EEG epileptiformes en parientes de sujetos con epilepsias generalizadas o parciales. De esta manera, se ha planteado una clasificación de las epilepsias que considera, por un lado, las epilepsias primarias (o idiopáticas) generalizadas y parciales determinadas genéticamente, y por otro, las epilepsias sintomáticas o focales causadas por lesiones estructurales (11).

Se cuenta con diferentes modelos animales que presentan características vecinas de las observadas en las epilepsias humanas (cuadro 1) y que han sido de gran utilidad para el estudio de la fisiopatología y para el desarrollo de medicamentos útiles en el tratamiento de estas alteraciones. Sin embargo, para otros cuadros neurológicos paroxísticos observados particularmente en pediatría, como los espasmos infantiles (Síndrome de West), las crisis neonatales o el síndrome de Lennox-Gastaut, no existen modelos experimentales que recuerden con suficiente fidelidad la sintomatología humana. De igual manera, no conocemos verdaderos modelos animales de cuadros de epilepsia intratable. No trataremos aquí ciertos casos de *status epilepticus* consecutivos a la aplicación intracerebral de sustancias neurotóxicas, como el ácido kaínico o la crema de aluminio, cuadros que pueden ser suficientemente graves como para desembocar en la muerte del animal, a pesar del tratamiento anticonvulsivante.

Ante la constatación de la diversidad de cuadros epilépticos se han buscado factores que puedan ser comunes a los diferentes cuadros neurológicos. La definición de la neurona epiléptica aún no se ha establecido con claridad, aunque se conocen las características anatómicas, electrofisiológicas y neuroquímicas de las células que constituyen un foco epileptógeno (*vide infra*).

No trataremos en este trabajo otros cuadros paroxísticos no epilépticos, como la migraña, la narcolepsia, el síncope, la distonía o la amnesia global transitoria, que obedecen a reglas poco conocidas aún, pero que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las epilepsias.

En este capítulo discutiremos brevemente algunos elementos anatómicos, fisiológicos y neuroquímicos clásicos y recientes que provienen tanto de trabajos experimentales como de la clínica. La investigación en epilepsia se enriquece continuamente gracias a la introducción de técnicas como la resonancia magnética nuclear, la tomografía por emisión de positrones, la neuroinmunología y el análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral (12) y podemos avisar respuestas para muchas de las preguntas que aún no tienen respuesta.

Anatomía fisiológica de las epilepsias

Existen varios niveles a partir de los cuales podemos estudiar experimentalmente el fenómeno epiléptico, desde la constelación de alteraciones conductuales observadas durante los periodos interictales e ictales, tanto a nivel individual como a nivel de grupo (enfoque etológico o social), hasta la disección de los genes que codifican proteínas asociadas a alteraciones membranales, presentes en sujetos epilépticos. Se hará especial énfasis en los aspectos neurofisiológicos y neuroquímicos del fenómeno epiléptico.

a) Epilepsias generalizadas

La definición de epilepsia generalizada, que figura en el Diccionario de la Epilepsia de la O.M.S. (1973), menciona las características clínicas (crisis Gran Mal, ausencias, mioclonías) y electrográficas (descargas bilaterales, sincrónicas y simétricas) particulares a estos cuadros. Este capítulo considera esta definición como marco general a partir del cual situaremos nuestra disertación.

Dentro de este grupo de epilepsias, es necesario distinguir entre aquellos sistemas que participan en la fenomenología de las crisis generalizadas de tipo ausencia, y el sustrato anatómico de las crisis de tipo Gran Mal. Dentro de los primeros, el tálamo y la corteza cerebral desempeñan un papel preponderante, mientras que la formación reticular del tallo cerebral resulta crítica para el segundo grupo.

Entre las epilepsias generalizadas, las ausencias han constituido un centro de interés particular. Una de las hipótesis más antiguas para explicar la aparición súbita y generalizada de descargas epilépticas, en este caso, las de tipo punta-onda, postulaba un origen exclusivamente cortical, invocando un tipo de epileptogénesis cortical difusa (16). La hipótesis centroecefálica de Penfield y Jasper (1954) asumía una localización subcortical, en este caso la región localizada entre el tallo cerebral rostral y el tálamo, para la iniciación de la descarga generalizada de tipo punta-onda. Por otra parte, Bancaud y cols (4) demuestran que es posible producir descargas generalizadas de punta-onda (DPO), estimulando áreas corticales discretas, en este caso, frontales. Finalmente, Gloor (18) ofrece una hipótesis que busca resolver el conflicto implícito entre las hipótesis "corticales" y "centroecefálica" al proponer que ambos sistemas son igualmente importantes en el mecanismo de producción de las DPO generalizadas, y que esta descarga nace de la interacción anormal entre estos dos niveles del sistema nervioso (hipótesis cortico-reticular).

La estimulación talámica a baja frecuencia (8-10 Hz) de los núcleos intralaminares y de la línea media, produce la llamada *respuesta de reclutamiento cortical*, actividad fusiforme -creciente y decreciente- de frecuencia vecina a la usada para la estimulación, y de distribución relativamente amplia (13). Esta respuesta de reclutamiento tendría su manifestación "normal" en los husos de sueño (24) característicos de las fases II y III del sueño normal en el hombre (3).

CUADRO 1
Modelos experimentales de epilepsia*

I. Modelos de actividad epileptógena localizada (con posibilidades de generalización secundaria)	
1.1. Agudos:	metales convulsivantes: cobalto, tungsteno, etcétera. congelación fármacos convulsivantes: penicilina ouabaína estricnina estrógenos conjugados ácido kaínico estimulación eléctrica focal
1.2. Crónicos:	crema de aluminio sales de hierro kindling
II. Modelos de actividad epileptógena generalizada	
2.1. Modelos genéticos:	gallina ratón (cepas DBA/2, El(ep), tottering) ciertas ratas wistar gerbiles perro beagle mandril senegalés (<i>papio papio</i>)
2.2. Crisis producidas por privación:	barbitúricos alcohol bromuros, etcétera
2.3. Crisis inducidas por fármacos	
2.3.1. Estimulantes de la excitación	
2.3.1.1. Inespecíficos:	pentilenetetrazol anticolinesterásicos fluorotil substancia P
2.3.1.2. Específicos:	glutamato aspartato quinolinato (?) ácido homocisteico ácido pteroilglutámico ibotenato
2.3.1.3. Indirectos:	ácido 3-mercaptopropiónico tiosemicarbazida
2.3.2. Bloqueadores de la inhibición	
2.3.2.1. Acción sobre los sistemas GABAérgicos	
	Bloqueadores de la síntesis: DL-alilglicina 3-mercaptopropionato O ₂ a alta presión tiosemicarbamato antagonistas del fosfato de piridoxina
2.3.2.2. Bloqueadores del receptor:	bicuculina penicilina β-carbolina picrotoxina barbitúricos convulsivantes
2.4. Convulsivantes metabólicos:	metionina sulfoximina ácido monofluoroacético deoxiglucosa

* Modificado de Purpura y cols (Experimental models of epilepsy, Raven Press, Nueva York, 1982) y Delgado-Escueta y cols. (*Adv Neurol*, vol. 44, 1986).

En 1947, recapitulando los argumentos en favor de un marcapaso central de las DPO bilaterales y sincrónicas, Jasper y Drooglever-Fortuyn (25) constatan que la distribución generalizada de la respuesta por reclutamiento se asemejaba a la de las ausencias epilépticas, al estimular las estructuras talámicas mediales (núcleos intralaminares y de la línea media). Dichas descargas se acompañaban de un estado conductual que recordaba el observado durante las ausencias del pequeño mal (21). Buscando confirmar estos resultados, Ingvar (23) constata que la estimulación combinada de la formación reticular del tallo cerebral (FRTC) y del sistema talámico intralaminar era mucho más eficaz para producir descargas de punta-onda corticales, que la estimulación talámica aislada. La respuesta de la corteza cerebral es considerada, de cualquier modo, como el origen de estas descargas.

La relación del tálamo con las descargas de tipo punta-onda es mucho más estrecha que con las crisis tipo Gran Mal, implicando al mismo sustrato anatómico de los husos de sueño. Así, la estimulación eléctrica de los mismos núcleos talámicos, a partir de los cuales se pueden obtener husos de sueño, es capaz de generar DPO. Por otra parte, las lesiones talámicas parciales son capaces de disminuir, al menos en forma transitoria, la frecuencia de aparición de las DPO tanto en el animal (15) como en el hombre (41,17).

En el *Papio papio* fotosensible –uno de los modelos reconocidos de epilepsia generalizada (cuadro 1)- las DPO que acompañan las mioclonías inducidas por la estimulación luminosa intermitente nacen a nivel de la corteza fronto-rolándica (27). La formación reticular y los núcleos del facial se activan en forma de trenes cuando las descargas corticales han alcanzado cierta amplitud. Los núcleos talámicos (ventrolateral, centro mediano y lateroposterior) se activan posteriormente, cuando las DPO fronto-rolándicas son aún más importantes (52).

En 1969, Prince y Farrell reportaron que en el gato, la inyección intramuscular de grandes dosis de penicilina producen, a nivel de la corteza cerebral, DPO generalizadas, asociadas a manifestaciones conductuales que recordaban los ataques de ausencias en el hombre. El grupo de Gloor ha estudiado en detalle este modelo, conocido como “epilepsia penicilínica generalizada del felino”. Las DPO invaden, en forma sincrónica, tanto la corteza cerebral como el tálamo. La espiga cortical se asocia con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, mientras que la onda que la sigue se relaciona con un silencio de origen inhibitorio. La característica principal de estas DPO es la alterancia rítmica entre estos dos fenómenos. Gloor propone que este patrón se origina en los husos que encuentran una corteza cerebral hiperexcitable. En este estado de hiperexcitabilidad, la corteza responde a los influjos talámicos, que normalmente producen husos, produciendo DPO. Este patrón de descarga cortical eventualmente repercute en el tálamo, el cual se sincroniza con las DPO generando un circuito oscilatorio.

Los estudios comparativos de los husos de sueño y de las DPO han mostrado que el origen de los paroxismos es cortical, y que la descarga no invade sino en

forma secundaria los núcleos talámicos (28). Las fases negativas de los husos y de las DPO representan, ambas, la suma de potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) a nivel de las dendritas apicales de las células piramidales. Se puede afirmar que, al menos en este modelo, las DPO constituyen una respuesta anormal de la corteza cerebral a los influjos talámicos que participan, normalmente, en la producción de husos de sueño. Finalmente, la FRTC es capaz de modular la ocurrencia de los trenes de DPO, puesto que la depresión de este sistema (por congelación) se asocia con un marcado aumento en la frecuencia de aparición de las descargas corticales (54).

La importancia del “tono cortical”, dependiente de la FRTC, sobre la ocurrencia de puntas-onda generalizadas, se confirma gracias a los trabajos de Lairy-Bouines y col, (29) y de Naquet y col (42), que demuestran que las descargas paroxísticas corticales, provocadas por aplicación local o sistémica de agentes convulsivantes, podía ser bloqueada por una estimulación eléctrica adecuada de la FRTC.

La FRTC posee efectos marcados sobre la fenomenología convulsiva, particularmente en la asociada con las crisis tipo Gran Mal. La estimulación eléctrica de este sistema es capaz de producir, bajo ciertas condiciones, ya sea crisis de este tipo o la inhibición de las mismas (44). Las estructuras reticulares implicadas se encuentran relacionadas con aquellas responsables de las variaciones de presión arterial y de volumen sanguíneo cerebral en el momento de la crisis o en los segundos que la preceden (1). En el caso de la epilepsia fotosensible del *Papio papio*, los registros multiunitarios han mostrado que, una vez que la corteza cerebral ha desarrollado la actividad paroxística, la formación reticular bulbar y mesencefálica se activan para facilitar las descargas cortical y talámica iniciadas por la estimulación fótica (52). Esta activación secundaria podría ser la base de las manifestaciones clínicas de las crisis tipo Gran Mal en esta especie, mientras que las mioclonías generalizadas inducidas por la estimulación fótica, que preceden la crisis, se originan a nivel cortical (8).

En la rata, la evidencia reciente sugiere que en el interior del tallo cerebral existen sitios críticos para la regulación de la hiperexcitabilidad cortical: la aplicación localizada de muscimol, un agonista GABAérgico, a nivel de la *substantia nigra*, es capaz de inhibir las convulsiones inducidas mediante electrochoque o por inyección de sustancias convulsivantes (22). Los efectos anticonvulsivos similares han sido obtenidos por Le Gal la Salle y cols. (31), utilizando el modelo de *kindling*, mediante la aplicación local de gamma-vinil-GABA, un antagonista de la enzima que metaboliza al GABA también a nivel de la *substantia nigra*.

b) *Epilepsias focales*

La corteza cerebral es el sustrato anatómico que condiciona una gran parte de la sintomatología epiléptica, y la que más se ha estudiado tanto clínica como experimentalmente. Podemos afirmar que la epilepsia focal ha sido el origen de nuestro conocimiento acerca de una gran diversidad de funciones cerebrales; la

exageración de la actividad de la zona involucrada en la actividad epiléptica ha permitido inferir la función representada por dicha área. En este sentido, la crisis focal ha constituido una ventana a través de la cual podemos vislumbrar la función nerviosa.

Diversos estudios genéticos (39) han sugerido que la excitabilidad cortical es heredada en forma autosómica, con dominancia y penetrancia variables. De acuerdo con estos y otros autores (2), la posibilidad de desarrollar crisis epilépticas depende del grado de excitabilidad cortical y de su interacción con el daño cerebral: un modelo poligénico de alta excitabilidad provocará crisis en presencia de una neuropatología limitada, mientras que sólo un daño cerebral grave podrá producir crisis en sujetos de excitabilidad cerebral normal o baja.

Las espigas epileptiformes interictales son la "marca" electroencefalográfica de la epilepsia focal. En todos los modelos animales de epilepsia parcial, el registro eléctrico mediante microelectrodos ha mostrado neuronas con características similares (aunque no únicas). Una de las manifestaciones eléctricas más características de un foco epileptógeno activo lo constituye la llamada *espiga*, potencial transitorio de duración inferior a 70 mseg, y considerado como producto de la suma temporal y espacial de eventos sinápticos resultantes de la activación sincrónica de numerosas sinapsis de la misma neurona o de grupos de neuronas (35).

La relación entre la actividad neuronal y la descarga epiléptica ha sido estudiada tanto *in vitro* (30) como *in vivo* (53). Así, en un foco epiléptico producido en el mono por crema de aluminio, es posible distinguir varios tipos de neuronas: células que se encuentran en el centro del foco, dañadas pero capaces de producir descargas paroxísticas en forma de tren ("modo epiléptico"); estas son las denominadas neuronas del grupo 1 (55). Alrededor se encuentran células parcialmente dañadas y desaferentadas, pero capaces de descargar en forma (o modo) normal o en modo epiléptico (en trenes de alta frecuencia); estas son las neuronas del grupo 2. Se ha sugerido que las espigas del EEG representan la sincronización de un gran número de neuronas del grupo 1. Cuando estas neuronas encuentran un número suficiente de neuronas del grupo 2 en estado excitable, el reclutamiento de las mismas producirá una descarga epiléptica que, al propagarse, generará una crisis focal secundariamente generalizada (48).

A nivel unitario, los registros intracelulares de las neuronas de focos experimentales, muestran la característica *despolarización paroxística gigante* (*paroxysmal depolarization shifts* -PDS-): despolarización lenta, de gran amplitud, asociada con un tren de potenciales de acción de alta frecuencia. Esta PDS representa la actividad que sucede cuando la neurona participa en la descarga interictal. De acuerdo con Prince (49), la ocurrencia de la PDS requiere de por lo menos 3 factores: 1) una subpoblación neuronal que posea propiedades intrínsecas de generación de trenes; 2) pérdida de mecanismos postsinápticos inhibitorios (desinhibición), y 3) cierto grado de acoplamiento sináptico (excitatorio) al interior de la población neuronal. Así, la

PDS se ha interpretado como un potencial postsináptico excitatorio gigante o como un defecto de la inhibición recurrente. Los sistemas inhibitorios recurrentes, al hiperpolarizar el soma neuronal, normalmente previenen la invasión por las descargas anormales (en trenes de alta frecuencia) de la célula. Todos aquellos procesos que tiendan a disminuir esta inhibición recurrente podrán, pues, facilitar la propagación de la actividad epiléptica.

Por otra parte, Schwartzkroin y Prince (51), utilizando rebanadas de hipocampo *in vitro*, muestran que la penicilina provoca la conversión de trenes asincrónicos de descarga de las células de las áreas CA1 y CA3 en PDS difusos asociados con potenciales de campo epileptiformes. El antibiótico, que actúa en parte inhibiendo sistemas GABAérgicos, provoca también un aumento en la frecuencia de las "espigas d" (prepotenciales rápidos), potenciales de baja amplitud, inicio rápido y corta duración. Estas espigas d, de probable origen dendrítico, se asocian a las descargas epileptiformes en CA1 y acompañan frecuentemente las fases tardías de las despolarizaciones lentas. Estos efectos pueden amplificar y prolongar las respuestas neuronales a los impulsos aferentes sincrónicos, facilitando el proceso de reclutamiento.

En lo que respecta al origen intracortical de potenciales paroxísticos, la localización aproximada de sus generadores neuronales puede inferirse mediante el análisis de la densidad de las corrientes producidas por los potenciales normales y epilépticos. Este método, aplicable a estructuras anatómicas organizadas en capas (o láminas), permite evidenciar la distribución de la actividad postsináptica excitadora en términos de despolarizaciones (sumideros extracelulares) y de las hiperpolarizaciones locales (fuentes de corriente) representados como dipolos estacionarios orientados perpendicularmente a la superficie cortical (47).

Mediante la administración iontoforética de penicilina para aumentar las respuestas monosinápticas geniculocorticales de células visuales, se han inducido PDS en asociación con espigas EEG consecutivas a la estimulación visual (14). Este análisis ha mostrado que los principales sumideros de corriente se encuentran a nivel de la lámina 4; de allí, la actividad excitatoria se propaga a las capas más superficiales (capas 3 y 2). Finalmente, la actividad anormal se propaga a las láminas 5 y 6. Los portadores probables de estos flujos de corriente serían las largas dendritas apicales de las células piramidales profundas, las cuales recorren todas las láminas corticales. La fenitoína inhibe selectivamente la propagación de la actividad generada en la capa 4 hacia las células piramidales de las capas 3 y 2, mientras que el fenobarbital inhibe la respuesta de todas las láminas.

Es necesario enfatizar la presencia del acoplamiento (sincronización) multicelular, necesario para la expresión clínica del proceso epileptógeno y para la generación de las PDS; además, las descargas paroxísticas en trenes deben ocurrir *simultáneamente* en un número crítico de neuronas interrelacionadas para la generación de la descarga EEG. En un foco epileptógeno crónico, durante la fase interictal, entre el 10 y

25% de las neuronas presentan PDS. En los focos penicilínicos, esta proporción aumenta a 90%. Finalmente, se ha propuesto la participación de mecanismos de campo eléctrico (conducción electrotónica) en las descargas en trenes hipersincrónicos (34).

Uno de los signos celulares más tempranos y consistentes, asociados con el inicio de la crisis, es la pérdida del tono inhibitorio. La dinámica de este proceso incluye fenómenos como la hiperpolarización post-activación y la inhibición circundante. En todos los modelos que presentan PDS, se observan largos periodos de hiperpolarización (hasta de 2 seg.) inmediatamente después del evento paroxístico; esta inhibición es una consecuencia típica de la PDS. Los IPSP que se registran en la vecindad del foco al inicio de la descarga, gradualmente se van convirtiendo en EPSP y, más tarde, en más PDS.

Este esquema de propagación de la actividad epiléptica no revela, sin embargo, los mecanismos responsables de la transición de la fase interictal a la fase ictal. Factores tales como la concentración iónica, la integridad de los sistemas membranales de transporte, las conducciones iónicas voltaje-dependientes, las descargas ectópicas (axonales y dendríticas) y el balance entre los niveles de neurotransmisores excitadores e inhibidores, deben ser considerados en la elaboración de una hipótesis coherente sobre estos fenómenos.

Cambios iónicos extracelulares

En última instancia, los fenómenos eléctricos a los que nos hemos referido tienen una base iónica. El balance entre las concentraciones de sodio, potasio, cloro y calcio - y sus respectivas corrientes- a ambos lados de las membranas neuronales y gliales constituye otro nivel de estudio fisiopatológico de las epilepsias.

1.- **Potasio:** Se ha propuesto que la actividad epiléptica resulta de una regulación anormal del K^+ . Un aumento suficiente del K^+ extracelular, observado después de descargas neuronales intensas, es capaz de despolarizar la célula; esta despolarización favorece la excitación y un mayor flujo de K^+ . Esta despolarización autosostenida aumenta el acoplamiento transneuronal y, eventualmente, resulta en una crisis. Este ciclo se suspende en el momento en que la despolarización es suficiente para inactivar las conductancias membranales. Sin embargo, es necesario contar con más pruebas experimentales para apoyar definitivamente esta hipótesis.

2.- **Calcio:** La excitabilidad neuronal varía inversamente a los niveles de calcio. La aplicación tópica de penicilina provoca un aumento en la concentración de K^+ y una disminución en la de calcio. En el modelo de epilepsia fotosensible, las crisis tipo Gran Mal se acompañan de una disminución dramática del Ca^{++} extracelular. Se ha sugerido que los cambios en los flujos de calcio contribuyen a la sincronización, propagación y mantenimiento de la actividad crítica (20,40).

3.- **Glia:** Se ha mostrado que las crisis convulsivas aumentan el número de células gliales así como su actividad enzimática (ATPasas, Na^+ - K^+ y $-HCO_3^-$, anhidrasa carbónica). Esta elevación en la capacidad de la glía para regular la homeostasis iónica puede ser un

factor de control en la propagación y extinción de la actividad convulsiva. A la inversa, una disfunción de estos mecanismos gliales podría intervenir en el inicio y generalización de las descargas epilépticas (19).

Alteraciones de la neurotransmisión

La tendencia a presentar crisis recurrentes se acompaña de cambios tanto del metabolismo cerebral como de la regulación de la transmisión neurohumoral (cuadro 2). Es probable que los diferentes síndromes epilépticos muestren diferentes alteraciones neuroquímicas. Las anomalías electrofisiológicas a las que nos hemos referido son también pruebas de alteraciones a nivel neurohumoral. Es necesario detectar dónde ocurren estas alteraciones; desde las proteínas que constituyen los receptores membranales hasta los sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de los neurotransmisores. El análisis genético de poblaciones homogéneas de pacientes permitirá aislar el o los genes responsables de las anomalías (12).

La epilepsia ha sido considerada tanto como un trastorno de la inhibición (por deficiencia), como de la excitación (por exceso). Es probable que cada tipo de epilepsia constituya un desequilibrio diferente entre neurotransmisores inhibitorios y excitatorios.

1.- **Neurotransmisión inhibitoria.** Existen múltiples evidencias que sugieren que la epilepsia es el resultado de una disfunción de la inhibición mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

- Se ha reportado que hay una disminución de terminales GABAérgicas en los focos epileptógenos corticales experimentales,

- La concentración de GABA, a nivel del líquido cefalorraquídeo, se halla disminuida en los pacientes epilépticos y en los monos con epilepsia fotosensible (33),

- Los fármacos que interfieren con este sistema provocan convulsiones tanto en el hombre como en los animales (picrotoxina, bicuculina, antagonistas del fosfato de piridoxina, etc.),

- Los fármacos que aumentan la función GABAérgica poseen propiedades anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, benzodiazepinas, etc.),

- Se han detectado anomalías en la concentración del receptor GABA-benzodiazepina en los animales con epilepsia determinada genéticamente (46).

- La aplicación local de GABA a nivel de la *substantia nigra* (rata con convulsiones inducidas eléctrica o químicamente) o de la corteza cerebral en el *Papio papio* fotosensible (6), son capaces de bloquear totalmente las DPO y las mioclonias inducidas por la estimulación fótica.

Entre otros neurotransmisores, las catecolaminas ejercen una acción inhibitoria a ciertos niveles del SNC. En varios modelos genéticos de epilepsia (gallinas epilépticas, ratas con predisposición a presentar crisis convulsivas, ratones epilépticos *tottering*), la disminución de la transmisión noradrenérgica provoca un aumento en la frecuencia y severidad de las crisis epilépticas. En el modelo animal de *kindling*, la noradrenalina muestra efectos inhibitorios (26).

2.- **La neurotransmisión excitatoria:** Se han propuesto argumentos similares a los enunciados para la

CUADRO 2
Hallazgos bioquímicos en casos de epilepsias parciales*

<i>Vías de transporte iónico:</i> Disminución en la recaptación de K⁺ (rebanadas de cerebro) Alteración de la ATPasa Na⁺-K⁺ Disminución del transporte glial
<i>Sistemas GABAérgicos</i> Disminución de GABA en LCR Modificaciones de la síntesis de GABA (decarboxilasa del glutamato) Sin cambios en la GABA-transaminasa Disminución de taurina
<i>Glicina</i> Aumentada en los focos epileptógenos
<i>Glutamato</i> Aumento en la síntesis (glutamato deshidrogenasa) y sin cambios en el catabolismo (glutamina sintetasa) Sin cambios o disminución en los niveles de aspartato o glutamato
<i>Catecolaminas</i> Aumento en la actividad de la tirosina hidroxilasa Disminución en la densidad de receptores postsinápticos alfa-1

* Modificado de Delgado-Escueta y cols. (*Adv Neurol* 44:3, 1986)

hipótesis de la inhibición respecto a los neurotransmisores excitadores. Entre los aminoácidos presentes en el cerebro, cuya aplicación microiontoforética es capaz de producir excitación, el glutamato y el aspartato son los mejor estudiados.

Existen varios subtipos de receptor al glutamato, clasificados de acuerdo con los efectos de agonistas y antagonistas: el sensible al kainato, el sensible al N-metil-D-aspartato (NMDA) y el sensible al quisqualato (38). La administración intracortical o intraventricular de aspartato o glutamato produce actividad epileptógena. El ácido kaínico, aplicado localmente al tejido cerebral, es un potente convulsivante, particularmente a nivel del sistema límbico (5). Finalmente, la administración de sustancias con actividad bloqueadora del receptor al NMDA (amino-fosfono-heptanoato-APH o

amino-fosfono-valerato-APV) ha mostrado efectos anticonvulsivos en modelos animales de epilepsia refleja o en crisis inducidas farmacológicamente (10).

La influencia de otros neurotransmisores putativos, así como la de los neuropéptidos capaces de modificar la función neuronal presentes en el SNC, es menos conocida aunque no menos importante. Actualmente asistimos a una explosión en la producción de datos relativos a las neurohormonas, a los factores tróficos y a las determinantes genéticas de importancia neurológica. Todos estos elementos se irán incorporando al esquema fisiopatológico de las alteraciones epilépticas, abriendo posibilidades para una mejor comprensión de estos fenómenos, así como para la introducción de nuevos medicamentos anticonvulsivos más específicos y con menos efectos colaterales.

BIBLIOGRAFÍA

1. ANCRI D, NAQUET R, MENINI C, MELDRUM B S, STUTZMANN J M, BASSET J Y: Cerebral and extracerebral volume in generalized seizures in the baboon *Papio papio*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 51:91-103, 1981.
2. ANDERMANN E: Multifactorial inheritance in the epilepsies. En R Canger, F Angeleri and Penry, J K, (eds). *Advances in Epileptology, XIth Epilepsy International Symposium*. Raven Press, Nueva York, 1980.
3. ANDERSEN P, ANDERSSON S A: *Physiological Basis of the Alpha Rhythm*. Appleton-Century Crofts, Nueva York, 1968.
4. BANCAUD J, TALAIRACH J, MOREL P, BRESSON M, BONIS A, GEIER S, HEMON E, BUSER P: "Generalized" epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 37:275-282, 1974.
5. BEN-ARI Y, TREMBLAY E, RICHE D, GHILINI G, NAQUET R: Electrographic, clinical and pathological alteration following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience*, 7:1361-1391, 1981.
6. BRAILOWSKY S, MENINI C, SILVA-BARRAT C, NAQUET R: Epileptogenic γ -amino butyric acid-withdrawal syndrome after chronic, intracortical infusion in baboons. *Neurosci Lett*, 74:75-80, 1987.
7. BRAILOWSKY S, KUNIMOTO M, MENINI C, SILVA-BARRAT C, RICHE D, NAQUET R: The GABA-withdrawal syndrome: a new model of focal epileptogenesis. *Brain Res*, 1988 (en prensa).
8. BROWNING R A: Role of the brain stem reticular formation in tonic-clonic seizures: lesion and pharmacological studies. *Fed. Proc.*, 44:2425-2431, 1985.

9. CORSELLIS J A N, MELDRUM B S: Epilepsy. En: W Blackwood, J A N CORSELLIS (eds.). "Greenfields" Neuropathology. 3a ed. E. Arnold, Londres, 771:795, 1976.
10. CROUCHER M J, COLLINS J F, MELDRUM B S: Anti-convulsant action of excitatory amino acid antagonist. *Science*, 216:899-901, 1982.
11. DELGADO-ESCUETA A V, GREENBERG D: The search for epilepsies ideal for clinical and molecular genetic studies. *Am Neurol*, 16 (suppl.): 1-16, 1984.
12. DELGADO-ESCUETA A V, WARD A A, Jr, WOODBURY D M, PORTER R J: Basic mechanisms of the epilepsies. *Adv Neurol* vol. 44, Raven Press, Nueva York, 1986.
13. DEMPSEY E W, MORISON R S: The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer J Physiol*, 135:293-300, 1942.
14. EBERSOLE J S, CHATT A B: Spread and arrest of seizures: the importance of layer 4 in laminar interactions during neocortical epileptogenesis. *Adv Neurol*, 44:515-558, 1986.
15. FEENEY D M, GUILLOTA F P, PITTMAN J C: Slow -wave sleep and epilepsy: rostral thalamus and forebrain lesion suppress spindles and seizures. *Exp Neurol*, 56:212-226, 1977.
16. GIBBS F A, GIBBS E L: *Atlas of Electroencephalography. Vol. 2 Epilepsy*. Addison-Wesley Press, Cambridge. 1952.
17. GILLINGHAM F J, WATSON W F, DONALDSON A A, CAIRNS V M: Stereotaxic lesions for the control of intractable epilepsy. *Acta Neurochim*, suppl. 23:263-269, 1976.
18. GLOOR P: Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations of the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia*, 9:249-263, 1968.
19. GRISAR T, FRANK G, DELGADO-ESCUETA A V: Glial contribution to seizures: K⁺ activation of (Na⁺K⁺)-ATPase in bulk isolated glial cells and synaptosomes of epileptogenic cortex. *Brain Res*, 261:75-84, 1983.
20. HEINEMANN U, KONNERT A, LOUVEL J, LUX H D, PUMAIN R: Changes in extracellular free Ca²⁺ in normal and epileptic sensorimotor cortex of cats. En: M R Klee, H D Lux, E J Speckman (eds.). *Physiology and Pharmacology of Epileptogenic Phenomena*. Raven Press, Nueva York, 299-308, 1982.
21. HUNTER J, JASPER H H: Effects of thalamic stimulations in unanesthetized animals. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1:305-324, 1949.
22. IADAROLA M J, GALE K: *Substantia nigra*: site of anti-convulsant activity mediated by γ -aminobutyric acid. *Science*, 218:1337-1340, 1982.
23. INGVAR D H: Reproduction of the 3 per second spike and wave EEG pattern by subcortical electrical stimulation in cats. *Acta Physiol Scand*, 33:137-150, 1955.
24. JASPER H H: Diffuse projection system: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1:405-420, 1949.
25. JASPER H H, DROOGLEVER-FORTUYN J: Experimental studies of the functional anatomy of the Petit Mal epilepsy. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis*, 26:272-298, 1947.
26. JOBE P C, LAIRD H E: Neurotransmitter abnormalities as determinants of seizure susceptibility and intensity in the genetic models of epilepsy. *Biochem Pharmacol*, 30:3137-3144, 1981.
27. KILLAM K F, KILLAM E K, NAQUET R: An animal model of light sensitive epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 22:497-513, 1967.
28. KOSTOPOULOS G, AVOLI M, PELLEGRINI A, GLOOR P: Laminar analysis of spindles and of spikes of the spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 53:1-13, 1982.
29. LAIRY-BUNES G C, PARMA M, ZANCHETTI A: Modifications pendant la réaction d'arrêt de Berger de l'activité convulsive produite par l'application locale de strychnine sur le cortex cérébral du lapin. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 4:495-502, 1952.
30. LAURSEN A M: The contribution of in vitro studies to the understanding of epilepsy. *Acta Neurol. Scand*, 69:367-375, 1984.
31. LE GAL LA SALLE G, SHEN K F, FELDBLUM S: Role de l'hippocampe, de l'amygdale et de la substance noire dans l'évolution des états de mal épileptiques induits par injection systémique d'acide kainique chez le rat. *Rev. EEG Neurophysiol*, 14:235-240, 1984.
32. LENNOX W G, DAVIS J P: Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *J Pediat*, 5:626-644, 1950.
33. LLOYD K G, SCATTON B, VOLTZ C, VALIN A, BRYERE P, NAQUET R: Amino acid and monoamine metabolite levels in the CSF of Papio papio. Correlation with degree of photosensitivity. *Brain Res*, 363:390-394, 1986.
34. MACVICAR B A, DUDEK F E: Electronic coupling between pyramidal cells: a direct demonstration in rat hippocampal slices. *Science*, 213:782-785, 1981.
35. MATSUMOTO H, AYALA G F, GUMNIT R J: Neuronal behavior and triggering mechanisms in cortical epileptic focus. *J Neurophysiol*, 32:688-703, 1969.
36. MCNAMARA J: Kindling, an animal model of complex partial epilepsy. *Ann Neurol*, 16 (suppl.): 72-76, 1984.
37. MELDRUM B S: Epilepsy and GABA-mediated inhibition. *Int Rev Neurobiol*, 17:1-36, 1975.
38. MELDRUM B S: Is epilepsy a disorder of excitatory transmission? En: M R Trimble, E. H. Reynolds (eds.). *What is epilepsy?*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 293-302, 1986.
39. METRAKOS K, METRAKOS J D: Genetics of epilepsy. En: O. Magnus, L. de Haas (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 15, The epilepsy North Holland, Amsterdam, 429-439, 1974.
40. MEYER F B, ANDERSON R E, SUNDT T M, Jr, SHARBROUGH W: Selective central nervous system calcium channel blockers - a new class of anticonvulsant agents. *Mayo Clin Proc*, 61:239-247, 1986.
41. MULLAN S, VAILATI G, KARASICK J, MAILIS M: Thalamic lesions for the control of epilepsy. *Arch Neurol*, 16:277-278, 1967.
42. NAQUET R, DROSSOPOULO G, SALAMON G: Étude expérimentale des effets des certains convulsivants. Leurs relations avec l'excitabilité du système reticulare. *Rev Neurol*, 95:484-490, 1956.
43. NAQUET R, SILVA-BARRAT C, MENINI C: Rôle du thalamus dans la physiopathologie des épilepsies. *Rev Neurol*, 142:384-390, 1986.
44. NAQUET R, WADA J A: Conceptualisation of epilepsy through experimental models. En: M R Trimble, E H Reynolds (eds.). *What is epilepsy?* Churchill Livingstone, Edinburgh, 229-250, 1986.
45. NOBELS J L, SIDMAN R L: Inherited epilepsy: spike-wave and focal motor seizures in the mutant mouse tottering. *Science*, 204:1334-1336, 1979.
46. OLSEN R W, WAMSLEY J K, McCABE R T, LEE R J, LOMAX P: Benzodiazepine/ γ -aminobutyric acid receptor deficit in the midbrain of the seizure-susceptible gerbil. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:6701-6705, 1985.
47. PETSCHKE H, POCKBERGER H, RAPPEL SBERGER P: On the search for the sources of the electroencephalogram. *Neuroscience*, 11:1-27, 1984.
48. PRINCE D A: Mechanisms underlying interictal-ictal transitions. En: A V Delgado-Escueta, D Treisman, C Westerlain (eds.). *Status Epilepticus* Raven Press, Nueva York, 1982.
49. PRINCE D A: Physiological mechanisms of focal epileptogenesis *Epilepsia*, 26, suppl.1:S3-S14, 1985.
50. RIBAK C E: Axon terminals of GABAergic chandelier cells are lost at epileptic foci. *Brain Res* 326:251-260, 1985.
51. SCHWARTZKROIN P A, PRINCE D A: Cellular and field potentials properties of epileptogenic hippocampal slices. *Brain Res*, 147:117-130, 1978.
52. SILVA-BARRAT C, MENINI C, BRYERE P, NAQUET R: Multiunitary activity analysis of cortical and subcortical structures in paroxysmal discharges and grand mal sei-

- zures in photosensitive baboons. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 64:455-468, 1986.
53. SPECHMANN E-J, ELGER C E: The neurophysiological basis of epileptic activity: a condensed overview. En: R Degen, E Niedermeyer (eds.). *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*. Elsevier, Amsterdam, 23-33, 1984.
54. TESTA G, GLOOR P: Generalized penicillin epilepsy in the cat: effect of midbrain cooling. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 36:517-524, 1974.
55. WYLER A R, WARD A A: Epileptic neurons. En: J Lockard, A A Ward (eds.). *Epilepsy A Window to Brain Mechanisms*. Raven Press, Nueva York, 51-68, 1980.