

## Fisiopatología de la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Revisión del Proceso de Muerte Neuronal a la Neuroplasticidad

Germán L. Pereno<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba

### Artículo de Revisión

**Resumen:** El presente trabajo de revisión, está orientado y pretende introducir al lector a los conceptos básicos de la epilepsia, especialmente la epilepsia del lóbulo temporal. Partiendo del conocimiento provisto por diferentes modelos animales, se introduce la fisiopatología de este tipo de epilepsia reconociendo la participación de dos sistemas de neurotransmisión: el gabaérgico y glutamatérgico. Es conocido que el exceso de glutamato tiene como consecuencia la muerte neuronal: la excitotoxicidad. Se enumeran diferentes investigaciones que, a pesar de mostrar, a veces resultados contradictorios, la mayoría de ellas encuentran muerte neuronal en áreas del sistema límbico luego de un estado epiléptico en animales de experimentación. Finalmente, como el cerebro no es inmutable a esta muerte, se revisan los principales conceptos de neuroplasticidad, seleccionando investigaciones que demuestran los procesos plásticos que ocurren en cerebros epilépticos, tanto en el hipocampo como en la amígdala.

Palabras claves:

Modelos animales; epilepsia del lóbulo temporal; hipocampo; amígdala.

**Abstract:** This review is focused and tries to introduce the reader in the basic concepts of the epilepsy, specially of the temporal lobe epilepsy. From the knowledge provided by different animal models, it's introduced to the physiopathology of this type of epilepsy recognizing the participation of two systems of neurotransmission: the gabaergic and glutamatergic. It is known that an excess of glutamate has as a consequence neuronal death, this is the excitotoxicity. It's enumerated different reports that, although they sometimes proved contradictory results, the majority find neuronal death in areas of the limbic system after a status epilepticus in experimental animals. Finally, since the brain is not immutable to this death, the principal concepts of the neuroplasticity are review, providing reports that demonstrate that plastic processes happen in epileptic brains, both in the hippocampus and in the amygdala.

Key Words:

Animals models; temporal lobe epilepsy; hippocampus; amygdala.

Recibido el 15 de Septiembre de 2009; Recibido la revisión el 31 de Octubre de 2009; Aceptado el 18 de Noviembre de 2009

### 1. Introducción

Casi ninguna otra enfermedad ha tenido tantas denominaciones como la epilepsia a lo largo de la historia. La humanidad desde todos los tiempos se ha ocupado de forma intensiva de esta patología. Los motivos son varios para explicar este interés, entre ellos, porque se trataba y se trata de una enfermedad muy frecuente; la reacción de miedo y temor que en muchas personas provoca la imagen característica de esta enfermedad: la "gran crisis". A lo largo de todos los tiempos se ha intentado definir estos sentimientos con palabras (García-Albea Ristol, 2007).

Los diferentes nombres que recibió a lo largo del tiempo, demuestra cuál fue para cada una de las épocas

la etiología de la enfermedad (por ejemplo, "enfermedad lunar": una enfermedad motivada por las diferentes fases lunares; "enfermedad demoníaca": mal ocasionado por espíritus dañinos), con un correlato de la idiosincrasia de la época. El estudio de la variada denominación que la epilepsia ha recibido a lo largo de su historia permite conocer más de cerca los antecedentes médicos, culturales-históricos y sociales de esta enfermedad (García-Albea Ristol, 2007).

El estudio de la epilepsia cambió drásticamente con la aplicación en humanos del registro del electroencefalograma (EEG) por Hans Berger en 1929. Así, se estableció una de las teorías de mayor influencia

\* Enviar correspondencia a: Dr. Pereno, Germán L.  
E-mail: gpereno@psych.unc.edu.ar

en epileptología (Penfield & Jasper, 1954), la cual postulaba que en la epilepsia existían dos formas generales: la epilepsia focal, debida a una anomalía cortical local, y la epilepsia generalizada o centroecefálica, originada por una anomalía en núcleos subcorticales. Asimismo, y de acuerdo con esta teoría, la generalización de la epilepsia focal tendría lugar solamente tras la invasión previa de los mismos núcleos subcorticales.

## 2. Terminología

La epilepsia es una patología neurológica que se manifiesta clínicamente por crisis de repetición (síntomas y/o signos neurológicos positivos). Afecta a aproximadamente al 1% de la población y representa un problema importante de salud, con evidente repercusión en la vida laboral y social del individuo que la padece. Desde el punto de vista clínico se han definido más de 40 tipos de epilepsia en los seres humanos (ILAE, 1989).

En 1973, la Liga Internacional contra la epilepsia y la Organización Mundial de la Salud, publicaron un diccionario de epilepsia en el que se define a ésta como “una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debido a una descarga excesiva de neuronas cerebrales, asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas”

Por otra parte, la Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, 1981) define a las crisis epilépticas como: “Manifestación clínica presumiblemente originada por una descarga excesiva de neuronas a nivel cerebral. Ésta consiste en fenómenos anormales bruscos y transitorios que incluye alteraciones de la conciencia, motoras, sensoriales, autonómicas, psicológicas, que son percibidos por el paciente o un observador”. El síndrome epiléptico se define como, “un trastorno cerebral caracterizado por un conjunto de síntomas y signos que se presentan habitualmente de manera conjunta y que pueden tener etiologías diversas” (ILAE, 1989).

Por último, en el Estado Epiléptico (EE), se acepta la definición propuesta durante la X Conferencia Europea de Epileptología y Neurofisiología Clínica: ‘El EE define la presencia de crisis epilépticas lo suficientemente prolongadas o repetidas, a intervalos tan cortos, como para originar una situación epiléptica fija y duradera’. Tal concepto fue utilizado posteriormente por la ILAE con mínimas modificaciones: ‘Crisis tan prolongadas o repetidas que impiden la recuperación de la conciencia entre las

mismas’ (ILAE, 1981). El status epiléptico tónico-clónico tiene una mortalidad del 10% y puede dejar secuelas neurológicas irreversibles.

El término epilepsia no se refiere a una enfermedad específica sino a un conjunto heterogéneo de trastornos neurológicos que representan una reacción anormal del cerebro a ciertos tipos de agresión.

La manifestación clínica de la epilepsia son las crisis epilépticas. La gran mayoría de los casos de crisis corresponden a la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), cuya anomalía anatómica más habitual es la esclerosis del Hipocampo (Sloviter, 2008). La ELT es la forma más frecuente en los adultos, representando entre el 25 y 35% de los casos generales de epilepsia (McHugh & Delanty, 2008).

Ya en 1888 Jackson sugirió la posibilidad de que la región temporal mesial fuera el origen de un tipo de epilepsia, pero hubo que esperar 100 años para que el síndrome de ELT se aceptara como el prototipo de las epilepsias. El término tal cual se conoce fue establecido tras la lobectomía realizada por Penfield en 1954 (Voley-Gomez, 2004).

## 3. Fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal

Múltiples experimentos han demostrado que las sustancias bloqueadoras de la neurotransmisión gabaérgica generan convulsiones en tejidos de control y diversos potenciadores del sistema gabaérgico tienen acciones antiepilépticas en pacientes humanos. Debido a ello, se ha sugerido que la actividad gabaérgica evita las convulsiones (Fritsch y cols., 2009). Del mismo modo, también se ha podido observar que la activación de las sinapsis glutamatérgicas generan convulsiones (Eid y cols., 2008). Conjuntamente, estos hallazgos han llevado a la idea de que las convulsiones epilépticas responderían a un modelo simple en el que la inhibición y la excitación actuarían, respectivamente, como los frenos y el acelerador de un motor, y que tendría su reflejo electrofisiológico en los EEG con punta (excitación/despolarización) – onda (repolarización) característicos y definitorios de las crisis epilépticas en clínica (Bradford, 1995; De la Vega, 2006, Sierra-Paredes & Sierra-Marcuño, 2007).

### 3.1. Mecanismos Gabaérgicos en la Epilepsia

El ácido gamma-amino-butírico es el neurotransmisor inhibitorio más extendido en el sistema nervioso central (SNC). Se evalúa en un 30% la proporción de sinapsis del SNC en las que interviene el GABA. Este neurotransmisor vehiculiza diferentes tipos de inhibición y juega un rol en el control de las funciones motrices y mantiene el tono inhibitorio que contrabalancea la excitación neuronal. Cuando este

balance es perturbado pueden surgir distintas patologías.

Estudios experimentales y clínicos indican que GABA tiene un importante rol en los mecanismos y tratamientos de la epilepsia:

a) Anormalidades de la función gabaérgica han sido observadas en modelos genéticos animales de epilepsia (Gareri y cols., 2004);

b) Estudios en cerebros epilépticos humanos han informado acerca de reducción de la inhibición mediada por GABA (Muñoz y cols., 2002);

c) Agonistas gabaérgicos suprimen los síntomas epilépticos y los antagonistas producen los mismos (Avoli y cols., 2005);

d) Drogas que inhiben la síntesis de GABA causan síntomas epilépticos y las benzodiazepinas y barbitúricos, los cuales son anticonvulsivantes efectivos, mejoran la inhibición producida por GABA (Jones-Davis & Macdonald, 2003);

e) Drogas que incrementan la función de sinapsis gabaérgicas son anticonvulsivantes efectivos (French y cols., 1996).

En resumen, las bases moleculares y celulares de los síndromes epilépticos aún deben ser determinadas. Sin embargo, considerables evidencias sugieren que una función gabaérgica dañada puede causar crisis epilépticas y estar implicada en algunos tipos de epilepsia.

### 3.2. *Mecanismos Excitatorios en la Epilepsia*

Ha transcurrido medio siglo desde que se demostró por primera vez que la aplicación de glutamato monosódico en la corteza cerebral induce despolarizaciones masivas (Hayashi, 1954, citado en Olney, 2003). En la actualidad, existe consenso que el glutamato es el agente neurotransmisor empleado en la mayoría de las sinapsis excitadoras del SNC. Además de la función como mediador de la transmisión sináptica, participa durante la formación del sistema nervioso en procesos de crecimiento y maduración neuronal (Schlett, 2006), en la formación y eliminación de sinapsis y, en determinadas áreas y de forma dependiente de actividad, en la formación de patrones precisos de conectividad sináptica (Elias y cols, 2008). Igualmente desencadena cambios duraderos en la eficacia sináptica, fenómenos conocidos como LTP (Potenciación de Larga Duración) y LTD (Depresión de Larga Duración) que se consideran el correlato celular de los procesos de aprendizaje y formación de la memoria (Ozawa y cols., 1998).

Además, alteraciones de la neurotransmisión glutamatérgica están implicadas en el daño neuronal observado después de episodios de isquemia (Yu y

cols., 2008), así como en la etiología de una serie de estados neurológicos patológicos que incluyen las enfermedades de Alzheimer (Masliah, 2000), Parkinson (Kashani, 2007), y Corea de Huntington (Behrens, 2002).

En referencia a la epilepsia, numerosos estudios ponen de manifiesto diversas alteraciones del sistema glutamatérgico. La sobreexcitación de las neuronas por glutamato puede producir descargas epilépticas y la aplicación directa de glutamato en la amígdala puede inducir un efecto similar al kindling (Morimoto y cols., 2004). El kindling se define como la administración repetida de un estímulo eléctrico subconvulsivo o subliminal que conduce a un aumento progresivo de la actividad convulsiva generalizada.

Inyecciones focales también en la amígdala pero de NMDA producen el mismo efecto (Croucher y cols., 1995). Consistente con un efecto antiepileptógeno, antagonistas del receptor NMDA como el MK-801 previenen la aparición de crisis espontáneas en modelos animales (Rice & DeLorenzo, 1998). También antagonistas del receptor AMPA (como por ejemplo GYK152466) retardan el desarrollo del kindling amigdalino en ratones (Rogawski y cols., 2001). El rol de los receptores kainato en el campo de la epileptogénesis es aun controvertido, pero varios reportes implican a la subunidad GluR6 en la inducción de la epilepsia (Telfeian y cols., 2000).

Estos hechos demuestran que el sistema glutamatérgico se encuentra profundamente involucrado en la patología de la epilepsia. Más recientemente se ha asociado la marcada muerte neuronal que se encuentra tanto en cerebros humanos como en modelos animales a la sobreactivación de los receptores glutamatérgicos.

### 3.3. *Muerte neuronal por excitotoxicidad*

Las crecientes evidencias experimentales y clínicas concernientes a la posible toxicidad de los aminoácidos excitatorios han dado lugar a la teoría excitotóxica (Struzyńska, 2009). Esta teoría postula que niveles excesivos de glutamato endógeno, o una hipersensibilidad de sus receptores, puedan mediar varios de los hallazgos que caracterizan a la degeneración neuronal.

Diversos trabajos describen que la ELT está caracterizada por alteraciones morfológicas del hipocampo hallando una importante cantidad de neuronas muertas. La alteración mas frecuentemente observada es la pérdida masiva de neuronas en el hilus del giro dentado y en las células piramidales de las capas CA1 y CA3 del hipocampo (Ben-Ari & Cossart, 2000). El complejo amigdalino también es un componente importante entre las áreas blanco en esta

patología que puede ser dañado unilateralmente o bilateralmente en niños y adultos que tienen esta patología o siguiendo el EE. La mayoría de las resonancias magnéticas de pacientes epilépticos han evidenciado una reducción de 10-30% del volumen de la amígdala (Cendes y cols., 1994). En la amígdala humana, muerte neuronal y gliosis han sido informadas en el núcleo Lateral y Basal (Pitkänen y cols., 1998).

#### **4. El uso de modelos animales para el estudio de la epilepsia del lóbulo temporal**

El conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a los distintos tipos de epilepsias es todavía limitado, pero es probable que en un futuro se identifiquen estos mecanismos biológicos con mayor precisión. Actualmente se desconocen los factores que transforman una parte del cerebro normal en epiléptico, por ende el estudio de animales que presentan epilepsia, resulta muy útil para el conocimiento de la fisiopatología de este grupo de enfermedades (De la Vega, 2006).

Los dos modelos más usados para estudiar la ELT en animales de laboratorio son el kindling y el modelo de estado epiléptico (EE). Aunque ambos inducen un estado epiléptico crónico, el proceso de epileptogénesis difiere sustancialmente, así como diferentes aspectos fisiopatológicos (Pastor y cols., 2006). En el modelo de EE se utilizan diferentes agentes convulsivantes (inyección sistémica o intracerebral), como el ácido kaínico (AK) y la pilocarpina, o el pentilentetrazol (PTZ), para inducir una fase aguda de EE caracterizado por crisis tonicoclónicas de origen límbico que no ceden. Una vez superada esta fase aguda, los animales desarrollan un período libre de crisis –fase latente–, seguido de la emergencia brusca de crisis recurrentes espontáneas –fase crónica– semanas más tarde (Pastor y cols., 2006). En contraste con el kindling, las alteraciones anatómicas presentes en el hipocampo de las ratas sometidas al modelo de EE resultan similares a las descritas en el humano, por lo que éste constituye el modelo más aceptado de ELT (Ben-Ari, 1985).

El problema básico en epileptología experimental consiste en determinar las condiciones que, en cada caso, alteran el delicado equilibrio entre excitación e inhibición neuronal, tanto a nivel de circuito como de célula individual.

Este trabajo de revisión se focaliza en los resultados obtenidos con el modelo del EE, fundamentalmente por ser el modelo en el cual los resultados son más claros en lo que refiere a la muerte neuronal.

##### **4.1. Pentilentetrazol**

El PTZ ha sido frecuentemente utilizado en animales adultos como un modelo de epilepsias generalizadas. A bajas dosis el PTZ induce ausencias epilépticas, moderadas dosis llevan a crisis clónicas mientras que altas dosis producen crisis tónica-clónica y eventualmente a un EE generalizado. Evidencias neuroquímicas sugieren que el PTZ se une al sitio para picrotoxina en el receptor GABAA, produciendo un daño en la actividad del canal de cloro y así bloqueando la actividad inhibitoria mediada por el GABA (André y cols., 1998).

Existen reportes de que la inyección sistémica de PTZ induce neurodegeneración de tipo apoptótica en neuronas del hipocampo y la amígdala (Park y cols., 2006). Los autores demostraron que durante las crisis recurrentes presentes en los animales, ocurrió un proceso de neurogénesis en el hipocampo, la zona subventricular del ventrículo lateral y la amígdala. Esta neurogénesis fue hallada en un estadio temprano de la epileptogénesis en regiones donde la muerte neuronal no fue masiva, sugiriendo que la neurogénesis no es una consecuencia secundaria de la muerte neuronal.

Así mismo, se ha indicado que los radicales libres juegan un rol importante en la génesis de la ELT y en la muerte neuronal post-crisis. Obay y cols. (2008) han establecido que dosis convulsivas de PTZ inducen una respuesta de estrés oxidativo a través de una depleción de las defensas antioxidantes e incrementando la peroxidación lipídica en los eritrocitos, riñones y cerebro de las ratas inyectadas. Naseer, Shupeng, & Kim (2009) han evidenciado que las crisis inducidas por PTZ en ratas preñadas, activan la expresión de caspasa-3 en las crías, la cual provoca una amplia muerte neuronal apoptótica y disminución de la expresión del receptor GABAB1 en neuronas hipocampales.

Sin embargo, Pineau y cols., 1999, afirman que, un estado epiléptico inducido en ratas inmaduras con PTZ, causa un periodo de fuerte activación caracterizada por un incremento agudo de la tasa metabólica, lo cual tiene como consecuencia en la madurez cambios permanentes en la permeabilidad de la membrana celular permitiendo la entrada de fucsina ácida. Sin embargo, estas células nunca entran en la fase de la fragmentación del ADN y son capaces de recuperarse.

Los resultados contradictorios se deben, muy probablemente, a la utilización de distintas técnicas para la detección de la muerte neuronal o distintas cepas de animales de experimentación. Hallazgos propios (Pereno, 2008) demuestran que el PTZ, si bien causa una fuerte activación de genes de expresión temprana y sus proteínas (Fos y FosB) en áreas como el

hipocampo, amígdala y corteza cerebral, el mismo no causa muerte neuronal en éstas áreas, lo que pone de manifiesto que, en las epilepsias en las cuya causa subyacente es mayormente un componente inhibitorio, probablemente no tengan como consecuencia la muerte de sus neuronas.

#### 4.2. Ácido kaínico

Tal como se mencionara anteriormente, la ELT representa el tipo de crisis más frecuente dentro de las epilepsias de origen focal. Corresponde a un síndrome epiléptico dentro del cual se incluyen crisis originadas en estructuras medio-basales (hipocampo, amígdala, corteza entorrinal) o en neocorteza temporal lateral, siendo las más frecuentes las originadas en las zonas temporales mediales. De todas estas estructuras probablemente la más importante fisiopatológicamente es el hipocampo, aunque en los últimos años la amígdala ha ido ganando terreno en el campo de la epileptología.

Desde el punto de vista neuropatológico, la atrofia asociada con la pérdida de neuronas en el lóbulo temporal mesial o medial es el hallazgo patológico más frecuente en estas epilepsias (Thom y cols., 2009). La combinación de pérdida neuronal de al menos 30% en el hipocampo y gliosis se denomina esclerosis temporal mesial (esclerosis hipocampal o esclerosis del cuerno de Ammón) correspondiendo al correlato anatómico que subyace en la ELT de origen mesial.

La esclerosis mesial del hipocampo es el síndrome epiléptico más común encontrado en pacientes con epilepsias intratables farmacológicamente. Se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas en las capas superficiales de la corteza entorrinal, en el hilus del giro dentado y en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo (Cross & Cavazos, 2007). Además se observa gliosis, una intensa proliferación de axones aberrantes desde los gránulos (fibras musgosas) y una pérdida selectiva de células candelabro que constituyen interneuronas gabaérgicas inhibitorias con gran capacidad de control de la excitabilidad de un gran número de células Piramidales (Arellano y cols., 2004).

Particular atención se ha puesto en estudiar los patrones de pérdida neuronal y su reestructuración, donde ocurriría una intensa reorganización sináptica en la región CA1 (incluso en tejido no esclerótico) luego de la pérdida neuronal. En esta reorganización participan neuronas probablemente GABAérgicas, provocando desinhibición de las neuronas restantes por inhibición de neuronas inhibitorias, y determinando la persistencia de la actividad epileptiforme (Ben-Ari, 2001).

Utilizando el modelo animal del AK se ha

confirmado esta distribución de muerte neuronal en la formación hipocampal, sumando a ello datos de neurodegeneración en otras áreas cerebrales, principalmente de la amígdala.

El interés en el complejo amigdalino como una estructura asociada a la ELT surgió en la década del 50, cuando varios autores hallaron un considerable daño neuronal en esta estructura en pacientes que habían sufrido un EE. Sin embargo, la específica participación de la amígdala en la sintomatología de las crisis epilépticas de origen temporal no fue demostrada hasta las observaciones de Feindel y Penfield (1954, citado en Ben-Ari, 1985), quienes estimularon a la amígdala de pacientes que habían sido objeto de una cirugía para el tratamiento de la ELT resistente al tratamiento farmacológico. Otro hito para el rol de la amígdala en la epilepsia fue el hallazgo de Goddard y cols. (1969, citado en Ben-Ari, 1985), quien mostró que la amígdala tiene uno de los más bajos umbrales para el desarrollo del kindling.

En los años recientes, el interés por la investigación de la amígdala ha experimentado un renacimiento, proveyendo nuevos conocimientos sobre su anatomía (de Olmos y cols., 2004), los cuales indudablemente tendrán su impacto en los estudios sobre la epilepsia.

Un factor que puede causar daño a varios núcleos amigdalinos en humanos es el EE. Numerosos estudios con modelos animales han manifestado que la amígdala es sensitiva al EE y que el mismo produce daños histopatológicos. Sin embargo, muy poco se conoce acerca de los detalles de la distribución y procesos temporales de estas alteraciones.

Utilizando ambos modelos de AK y pilocarpina, Covolan & Mello (2000) hallaron muerte neuronal en la amígdala sólo durante un breve periodo de tiempo luego de la inducción del EE, y que ésta se encontraba en los núcleos anterior, basomedial, basolateral y central, además de las partes mediales del núcleo lateral. Interesantemente, los autores no encontraron muerte neuronal en el núcleo medial de la amígdala. Tuunanen y cols. (1999) utilizando la técnica de Nissl y argéntica para la detección de muerte neuronal, mostraron que a las 4 y 8 horas luego del EE, la muerte neuronal fue severa en algunas divisiones de la amígdala tales como los núcleos laterales y basolaterales, mientras que esta neurodegeneración fue más moderada en áreas mediales y centrales. Riba-Bosch y Perez-Clausell (2004), con la técnica de Fluoro-Jade B como un marcador de la muerte celular, mostraron que solo a las 12 horas luego de la inyección de AK hubo tinción verde fluorescente en los cuerpos y en la porción proximal de dendritas de neuronas de la amígdala.

Utilizando el AK como epileptógeno y la técnica de de Olmos, Beltramino & de Olmos (1994), Pereno (2008) demuestra la masiva muerte neuronal en áreas hipocampales que confirman lo hallado en otros modelos animales, y además se muestra la masiva muerte neuronal que tiene lugar en la llamada Amígdala Extendida Medial (AMeXM) (de Olmos, Beltramino & Alheid, 2004), área fundamental del cerebro en mediar la acción feromonal involucrada en provocar y mantener la conducta social masculina y femenina (Newman, 1999), conducta copulatoria (Moncho-Bogani y cols., 2004), liberación hormonal (Meredith & Fernandez-Fewell, 1994) y conducta sexual (Martel & Baum, 2009). Ésta muerte neuronal se halla en toda la extensión de la AMeXM, fundamentalmente en el núcleo amigdalino medial e intersticial de la estría terminal, alcanzando el máximo de muerte neuronal a las 24 horas luego de la inducción del EE con AK.

Las discrepancias entre las distintas conclusiones arribadas pueden atribuirse a la utilización de diferentes técnicas para la detección de la muerte neuronal (técnica de Gallas en Covolan & Mello, 2000; técnica de Gallas y Nissl en Tuunanen y cols., 1999; Fluoro-Jade B en Riba-Bosch & Perez-Clausell, 2004). Además, en algunos estudios (Covolan & Mello, 2000), para disminuir la mortalidad de animales asociada a las convulsiones tónicas-clónicas, se inyectó una dosis de nembutal 90 minutos luego del comienzo del EE, lo cual puede frenar la cascada excitotóxica iniciada con la inyección del epileptógeno.

Los mecanismos por el cual mueren las neuronas después del daño excitotóxico constituye un motivo de controversia. Clásicamente se ha considerado la muerte excitotóxica como necrosis secundaria a la entrada masiva de calcio al interior de las células. Sin embargo, estudios posteriores han evidenciado la presencia de un componente apoptótico. Existe consenso acerca de los efectos directos de una inyección sistémica de AK. Solo una limitada cantidad del daño presente en las áreas más vulnerables del cerebro a este agonista glutamatérgico (CA3, corteza piriforme y núcleo posteromedial cortical) parece ser una consecuencia directa de la activación de receptores kainato; la mayoría del daño observado en el resto de las áreas cerebrales se debería a la actividad eléctrica propia de una crisis epiléptica y a la activación de receptores glutamatérgicos NMDA (Meldrum, 2002). El pretratamiento con MK-801 atenúa la actividad epiléptica inducida por AK y previene en parte la muerte neuronal, sugiriendo la participación de estos en la muerte neuronal luego de un EE (Gass y cols., 1993).

La muerte neuronal inducida por un EE es

morfológicamente necrótica y ocurre como consecuencia de una excesiva liberación de glutamato, el cual activa receptores postsinápticos NMDA, los cuales permiten la entrada masiva de calcio. Ello resulta en la activación de proteasas (tales como calpaína I y cathepsina D), óxido nítrico sintasa, generación de radicales libres y daño a la membrana celular, proteínas estructurales y enzimas esenciales (Fujikawa, 2005).

Algunos eventos neuroquímicos tempranos como la alteración del flujo de iones calcio y la inducción de peroxidación lipídica de la membrana celular pueden ser procesos comunes tanto para la necrosis como la apoptosis (Farooqui y cols., 2001). Abundante evidencia ha surgido en los últimos años que la muerte neuronal por apoptosis ocurre luego de una injuria inicial precipitante. Narkilahti y Pitkanen (2005) han revelado que las caspasas de ejecución 3 y 6 (vías finales para la producción de muerte celular por apoptosis) continúan estando activadas durante el período de epileptogénesis luego de una simple dosis de AK. En particular, la activación de caspasa 3 fue mas prominente 7 días luego de la inducción del EE, mientras que la activación de caspasa 6 fue detectada en las dendritas apicales de las neuronas piramidales del hipocampo durante el período de epileptogénesis (Narkilahti & Pitkanen, 2005).

De las tres caspasas asociadas con la llamada vía extrínseca, se ha demostrado la presencia de la caspasa 2 y 8. Ambas son activadas rápidamente luego del EE (Henshall y cols., 2001). Los mecanismos involucrados en la activación de la vía extrínseca en la epilepsia no han sido aún dilucidados, pero se conoce que varios receptores de esta vía incluyendo al TNFR, Fas y DR4 se encuentran en el cerebro de forma constitutiva (Henshall y cols., 2001). Es destacable que la activación de estos receptores de muerte es el eslabón inicial de la cascada apoptótica.

Con respecto a la vía intrínseca, se cree que son dos los mecanismos que probablemente contribuyan a la misma: 1) Se conoce que existe luego de un EE una liberación masiva de calcio por parte de la mitocondria y una pérdida del potencial de membrana mitocondrial y a partir de allí liberación de citocromo c el cual se une a Apaf-1 junto a caspasa 9 para formar el llamado apoptosoma y luego en conjunto activar a caspasa 3; 2) El otro mecanismo involucra a la liberación del factor inductor de apoptosis el cual una vez que este ha traslocado al núcleo celular participa en la condensación de la cromatina y se encuentra asociado a la fragmentación del ADN (Henshall & Simon, 2005).

Los hallazgos precedentes manifiestan que existe muerte neuronal en diversas áreas del sistema límbico,

principalmente en el hipocampo y áreas amigdalinas. Es necesario emprender nuevas líneas de investigación para determinar los mecanismos intracelulares de muerte en estas áreas luego de la inducción del EE.

### 5. *Neuroplasticidad en el sistema nervioso central*

Aunque ya se han demostrado los hallazgos patológicos presentes en la esclerosis hipocámpal, existe menos información acerca de las probables causas y mecanismos que generan estos cambios. La explicación más aceptada es que la ELT refractaria es un proceso adquirido luego de un evento inicial precipitante, en etapas precoces del crecimiento, por ejemplo crisis febriles, con un período prolongado sin eventos clínicos hasta su reaparición, ahora como epilepsia intratable (Ben-Ari, Crepel, & Represa, 2008). Esta hipótesis sostiene que las crisis tempranas provocan ciertas alteraciones en el desarrollo hipocámpal y el origen de otras crisis. En general muchas de las crisis asociadas a eventos agudos, que se estiman simplemente reactivas (p.e. en un accidente cerebrovascular) constituyen un factor de riesgo definido para desarrollar más adelante una epilepsia propiamente tal (Emanuelson & Uvebrant, 2009).

En áreas hipocámpales, principalmente CA1 y CA3, se presenta en modelos animales y en cerebros humanos una intensa reinervación de los gránulos del giro dentado por las fibras musgosas, las cuales aportan un componente glutamatérgico excitatorio (Leite y cols., 2005). Una conjetura es que la reinervación por las fibras musgosas constituye un mecanismo de amplificación de las descargas.

Registros in vitro han demostrado que estos circuitos aberrantes glutamatérgicos son funcionales y favorecen la sincronización neuronal (Scharfmany cols., 2003). Se han detectado respuestas en descargas en el giro dentado y mayor activación de las dendritas de las células granulares (Otsu y cols., 2000).

Otra de las alteraciones más importantes en el hipocampo afecta a la población de células gabérgicas y, por consiguiente, a la inhibición. Se ha descrito que la desconexión glutamatérgica de interneuronas del hilus origina una desinhibición del giro dentado y la región CA3 que facilita la generación de descargas (Sloviter, 1991).

Sin embargo, el cerebro epileptico, lejos de permanecer inmutable, sufre cambios drásticos con el progreso de la enfermedad (Ben-Ari, 2001).

Durante muchos años se consideró al SNC como una estructura funcionalmente inmutable y anatómicamente estática. El dogma “no nuevas neuronas” significó también en todo ese tiempo: “no

nuevas conexiones”.

En los últimos 40 años el dictamen ha cambiado radicalmente. El rígido esquema de circuitos invariables, tanto en el número de sus unidades como en las conexiones entre ellas, ha sido sustituido progresivamente por un sistema en que la modificación dinámica de sus propiedades, en respuesta a cambios en su ambiente y sus ingresos de información, constituyen la noción fundamental para comprender sus extraordinarias propiedades. Esta nueva visión se sustenta en el concepto de la neuroplasticidad y es hoy un elemento unificador esencial para comprender procesos tan aparentemente diferentes como el aprendizaje y la recuperación de funciones tras una lesión (Bergado-Rosado & Almaguer-Melian, 2000).

#### 5.1. *Mecanismos de la Neuroplasticidad*

La plasticidad cerebral se refiere a la capacidad adaptativa del SNC para disminuir los efectos de lesiones a través de cambios que modifican la estructura y la función, tanto en el medio interno como en el externo (Marrone & Petit, 2002).

Los mecanismos de la neuroplasticidad son muy diversos y pueden abarcar desde modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones y formación de nuevas sinapsis, hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores (Bergado-Rosado & Almaguer-Melian, 2000).

La regeneración, formación de colaterales axónicas y de nuevas sinapsis, constituye la base de la reorganización y recuperación de funciones perdidas por daño a las neuronas.

#### 5.2. *Sinaptogénesis Reactiva*

El brote y extensión de nuevas ramas axónicas sería totalmente inútil si no culminasen con la formación de nuevos contactos sinápticos. La sinaptogénesis reactiva es parte indisoluble de un solo proceso que comienza con la colateralización y concluye con la formación de nuevos contactos funcionales (Bergado-Rosado & Almaguer-Melian, 2000).

Se acepta que, como respuesta a una injuria cerebral, se desarrollan en el tiempo y de manera específica una serie de eventos tanto a escala celular como molecular. De modo tal que aquellas neuronas directamente comprometidas por una injuria cerebral degeneran, mientras que otras, en cambio, sobreviven y son asiento de neuritogénesis y sinaptogénesis a fin de restablecer la conectividad destruida por la lesión. Estos procesos de brotamiento axonal y sinaptogénesis, que desempeñan un importante rol funcional en la reorganización y reparación del SNC de los mamíferos

(Marrone & Petit, 2002), se encuentran asociados a patrones muy complejos de actividad neuronal, entre los que se cuentan aquellos relacionados con la expresión temprana de genes cuya inducción se halla directamente involucrada a la producción de injuria neuronal. En la actualidad se considera que la inducción de estos genes de expresión temprana proporcionan los mecanismos mediante los cuales eventos de muy corta duración pueden conducir eventualmente a cambios estructurales y funcionales por vía de la regulación de la expresión génica secundaria o tardía (Kovács, 1998).

En este proceso de sinaptogénesis no sólo es importante la colateralización de los axones, sino que también las dendritas, que aportan el elemento post-sináptico, sufren modificaciones como consecuencia de la denervación y participan activamente en el proceso de reconstitución (Dehmelt y cols., 2003).

### 5.3. *Neuroplasticidad en la epilepsia del lóbulo temporal*

Una consecuencia de las crisis inducidas por estímulos eléctricos, químicos o lesiones cerebrales es la producción de brotes axónicos (sprouting o brotamiento) en varias áreas del SNC (Cavazos & cols., 2003). Este fenómeno también se observa en numerosos modelos animales de epilepsia (Cornejo y cols., 2007; Cross & Cavazos, 2007) y en cerebros de pacientes sometidos a cirugía para epilepsia del lóbulo temporal fármaco resistente (Arellano y cols., 2004; Proper y cols., 2000).

Se ha demostrado que los eventos que siguen a los ataques epilépticos no están restringidos a un período inmediato, sino que ocurren una serie de alteraciones a largo término, incluyendo una reorganización sináptica, la cual tiene un impacto en el modo de operación de los circuitos cerebrales. Con modelos animales de epilepsia, los ictus epilépticos generan cambios de larga duración en la eficacia sináptica (potenciación a largo término epiléptica) debido a la remoción del bloqueo de magnesio, la activación de los receptores NMDA y un incremento del calcio intracelular (Ben-Ari, 2001). Esta nueva forma de plasticidad nerviosa provee un vínculo entre los efectos sobre la memoria y los procesos patológicos.

Aun breves ataques epilépticos producen cambios en la eficacia sináptica, seguida 2-3 semanas más tarde por formaciones aberrantes de nuevas sinapsis.

Pasos claves han sido identificados en esta cascada que lleva del episodio transitorio de hiperactividad a los cambios duraderos. Estos incluyen:

- La activación de genes tempranos (c-fos, fosB, c-jun);
- La activación de genes de factores de crecimiento

en horas;

- La alteración de receptores del glutamato;
- Hipertrofia glial;
- Cambios en las proteínas del citoesqueleto (MAPs, Tau, etc.) y otras relacionadas con la plasticidad neuronal.

Esta cascada es activada por el incremento del calcio intracelular, induciendo el crecimiento axonal y la formación de nuevas sinapsis, las cuales participarán en la etiología del síndrome por tener un reducido umbral para nuevas crisis (Ben-Ari, 2001).

La propuesta de Ben-Ari (2001) donde los circuitos neurales afectados por la epilepsia “están modificados”, que son otros circuitos diferentes al cerebro normal, abre también la posibilidad de reenfocar el estudio de su fisiopatología, luego de los efectos de las descargas ictales sobre los circuitos neurales afectados, con incluso muerte neuronal que afectan su reorganización y sus consecuencias comportamentales o conductuales.

### 5.4. *La actividad epiléptica induce sprouting axonal*

La neuroplasticidad puede relacionarse con procesos patológicos no solo por defecto. La epilepsia es un ejemplo de cómo procesos de plasticidad excesivos y aberrantes pueden afectar la función normal del SNC.

Las crisis epilépticas provocan muerte neuronal que es seguida, en las neuronas que sobreviven, por el desencadenamiento de fenómenos plásticos. Numerosos reportes de estos fenómenos se han comunicado estudiando al hipocampo. Cambios plásticos en sus distintas regiones (CA1, CA2, CA3) y giro dentado han sido informados a través de diversos acercamientos experimentales. Luego de crisis epileptógenas en el giro dentado, se produce una extensión y colateralización axonal de las neuronas principales que se expresa por aumentos en la expresión de GAP-43 (Bendotti, Pende, & Samanin, 1994) y otros marcadores de crecimiento axonal y dendrítico (Represa y cols., 1993). El crecimiento axonal se dirige fundamentalmente, en forma recurrente, al tercio interno del Estrato Molecular (Cross & Cavazos, 2007) donde se establecen sinapsis excitatorias que serían responsables del estado de hiperexcitabilidad (Buckmaster y cols., 2002). Esta misma secuencia de acontecimientos se manifiesta en la región CA1 (Cornejo y cols., 2007) y CA3 (Cross & Cavazos, 2007) con idénticos resultados.

La reinervación de las fibras musgosas del hipocampo fue detectada a partir de la aplicación de la técnica de Timm para metales pesados (Dansher, 1981) por su facilidad para detectar cambios de zinc en la estructura laminar del hipocampo.

Sin embargo, y destacando la importancia de la

amígdala en la epilepsia, se ha demostrado que también en esta estructura existen importantes cambios de tinción de la técnica de Timm (Pereno, 2008). Así, se demuestra que en animales con sobrevidas de 2 meses y hasta los 3 meses luego de la inducción del EE con AK existe una lenta pero marcada recuperación de terminales presinápticos ricos en zinc. Sobre la base de estos resultados, se sugiere que en la AMeXM existe un proceso de sinaptogénesis reactiva (por lo menos un elemento de la sinapsis, el presináptico), y de elementos zinc positivos a partir de los dos meses de la inducción del EE en este modelo animal. Así mismo, no se puede concluir que esta sinaptogénesis reactiva es patológica o aberrante puesto que la técnica solo marca nuevos terminales presinápticos.

## 6. Conclusiones

El estudio de la epilepsia en modelos animales ha permitido identificar algunos de los elementos básicos para la generación de distintos tipos de crisis. Ello ha contribuido a la comprensión de los mecanismos de acción de fármacos así como el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas. Sin embargo, no es tarea fácil transpolar los hallazgos del laboratorio a la práctica médica, lo cual requiere una estrecha comunicación entre el clínico y el investigador básico.

No obstante, los modelos animales destacan la importancia de comprender a la epilepsia del lóbulo temporal como una patología compleja y multifactorial, donde múltiples variables entran en juego. Gracias a estos modelos se demuestra que un estado epiléptico puede tener como consecuencia la muerte neuronal, fundamentalmente, en áreas del sistema límbico como son el hipocampo y el complejo amigdalino.

Teniendo en cuenta las complejas funciones y conexiones entre ambas estructuras cerebrales, queda por delante un estudio más profundo y detallado de las consecuencias de este tipo de descarga anormal en el cerebro.

Sólo un conocimiento más acabado proveerá las mejores herramientas para, en un futuro próximo, aliviar el sufrimiento de todas las personas que padecen la epilepsia del lóbulo temporal.

## Referencias

- André, V., Pineau, N., Motte, J., Marescaux, C., & Nehlig, A. (1998). Mapping of neuronal networks underlying generalized seizures induced by increase doses of pentylenetetrazol in the immature and adult rat: a c-Fos immunohistochemical study. *European Journal of Neuroscience*, 10, 2094-2106.
- Arellano, J., Muñoz, A., Ballesteros-Yáñez, I., Sola, R., & DeFelipe, J. (2004). Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain*, 127, 45-64.
- Avoli, M., Louvel, J., Pumain, R., & Köhling, R. (2005). Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in Neurobiology*, 77, 166-200.
- Behrens, P.F., Franz, P., Woodman, B., Lindenberg, K.S., & Landwehrmeyer, G.B. (2002). Impaired glutamate transport and glutamate-glutamine cycling: downstream effects of the Huntington mutation. *Brain*, 125, 1908-1922.
- Ben-Ari, Y. (1985). Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 14, 375-403.
- Ben-Ari, Y., & Cossart, R. (2000). Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress. *Trends in Neuroscience*, 23, 580-587.
- Ben-Ari, Y. (2001). Cell death and synaptic reorganizations produced by seizures. *Epilepsia*, 42 (Suppl. 3), 5-7.
- Ben-Ari, Y., Crepel, V., & Represa, A. (2008). Seizures beget seizures in temporal lobe epilepsies: the boomerang effects of newly formed aberrant kainatergic synapses. *Epilepsy Currents*, 8, 68-72.
- Bendotti, C., Pende, M., & Samanin, R. (1994). Expression of GAP-43 in the granule cells of rat hippocampus after seizure-induced sprouting of mossy fiber: in situ hybridization and immunocytochemical studies. *European Journal of Neuroscience*, 6, 509-515.
- Bergado-Rosado, J., & Almaguer-Melian, W. (2000). Mecanismos celulares de la neuroplasticidad. *Revista Neurología*, 31, 1074-1095.
- Berger H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archives of General Psychiatry*; 87, 527.
- Buckmaster, P., Zhang, G., & Yamawaki, R. (2002). Axon sprouting in a model of temporal lobe epilepsy creates a predominantly excitatory feedback circuit. *Journal of Neuroscience*, 22, 6650-6658.
- Cavazos, J., Zhang, P., Qazi, R., & Sutula, T. (2003). Ultrastructural features of sprouted mossy fiber synapses in kindled and kainic acid-treated rats. *Journal of Comparative Neurology*, 458, 272-292.
- Cendes, F., Andermann, F., Gloor, P., Gambardella, A., Lopes-Cendes, I., Watson, C., Evans, A., Carpenter, S., & Olivier, A. (1994). Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 117, 739-746.
- Commission on classification and terminology of ILAE. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22, 489-501.
- Commission on classification and terminology of ILAE. (1989). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399.
- Cornejo, B., Mesches, M., Coultrap, S., Browning, M., & Benke, T. (2007). A single episode of neonatal seizures

- permanently alters glutamatergic synapses. *Annals of Neurology*, 61, 411-426.
- Covolán, L., & Mello, L.E. (2000). Temporal profile of neuronal injury following pilocarpine or kainic acid-induced status epilepticus. *Epilepsy Research*, 39, 133-152.
- Cross, D., & Cavazos, J. (2007). Synaptic reorganization in subiculum and CA3 after early-life status epilepticus in the kainic acid rat model. *Epilepsy Research*, 73, 156-165.
- Croucher, J., Cotterell, L., & Bradford, F. (1995). Amygdaloid kindling by repeated focal N-methyl D-aspartate administration: comparison with electrical kindling. *European Journal of Pharmacology*, 286, 265-271.
- Dansher, G. (1981). Histochemical demonstration of heavy metals. A revised version of the sulphide silver method suitable for both light and electron microscopy. *Histochemistry*, 71, 1-16.
- De la Vega, C.; Villanueva-Hernandez, P., & Prieto-Martín, A. (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Revista Neurología*, 42, 159-168.
- De Olmos, J.S., Beltramino, C.A., & de Olmos de Lorenzo, S. (1994). Use of an amino-cupric-silver technique for the detection of early and semiacute neuronal degeneration caused by neurotoxicants, hypoxia, and physical trauma. *Neurotoxicology and Teratology*, 16, 545-561.
- De Olmos J., Beltramino C.A., & Alheid G.F. (2004). Amygdala and extended amygdala of the rat: a cytoarchitectonical, fibroarchitectonical, and chemoarchitectonical survey. In: Paxinos G, editor. *The Rat Nervous System*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Academic Press; pp. 509-603.
- Dehmelt, L., Smart, F., Ozer, R., & Halpain, S. (2003). The role of microtubule-associated protein 2c in the reorganization of microtubules and lamellipodia during neurite initiation. *Journal of Neuroscience*, 23, 9479-9490.
- Eid, T., Williamson, A., Lee, T.S., Petroff, O.A., & de Lanerolle, N.C. (2008). Glutamate and astrocytes--key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 49, Suppl 2 42-52.
- Elias, G.M., Elias, L.A., Apostolides, P.F., Kriegstein, A.R., & Nicoll, R.A. (2008). Differential trafficking of AMPA and NMDA receptors by SAP102 and PSD-95 underlies synapse development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 20953-20958.
- Emanuelson, I., Uvebrant, P. (2009). Occurrence of epilepsy during the first 10 years after traumatic brain injury acquired in childhood up to the age of 18 years in the south western Swedish population-based series. *Brain Injury*, 23, 612-616.
- Farooqui, A., Ong, W., Lu, X., Halliwell, B., & Horrocks, L. (2001). Neurochemical consequences of kainate-induced toxicity in brain: involvement of arachidonic acid release and prevention of toxicity by phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors. *Brain Research Reviews*, 38, 61-78.
- French, J., Dossier, M., & Walker, S. (1996). A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Neurology*, 46, 54-61.
- Fritsch, B., Qashu, F., Figueiredo, T.H., Aroniadou-Anderjaska, V., Rogawski, M.A., & Braga, M.F. (2009). Pathological alterations in GABAergic interneurons and reduced tonic inhibition in the basolateral amygdala during epileptogenesis. *Neuroscience*, 163, 415-29.
- Fujikawa, D. (2005). Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection. *Epilepsy Behavior*, 7, S3-S11.
- García-Albea Ristol E. (2007). Epilepsia. Historia. Concepto. Síndromes epilépticos. Crisis epiléptica. Clasificación. Epidemiología. Valoración socioeconómica. *Medicine*, 9, 4801-4805.
- Gareri, P., Condorelli, D., Belluardo, N., Russo, E., Loiacono, A., Barresi, V., Trovato-Salinato, A., Mirone, M., Ferreri Ibbadu, G., & De Sarro, G. (2004). Anticonvulsant effects of carbenoxolone in genetically epilepsy prone rats (GEPRs). *Neuropharmacology*, 47, 1205-1216.
- Gass, P., Herdegen, T., Bravo, R., & Miessling, M. (1993). Spatiotemporal induction of immediate early genes in the rat brain after limbic seizures: effects of NMDA receptor antagonist MK-801. *European Journal of Neuroscience*, 5, 933-943.
- Henshall, D., Skradski, S., Bonislawski, P., Lan, Q., & Simon, P. (2001). Caspase-2 activation is redundant during seizure-induced neuronal death. *Journal of Neurochemistry*, 77, 886-895.
- Henshall, D., & Simon, R. (2005). Epilepsy and apoptosis pathways. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 25, 1557-1572.
- Jones-Davis, D., & Macdonald, R. (2003). GABA<sub>A</sub> receptor function and pharmacology in epilepsy and status epilepticus. *Current Opinion in Pharmacology*, 3, 12-18.
- Kashani, A., Betancur, C., Giros, B., Hirsch, E., El & Mestikawy, S. (2007). Altered expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in Parkinson disease. *Neurobiology of Aging*, 28, 568-578.
- Kovacs, K. (1998). C-fos as a transcription factor: a stressful (re) view from a functional map. *Neurochemistry International*, 33, 287-297.
- Leite, J.P., Neder, L., Arisi, G.M., Carlotti, C.G. Jr, Assirati, J.A., & Moreira, J.E. (2005). Plasticity, synaptic strength, and epilepsy: what can we learn from ultrastructural data? *Epilepsia*, 46 Suppl 5, 134-141.
- Lucas D.R., & Newhouse J.P. (1957): The toxic effects of glutamate and related compounds in the retina and the brain. *Retina*, 2, 341-359.
- Marrone, D., & Petit, T. (2002). The role of synaptic morphology in neural plasticity: structural interactions underlying synaptic power. *Brain Research Reviews*,

- 38, 291-308.
- Martel, K.L., & Baum, M.J. (2009). Adult testosterone treatment but not surgical disruption of vomeronasal function augments male-typical sexual behavior in female mice. *Journal of Neuroscience*, 29, 7658-7666.
- Masliah, E., Alford, M., Mallory, M., Rockenstein, E., Moechars, D., & Van Leuven, F. (2000). Abnormal glutamate transport function in mutant amyloid precursor protein transgenic mice. *Experimental Neurology*, 163, 381-387.
- McHugh J.C., & Delanty N. (2008). Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *International Review of Neurobiology*, 83, 11-26.
- Meldrum, B. (2002). Concept of activity-induced cell death in epilepsy: historical and contemporary perspectives. *Progress in Brain Research*, 135, 3-11.
- Meredith, M., & Fernandez-Fewell, G. (1994). Vomeronasal system, LHRH, and sex behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 19, 657-672.
- Moncho-Bogani, J., Lanuza, E., Lorente, M.J., Martinez-& Garcia, F. (2004). Attraction to male pheromones and sexual behaviour show different regulatory mechanisms in female mice. *Physiology & Behavior*, 81, 427-34.
- Morimoto, K., Fahnestock, M., & Racine, R. (2004). Kindling and Status Epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*, 73, 1-60.
- Muñoz, A., Arellano, J., & Defelipe, J. (2002). GABA<sub>B</sub>R1 receptor protein expresión in human mesial temporal cortex: changes in temporal lobe epilepsy. *Journal of Comparative Neurology*, 449, 166-179.
- Narkilahti, S., & Pitkanen, A. (2005). Caspase 6 expression in the rat hippocampus during epileptogenesis and epilepsy. *Neuroscience*, 131, 887-97.
- Naseer, M.I., Shupeng, L., & Kim, M.O. (2009). Maternal epileptic seizure induced by Pentylentetrazol: Apoptotic neurodegeneration and decreased GABAB1 receptor expression in prenatal rat brain. *Molecular Brain*, 2, 20.
- Newman, S. (1999). The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. En *Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala. Implications for neuropsychiatry and drug abuse, Part III: Organization and functions of the extended amygdala*, pp 242-257.
- Obay, B.D., Taşdemir, E., Tümer, C., Bilgin, H.M., & Atmaca, M. (2008). Dose dependent effects of ghrelin on pentylentetrazole-induced oxidative stress in a rat seizure model. *Peptides*, 29, 448-455.
- Olney, J. (2003). Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, 3, 101-109.
- Otsu, Y., Maru, E., Ohata, H., Takashima, I., Kajiwar, R., Iijima, T. (2000). Optical recording study of granule cell activities in the hippocampal dentate gyrus of kainate-treated rats. *Journal of Neurophysiology*, 83, 2421-243.
- Ozawa, S., Haruyuki, K., & Tsuzuki, K. (1998). Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology*, 54, 581-618.
- Park, J.H., Cho, H., Kim, H., & Kim, K. (2006). Repeated brief epileptic seizures by PTZ cause neurodegeneration and promote neurogenesis in discrete brain regions of freely moving adult rats. *Neuroscience*, 140, 673-84.
- Pastor, J., Uzcátegui, Y., Gal-Iglesias, B., Ortega, G., Sola, R., & Menéndez de la Prida, L. (2006). Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Revista Neurología*, 42, 663-673.
- Penfield W., & Jasper H.H. (1954). Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston: Little, Brown and Co.
- Pereno, G. (2008). *Participación de la amígdala extendida medial en el procesamiento feromonal. Su posible implicancia en mecanismos epilépticos*. Tesis de Doctorado para la obtención del título de Doctor en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
- Pineau, N., Charriaut-Marlangue, C., Motte, J., & Nehlig, A. (1999). Pentylentetrazol seizures induced cell suffering but not death in the immature rat brain. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 112, 139-144.
- Pitkänen, A., Tuunanen, J., Kalviainen, R., Partanen, K., & Salmenpera, T. (1998). Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 32, 233-253.
- Proper, E., Oestreicher, A., Jansen, G., Veelen, C., van Rijen, P., Gispén, W., & Graan, P. (2000). Immunohistochemical characterization of mossy fibre sprouting in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain*, 123, 19-30.
- Represa, A., Pollard, H., Moreau, J., Ghilini, G., Khrestatsky, M., & Ben-Ari, Y. (1993). Mossy fiber sprouting in epileptic rats is associated with a transient increased expression of alpha-tubulin. *Neuroscience Letters*, 156, 149-152.
- Riba-Bosch, A., & Pérez-Clausell, J. (2004). Reponse to kainic acid injections: changes in staining for Zinc, fos, cell death and glial response in the rat forebrain. *Neuroscience*, 125, 803-818.
- Rice, C., & De Lorenzo, J. (1998). NMDA receptor activation during status epilepticus is required for the development of epilepsy. *Brain Research*, 782, 240-247.
- Rogawski, A., Kurzman, S., Yamaguchi, I., & Li, H. (2001). Role of AMPA and GluR5 kainate receptors in the development and expression of amygdala kindling in the mouse. *Neuropharmacology*, 40, 28-35.
- Scharfman, H.E., Sollas, A.L., Berge, R.E., & Goodman, J.H. (2003). Electrophysiological Evidence of Monosynaptic Excitatory Transmission Between Granule Cells Following Seizure-Induced Mossy Fiber Sprouting. *Journal of Neurophysiology*, 90, 2536-2547.
- Schlett, K. (2006). Glutamate as a modulator of embryonic and adult neurogenesis. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6, 949-960.

- Sierra-Paredes G., & Sierra-Marcuño G. (2007). Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 6, 288-300.
- Sloviter, R.S. (1991). 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*, 1, 41-66.
- Sloviter, R.S. (2008). Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: the importance of the "latent period" and other concepts. *Epilepsia*, 49 Suppl 9, 85-92.
- Struzyńska, L. (2009). A glutamatergic component of lead toxicity in adult brain: the role of astrocytic glutamate transporters. *Neurochemistry International*, 55, 151-156.
- Telfeian, E., Federoff, J., Leone, P., During, J., & Williamson, A. (2000). Overexpression of GluR6 in rat hippocampus produces seizures and spontaneous nonsynaptic bursting in vitro. *Neurobiology of Disease*, 7, 362-374.
- Thom, M., Eriksson, S., Martinian, L., Caboclo, L.O., McEvoy, A.W., Duncan, J.S., & Sisodiya, S.M. (2009). Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68, 928-938.
- Tuunanen, J., Lukasiuk, K., Halonen, T., & Pitkänen, A. (1999). Status epilepticus-induced neuronal damage in the rat amygdaloid complex: distribution, time-course and mechanisms. *Neuroscience*, 94, 473-495.
- Volley-Gomez, M. (2004). Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Revista Neurología*, 38, 663-667.
- Yu, H.M., Xu, J., Li, C., Zhou, C., Zhang, F., Han, D., & Zhang, G.Y. (2008). Coupling between neuronal nitric oxide synthase and glutamate receptor 6-mediated c-Jun N-terminal kinase signaling pathway via S-nitrosylation contributes to ischemia neuronal death. *Neuroscience*, 155, 1120-1132.