Arch Neurocien (Mex)
Vol. 16, No. 4: 200-208; 2011
©INNN, 2011

Artículo de revisión

Canales de K^+ tipo M y su relación con la canalopatía en la epileptogénesis

Hugo Solís, Estela López-Hernández

RESUMEN

La investigación actual acerca de la fisiopatología de la epilepsia nos ha permitido conocer mejor la participación de los canales iónicos de tal forma que hablamos hoy en día de *canalopatías.* También conocemos el mecanismo de acción de algunos fármacos anticonvulsivos, en particular sobre la posible modificación de la corriente relacionada con el canal iónico. Tal es el caso de la corriente de potasio tipo M que se observa disminuida en las convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB), un tipo de epilepsia primaria transitoria de la infancia, que hasta ahora tiene una base genética cuyos genes descritos se asocian a dos tipos de canales de potasio voltaje dependientes (Kv), que por sus características biofísicas y farmacológicas se les ha llamado KCNQ/M o Kv7. En este trabajo se hace un análisis de la información obtenida acerca de la participación de la corriente de potasio tipo M (I_M) en la epileptogénesis. Se ha observado que en las CNFB los canales Kv7.2 (KCNQ2) y los Kv7.3 (KCNQ3) están alterados, y en ciertos modelos de ratones transgénicos que no expresan las subunidades KCNQ2, o en algunos modelos de epilepsia adquirida, como en el modelo de epilepsia del lóbulo temporal provocada por la inyección de una sola dosis del agonista muscarínico pilocarpina, la amplitud de la I_M está significativamente disminuida. Por lo anterior, se plantea la posibilidad de que en las neuronas del hipocampo epiléptico exista un componente alterado en la regulación de la I_M que hace que se encuentre parcialmente inhibida favoreciendo, así la hiperexcitabilidad neuronal o epileptogénesis.

Palabras clave: canales de potasio voltaje dependientes, corriente de potasio tipo M, epileptogénesis, hipocampo.

K+ channels its velathionship to type my chanelo pathy in epileptogenesis

ABSTRACT

M-type potassium channel: channelopathie and role in epileptogenesis. Progress in the study of ion channels has made it possible to analyze the effects of human neurological disease-causing channel mutations at the level of the single channel, the subcellular domain, the neuronal network, and the behaving organism. Improper voltage-gated ion channels integration could cause several types of epilepsy. Neuronal KCNQ channels, voltage-dependent potassium channels that activate slowly but show no inactivation, correspond to the M channels that exert crucial influence over neuronal excitability. This review covers recent studies of the M-current (I_M) and its participation over epileptogenesis. M-channels are now known to be composed of subunits of the Kv7 (KCNQ) K^+ channel family. In humans, mutations in the Kv7.2 (KCNQ2) or Kv7.3 (KCNQ3) potassium-channel genes are associated with a form of juvenile epilepsy called benign familial neonatal convulsions (BNFC). Transgenic mice that conditionally express dominant-negative KCNQ2 subunits in brain, are associated with spontaneous seizures, behavioral hyperactivity and morphological changes in the hippocampus. It has been recently recognized that channelopathies can also include aberrant ion channel function that is acquired after an insult or injury to the brain. These acquired alterations are being investigated in animal models of temporal lobe epilepsy, where studies have shown functional changes in voltage-gated ion channels that lead to increases in excitability. These excitability changes could be

related with I_M inhibition. Therefore, epileptic hippocampal neurons may have altered the I_M regulation.

Key words: voltage-gated potassium channels, m-type potassium current, epileptogenesis, hippocampus.

Entender cada uno de los eventos que participan y determinan las propiedades fisiológicas de la excitabilidad y conductibilidad de las neuronas ha sido motivo de gran interés desde la década de los años 50, cuando el concepto de canal iónico fue propuesto por Hodgkin y Huxley; en sus estudios clásicos sobre la naturaleza del impulso nervioso en el axón gigante de calamar[1]. A partir de entonces, en los últimos 60 años se ha incrementado enormemente el conocimiento acerca de los canales iónicos a nivel molecular; en especial, en el aspecto fisiológico a partir del desarrollo de la técnica de *patch clamp* por Neher y Sakmann[2-4].

Los canales iónicos son de importancia vital en las funciones celulares. Son muy diversos y trabajan de manera concertada, se abren o cierran en respuesta a las señales eléctricas, mecánicas y químicas. El actual interés en el estudio de estos canales se fundamenta por presencia de ciertas alteraciones hereditarias o adquiridas, llamadas *canalopatías*, en las que el funcionamiento fisiológico de los canales está abolido o modificado[5,6]. Las *canalopatías* están involucradas en entidades clínicas muy variadas, como las miopatías hereditarias, ataxias episódicas, algunos tipos de epilepsias, síndrome del QT largo y la migraña hemipléjica familiar, entre otras. Estas patologías se caracterizan por la condición paroxística, episódica e impredecible de sus síntomas, que emergen de una situación basal intercrisis en aparencia normal[7-9]. La primera *canalopatía* en humanos se identificó en 1991[10], en la actualidad se conocen alrededor de diez genes mutados sólo para los canales de potasio (K^+), que se relacionan con diversas enfermedades neurológicas, entre ellas la epilepsia[11]. Lo anterior quizá se deba a que la clase más diversa de canales iónicos la constituyen los canales de K^+[12-14], la mayoría están expresados en el sistema nervioso central (SNC), están codificados por más de 70 genes[11,15]. Los canales de K^+ son blanco de regulación de distintas hormonas, neurotransmisores y fármacos. En las células excitables, la despolarización celular activa estos canales, facilitando la salida de K^+ de la célula, lo que conduce a la repolarización del potencial de membrana (PM). Además los canales de K^+ juegan un papel importante en el mantenimiento del PM neuronal, en la frecuencia y patrón de disparo de la neurona y liberación de neurotransmisores. En las neuronas esta regulación es un mecanismo básico mediante el cual se controla la excitabilidad celular y por ende otros procesos como la transmisión sináptica[16]. Los canales de K^+ también participan en la secreción de insulina, en el transporte de electrolitos por las células epiteliales, contracción del músculo liso y en la regulación del volumen celular[17].

Al relacionar las *canalopatías* con la epilepsia, observamos que en la actualidad, se han identificado más de 20 *loci* o sitios en diversos cromosomas que constituyen el sustrato de las epilepsias idiopáticas, generalizadas y parciales; así como, las epilepsias mioclónicas progresivas. Identificar la causa de algunas epilepsias es difícil debido a la heterogeneidad genética, es decir, una determinada epilepsia genética monogénica puede deberse a mutaciones en diferentes *loci*. Además, muchas epilepsias son poligénicas y su expresión fenotípica depende de varios genes y de las influencias de los factores ambientales[7].

En este trabajo se hace una revisión sobre las características específicas de los canales de K^+ tipo M y se analizan las propiedades biofísicas de la corriente involucrada en estos canales, que es la corriente M (I_M), tanto en condiciones fisiológicas como en el caso partícular de la epilepsia, que es la enfermedad más común de las afecciones cerebrales severas[18]. El objetivo de esta revisión es integrar la información actual sobre la I_M, su participación en la excitabilidad neuronal y sus alteraciones, específicamente en la epilepsia, ya que para las epilepsias idiopáticas y las adquiridas, cada vez tenemos más evidencias del sustrato genético o modificación funcional del canal, que condiciona la alteración crítica en la excitabilidad neuronal, y posible causa de la aparición de las crisis convulsivas espontáneas y recurrentes.

Características biofísicas de la I_M

La I_M es una corriente lenta de K^+, activada por bajo voltaje, no se inactiva, puede ser inhibida por la acetilcolina (Ach) o agonistas colinérgicos que actúen sobre los receptores muscarínicos (mAchR), de ahí su nombre de corriente M[19]. Está regulada por numerosos ligandos a través de múltiples vías de señalización[20-22]. Se ha observado que la I_M tiene un papel crítico en determinar el umbral de excitación de las neuronas, así como en la capacidad de respuesta a las entradas sinápticas debido a que se encuentra activa a valores muy cercanos al umbral del potencial de acción (PA). Una de las características más importantes de la I_M es que se activa en el rango subumbral del PM y, al no inactivarse constituye uno de los mayores componentes de

Recibido: 8 febrero 2011. Aceptado: 21 febrero 2011.

Universidad Nacional Autónoma de México. Correspondencia: Hugo Solís. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria. Facultad de Medicina. Edificio B. 4º. Piso. Departamento de Anatomía. Laboratorio de Neurofisiología. 04510 México, D.F. E-mail: hugosol@servidor.unam.mx

la conductancia de la membrana celular a voltajes cercanos al potencial de reposo. Los estudios nos demuestran que en las neuronas del ganglio cervical superior (GCS) de la rata, la máxima activación de la I_M sucede a un voltaje aproximado de −10 mV y, cuando se hiperpolariza la membrana (de −25 mV a −60 mV) el cierre de la población de los canales M se manifiesta como una corriente que se desactiva. La deactivación de la I_M se puede describir como una función biexponencial decreciente. En estudios en los que se ha realizado el registro de la actividad unitaria del canal M se ha observado que exhibe varios niveles de conductancia en un rango de 3 a 9 pS o incluso eventos de hasta 15 pS, medidos en soluciones asimétricas de K^+ y, que su probabilidad de apertura se incrementa conforme se despolariza la membrana celular, alcanza su valor máximo a 0 mV y con un voltaje de activación medio de −30 mV. La curva de activación tiene un "factor pendiente" de 10.8 mV[23]. En las neuronas simpáticas de la rana, el *gating* o modo de compuerta del canal M presenta dos tipos de actividad unitaria, el modo 2 caracterizado por la alta probabilidad de apertura (Po) y el largo tiempo de apertura (To), y el modo 1 de baja Po y breve To. En estas neuronas los agonistas muscarínicos eliminan selectivamente el modo 2 del modo de compuerta[24,25].

Participación de la I_M en la excitabilidad neuronal

La I_M originalmente se describió en las neuronas del ganglio simpático de la rana[19], posteriormente en varias neuronas de la corteza cerebral e hipocampo[26]. Puesto que es la única corriente que se mantiene activa en el rango de iniciación de los PA, la I_M actúa como freno sobre el disparo repetitivo de estos, por lo que es una pieza clave en regular la excitabilidad de gran número de neuronas. Por ejemplo, al despolarizarse la membrana celular, ya sea porque se generan PA o por un potencial posináptico excitatorio (PPSE), la activación lenta de los canales M genera una corriente saliente sostenida de K^+ que compensa el efecto excitatorio, por lo que la I_M ejerce una fuerte influencia estabilizadora sobre el PM en el órden de centenas de mseg. Una consecuencia de este efecto estabilizador es que la I_M bloquea el disparo repetitivo del PA y contribuye de esta manera al fenómeno llamado *adaptación a la frecuencia* como se ilustra en la figura 1[20,27,28]. Por el contrario la inhibición de la I_M por receptores a neurotransmisores o fármacos específicos, despolariza y aumenta la resistencia de la membrana neuronal, lo que se traduce en aumento de la excitabilidad o probabilidad del disparo repetitivo. Pero el impacto más relevante de la inhibición de la I_M es sobre la eficacia en la transmisión sináptica concurrente. Es decir, al incrementarse tanto la resistencia de entrada y la constante de tiempo de la célula, el efecto de otras entradas sinápticas excitatorias convergentes se verá aumentado en el dominio de la amplitud y del tiempo respectivamente[16,29].

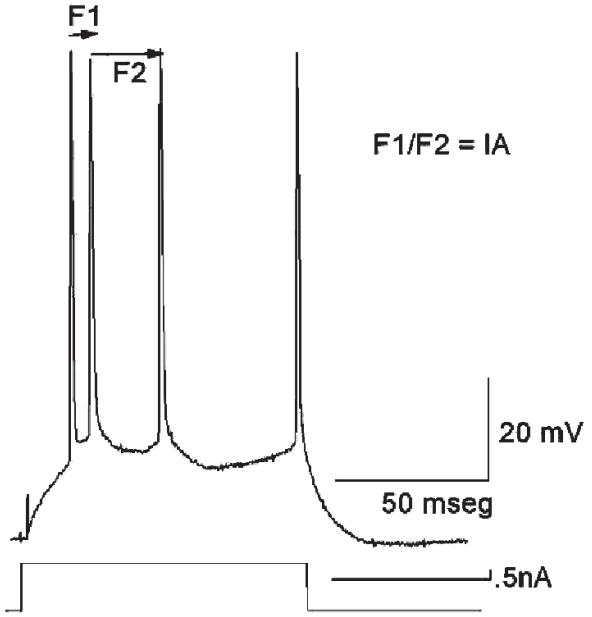

Figura 1. Registro que muestra el patrón de disparo de una neurona de la región CA1 del hipocampo. Se observa el fenómeno de adaptación, el cual se valora mediante el llamado índice de adaptación (IA) que consiste en la relación del primer intervalo con el intervalo subsecuente. De aquí que F1/F2 = IA, donde F1 = frecuencia instantánea 1. F2 = frecuencia instantánea 2. (F = 1/I donde F= frecuencia. I= intervalo). Como ejemplo se muestra la respuesta de una célula a la inyección de corriente a través del electrodo de registro con intensidad de 0.5 nA. El registro se obtuvo en la modalidad de fijación de corriente en la rebanada de hipocampo de rata. Datos obtenidos en nuestro laboratorio aún no publicados.

Canales de K^+ tipo M y convulsiones neonatales familiares benignas

Las convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB) son un tipo de epilepsia primaria transitoria de la infancia. Leppert *et al*, en 1989[30] reportaron la base genética de este trastorno, ligado al cromosoma 20q13. Sin embargo, estudios posteriores mostraron el carácter heterogéneo de este síndrome, y algunas familias lo muestran ligado al cromosoma 8q24[31,32]. Lo que ha resultado realmente interesante es que el descubrimiento de los genes de este tipo de epilepsia, recayó en dos tipos de canales de K^+, el KCNQ2 para el *locus* del cromosoma 20 y el KCNQ3 para el del cromosoma 8[33-35]. Estos dos tipos de canales pertenecen a los canales de K^+ voltaje dependientes (Kv), que son los que controlan el flujo de iones de K^+ a través de la membrana celular, y su mecanismo de acción se basa en la sensibilidad a la diferencia del potencial a ambos lados de la misma. Dadas las características biofísicas y

farmacológicas de estos canales se les ha llamado KCNQ/M o Kv7[21,36,37].

Características moleculares de los canales de K^+ tipo M y su distribución encefálica

Hay evidencias que sugieren que el canal neuronal M está formado por un arreglo heteromérico de subunidades KCNQ, en particular por las KCNQ2, KCNQ3 y KCNQ5[26,29]. El canal KCNQ2 o Kv7.2 + el canal KCNQ3 o Kv7.3 es un canal de K^+ que puede reproducir propiedades cinéticas únicas de la I_M[26]. La expresión de este canal se ha observado en diferentes áreas del SNC que se identifican importantes para la epilepsia en humanos, para el control de las oscilaciones y sincronizaciones de la red neuronal, tales como la corteza cerebral, tálamo e hipocampo. Los canales Kv7.2 y Kv7.3 se colocalizan posinápticamente en las neuronas piramidales y polimórficas del hipocampo de humanos y en la corteza cerebral, en donde presumiblemente regulan la excitabilidad al controlar e integrar las entradas sinápticas. Los canales Kv7.2 también se localizan presinápticamente en el hipocampo de humanos, específicamente en las fibras musgosas y lámina molecular del giro dentado, lo que sugiere que estos canales tienen un papel importante en la propagación de los PA y en la liberación de neurotransmisores. El análisis detallado de los Kv7.2 revela su extensa expresión en el cerebro del ratón, con participación somática importante en la modulación colinérgica y dopaminérgica neuronas de los ganglios basales y de las neuronas que regulan la excitabilidad en el hipocampo. Las pruebas inmunohistoquímicas han mostrado que las principales subunidades que forman los canales nativos M, o sea las Kv7.2 y Kv7.3, están concentradas en el segmento inicial del axón (SIA) y en los nodos de Ranvier de las neuronas principales centrales y periféricas, en donde tienen un papel en el control de la excitabilidad axonal[38-43]. Así también se ha observado que tienen *ankyrin-G binding motifs*, un tipo de proteínas de membrana estrechamente relacionadas con las propiedades bioquímicas que distinguen el papel fisiológico de los axones[44], que las fija al SIA[45]. Asimismo, se sabe que las subunidades Kv7.2 y Kv7.3 están mutadas, son hipofuncionales y reducen la I_M en las CNFB, lo que sugiere que, por sus características, la I_M tiene una fuerte relación con la aparición de las crisis convulsivas[33-35].

Farmacología de la I_M

Se han estudiado drogas altamente específicas como la linopiridina y la 10,10-bis (4-pyridinyl-methyl)-9(10 H)-anthracenone (XE991) que han resultado muy útiles para establecer la identidad del canal M. La inhibición selectiva de la I_M en neuronas del hipocampo, linopirdina o XE991, aumenta significativamente la frecuencia de disparo neuronal[46,47]. La linopirdina bloquea la I_M a concentraciones micromolares por ocupación directa del canal. La XE991 tiene alta afinidad y selectividad por los canales Kv7.2 y Kv7.3. Cuando la I_M se manipula farmacologicamente con la aplicación micromolar de XE991 se pone de manifiesto el bloqueo específico que tiene sobre el canal M, así como la supresión que causa en el componente medio de la fase de poshiperpolarización o *after hyperpolarizacion* (AHP) (mAHP), lo que se manifiesta por el aumento en la frecuencia de disparo de los PA provocados por la inyección de un pulso despolarizante de corriente, por lo tanto la disminución en el índice de adaptación, aumento de la mAHP y la presencia de PA repetitivos, aspectos que en conjunto expresan el aumento en la excitabilidad neuronal[48-50]. Sin embargo, otros autores han observado que las subunidades KCNQ2 y KCNQ3, al parecer tienen más influencia en el componente lento de la AHP (sAHP) que en el medio (mAHP), lo que aún no está claro es el control que tiene esta corriente en la excitabilidad de las interneuronas[51]. En las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo la I_M también es inhibida por activación de los mAchR, específicamente por los M3[52,53]. Rundfeldt *et al,* en un estudio que realizaron en el año 2000[54], en el que valoraron la acción de la retigabina, [D-23129; N-(2-ámino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ethyl ester], describen su acción como la primera droga agonista del canal M y plantean la hipótesis de que dicha acción agonista sobre el canal M es un nuevo mecanismo de acción de las drogas anticonvulsivas. Tatulian *et al*,[55,56] valoraron el efecto anticonvulsivo de la retigabina sobre diferentes miembros de la familia de los canales KCNQ, en especial en KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 y KCNQ2/3 en células de ovario de *hamster* chino (CHO) y en neuronas del GCS de la rata, observaron que se modifica la sensibilidad del voltaje de la I_M, porque se hiperpolariza el PM y cambia la cinética de la corriente, esto es, se hace más lenta su deactivación y se acelera su activación con potencia variable en las diferentes subunidades KCNQ3 > KCNQ2/3 > KCNQ2 > KCNQ4. Esta descripción refleja la variabilidad en el sustrato molecular de la I_M ya reportada por otros autores[26,47,57-61]. Dicha variabilidad no es sólo para la familia de los KCNQ, pues hay trabajos que muestran que ciertas proteínas de otras familias de canales de K^+ como los Erg (Kv11) o subunidades α como KCNE2, se pueden asociar con las subunidades KCNQ para generar I_M[62,63]. Además, las proteínas KCNQ pueden sufrir un procesamiento diferencial en el proceso de transcripción de su ácido ribonucléico mensajero (ARNm) que puede dar lugar a subunidades KCNQ con diferentes propiedades biofísicas que también contribuirán a la diversidad funcional de la I_M[64,65]. Después de darse a conocer a la retigabina como agonista del canal M, se han llevado a cabo ensayos clínicos en los que se ha valorado su posible efecto anticonvulsivo. Se reporta que en

los enfermos epilépticos reduce la frecuencia de crisis convulsivas parciales[66-68]. De esta forma también se ha estudiado el N-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3,4-difluoro-benzamide (ICA-27243) como un activador selectivo de la I_M neuronal y de los KCNQ2/3, al parecer con actividad anticonvulsiva en modelos experimentales de epilepsia[69,70]. Dentro de otros aspectos farmacológicos tenemos que el neuropéptido somatostatina (SST) tiene propiedades antiepilépticas al aumentar la actividad de la I_M en las neuronas piramidales de la región CA1 del hipo-campo[71]. La acrylamide (S)-2 ((S)-N-[1-(4-cyclo-propyl- methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-yl)-ethyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-acrylamide [(S)-2]), sustancia que se postula como un potente y eficaz agonista del Kv7.2, reduce la hiperexcitabilidad inducida en rebanadas de hipocampo de la rata al inhibir parcialmente los canales Kv7.1 y abrir eficientemente los Kv7.5 lo que produce hiperpolarización con cambios en la dependencia del voltaje de activación e incremento en la amplitud máxima de la corriente[72].

Epileptogénesis e I_M

En la epileptogénesis, proceso de transformación del encéfalo a un estado duradero que se caracteriza por hiperactividad sincrónica e intermitente de grupos neuronales, que clínicamente se manifiesta por crisis convulsivas espontáneas y recurrentes, contribuyen múltiples factores o mecanismos que bien pueden ser intracelulares, extracelulares, factores intrínsecos de la membrana neuronal o interacción dinámica de los astrocitos con las neuronas que regulan la transmisión sináptica[73]. Es bien sabido que este proceso puede presentarse por factores genéticos o adquiridos, debido a procesos agudos o crónicos[74,75] y que el hipocampo es una de las estructuras que está fuertemente implicada[76]. La mayor parte de las investigaciones que hay acerca de la epileptogénesis se enfocan en las alteraciones de las neuronas y mecanismos sinápticos. Sin embargo, en años recientes también se ha considerado que el funcionamiento anormal de las células gliales es otro aspecto importante que debe tenerse en cuenta, dado el papel significativo que tienen estas celulas nerviosas en el control de la homeostasia del espacio extracelular[77,78]. En la actualidad se desarrollan diversas investigaciones con el afán de entender, desde el punto de vista de las propiedades intrínsecas neuronales, qué es lo que determina la alteración epileptógena. Peters et al., en el año 2005 en un trabajo con ratones transgénicos que no expresaron las subunidades KCNQ2 encefálicas, ponen en evidencia que la disminución de la actividad de los canales tipo M determina la aparición de crisis convulsivas, hiperactividad, disminución de la poshiperpolarización, y deficiencias cognitivas, todo esto relacionado con una significativa disminución en la amplitud de la I_M[79].

Durante los últimos años se ha planteado la hipótesis que la epilepsia también puede presentarse después de insultos o lesiones adquiridas en el SNC, que provocan alteraciones funcionales en los canales iónicos. Estas *canalopatías* adquiridas se investigan en modelos animales de epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en los que el insulto encefálico es el estado epiléptico (EE)[80-82]. Uno de estos modelos de ELT es provocado por la inyección de una sola dosis del agonista muscarínico pilocarpina,[83,84] en donde el hipocampo es la estructura más estudiada ya que se observan cambios neuronales a corto y largo plazo. Dentro de estos cambios están la expresión temprana de genes (c-Fos, c-Jung), plasticidad de canales iónicos, alteraciones morfológicas como crecimiento de las fibras musgosas, gliosis y neurogénesis como características de la epileptogénesis. En este tipo de epilepsia las crisis se inician en el hipocampo o cerca de el, y frecuentemente se ha observado pérdida neuronal que incluye interneuronas inhibitorias[85]. En estudios realizados en nuestro laboratorio en los que hemos valorado la participación de la inhibición recurrente mediante el índice de máxima inhibición, utilizando la técnica de pulsos pares, en diferentes modelos de alteraciones en la excitabilidad neuronal como son: el *kindling*, la aplicación de sustancias químicas convulsionantes[86] e isquemia cerebral focal transitoria[87], hemos observado una significativa disminución en la inhibición (desinhibición) que condiciona cambios en la excitabilidad neuronal del hipocampo, quizás debido a la lesión de interneuronas gabaérgicas[88]. Otros estudios que se han realizado reportan la alteración en la homeostasia del K^+ en la fase crónica de la ELT inducida por pilocarpina, que puede ser debida al incremento en la actividad de la ATPasa Na^+/K^+[89,90]. Existen distintos trabajos en los que se muestran alteraciones en las propiedades de la membrana y electrofisiología de los astrocitos[77], así como cambios morfológicos en el citoesqueleto y densidad de los astro-citos del hipocampo de rata después de administrar diferentes dosis de pilocarpina [91]. Otro aspecto importante es que la recaptura de K^+ es facilitada por una corriente rectificadora entrante de K^+ sensible a iones de bario (Ba^{2+}) y por estudios que se han llevado a cabo conocemos que la I_M y los canales Kv7.2 y Kv7.3 también son sensibles al bloqueo por Ba^{2+} [26, 89,92,93]. Hay estudios en los que se han valorado los efectos del Ba^{2+} en los cambios inducidos por la estimulación de un tren de estímulos eléctricos en el *alveus*, entre las áreas CA3 y CA1, y los cambios en el registro de los potenciales de campo en las células piramidales de la región CA1 en ratas control y posestado epiléptico (PosEE) inducido por pilocarpina, se reporta que los animales con pilocarpina tuvieron grados variables de sensibilidad al Ba^{2+}, lo que sugiere que puede estar en relación con las variaciones regionales que se presentan debido a la pérdida moderada de neuronas en el área CA1 y a la gliosis regular PosEE por

pilocarpina[94-98]. En estudios realizados en el laboratorio en células piramidales de la región CA1 del hipocampo de ratas en los que hemos estudiado el comportamiento de la I_M en el modelo de ELT por la administración de pilocarpina, hemos observado disminución significativa en la amplitud de la I_M al comparar el grupo control con el grupo PosEE como puede observarse en la figura 2.

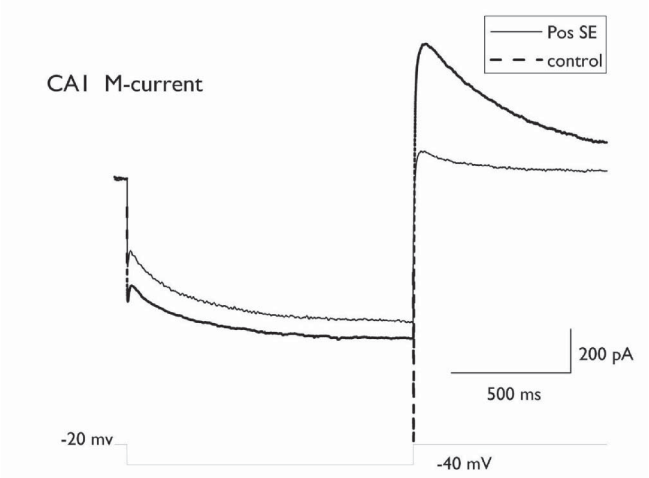

Figura 2. Trazos representativos de la I_M de una neurona piramidal de la región CA1 del hipocampo. Representa la amplitud de la I_M que se determinó por la diferencia del valor de la corriente instantánea registrada al principio y al final del estímulo, utilizando el cambio de -20 a -40 mV. Se observa disminución de la I_M en el grupo PosEE versus el grupo control. En el grupo control se utilizaron ratas de edad y peso similar al grupo Pos EE, que corresponde a los animales a los que se les provocó EE por la administración de una sola dosis de pilocarpina. El registro se obtuvo *in vitro*, bajo la modalidad de fijación de voltaje. Cuando el animal mostraba por lo menos 2 crisis convulsivas al día se sacrificó y se obtuvieron las rebanadas del cerebro. En promedio 5 semanas después del EE. Datos obtenidos en nuestro laboratorio aún no publicados. (PosEE = posestado epiléptico) (EE = estado epiléptico).

CONCLUSIÓN

La actividad epiléptica está asociada con un desbalance de los mecanismos sinápticos excitatorios e inhibitorios y/o con alteraciones en las propiedades intrínsecas de las neuronas, que pueden relacionarse con factores intracelulares, extracelulares o de transmisión sináptica regulada por la interacción dinámica de los astrocitos con las neuronas. Los diversos estudios que se han desarrollado en torno a este problema, muestran varios de los mecanismos celulares que pueden estar participando en la actividad epiléptica. Sin embargo, la conductancia iónica neuronal específica involucrada en la epileptogénesis, todavía está pobremente entendida. En el caso de la I_M se sabe que en condiciones fisiológicas se activa a valores del PM cercanos al umbral del PA manteniendo la polaridad de las células. La actividad sostenida de la I_M, al no inactivarse por voltaje, evita las posdescargas una vez que las neuronas se activan, fenómeno conocido como acomodación. Cuando la I_M se inhibe ocurre el fenómeno opuesto lo cual hace que la neurona dispare en forma repetitiva una vez que se activa, fenómeno conocido como anti-acomodación por inhibición de la I_M. Por lo tanto es posible proponer que en neuronas del hipocampo epiléptico existe un componente alterado en la regulación de la I_M que hace que se encuentre parcialmente inhibida favoreciendo así la hiperexcitabilidad neuronal o epileptogénesis.

AGRADECIMIENTOS

Al ingeniero Ascención Ortíz Espinosa todo su apoyo en el diseño, construcción y mantenimiento del equipo utilizado en el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Hodgkin AL, Huxley AF. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. *J. Physiol* 1952; 116(4):449-72.
2. Neher E, Sakmann B. Voltage-dependence of drug-induced conductance in frog neuromuscular junction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72(6):2140-4.
3. Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 1976; 29; 260(5554):799-802.
4. Neher E, Sakmann B, Steinbach JH. The extracellular patch clamp: a method for resolving currents through individual open channels in biological membranes. *Pflugers Arch* 1978;18;375(2):219-28.
5. Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride, and calcium regulation in skeletal muscle. *Annu Rev Med* 1995;46:431-41.
6. Cooper EC, Jan LY. Ion channel genes and human neurological disease: recent progress, prospects, and challenges. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 27; 96(9):4759-66.
7. Armijo JA, de las Cuevas I, Adín J. Canales iónicos y epilepsia. *Rev Neurol* 2000;30:*Suppl* 1:S25-41.
8. Campos-Castelló J, Canelón de López M, García-Fernández M. Aspectos clínicos de las canalopatías epilépticas. *Rev Neurol* 2000;30 Suppl 1:S42-6.
9. Herranz JL. Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias. *Bol Pediatr* 2002;42:20-30.
10. Rojas CV, Wang JZ, Schwartz LS, Hoffman EP, Powell BR, Brown RH Jr. A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle Na+ channel alpha-subunit in hyperkalaemic periodic paralysis. *Nature* 1991;5;354(6352):387-9.
11. Jentsch TJ. Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nat Rev Neurosci* 2000;1(1):21-30.
12. Rogawski MA. KCNQ2/KCNQ3 K+ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. Trends *Neurosci* 2000; 23(9):393-8.
13. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, *et al.* nternational Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57(4):473-508.
14. Solís H, López-Hernández E, Cortés-Gasca D. La excitabilidad neuronal y los canales de potasio. *Arch Neurocien (Mex)* 2008; 13(3):195-201.
15. Kullmann DM. Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:151-72.
16. Miramontes Cruz R. Regulación del canal de K^+ tipo M por

receptores acoplados a la proteína $G_{q/11}$ y fármacos: Estado actual y perspectivas. (Tesis). Universidad de Colima. 2001 Colima, Col.
17. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;29;336(22):1575-86.
18. International League against Epilepsy (ILAE)/ International Bureau for Epilepsy (IBE)/ World Health Organization (WHO) Global Campaign Against Epilepsy out of the shadows. *Ann Report* 2001.
19. Brown DA, Adams PR. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K+ current in a vertebrate neurone. *Nature* 1980; 14;283(5748):673-6.
20. Halliwell JV, Adams PR. Voltage-clamp analysis of muscarinic excitation in hippocampal neurons. *Brain Res* 1982;28;250(1):71-92.
21. Selyanko AA, Stansfeld CE, Brown DA. Closure of potassium M-channels by muscarinic acetylcholine-receptor stimulants requires a diffusible messenger. *Proc Biol Sci* 1992; 23;250 (1328):119-25.
22. Yue C, Yaari Y. KCNQ/M channels control spike afterdepolarization and burst generation in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2004; 12;24(19):4614-24.
23. Stansfeld CE, Marsh SJ, Gibb AJ, Brown DA. Identification of M-channels in outside-out patches excised from sympathetic ganglion cells. *Neuron* 1993;10(4):639-54.
24. Marrion NV. Selective reduction of one mode of M-channel gating by muscarine in sympathetic neurons. Neuron. 1993 Jul;11(1):77-84.
25. Marrion NV. Control of M-current. *Annu Rev Physiol* 1997;59:483-504.
26. Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, *et al.* KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998; 4;282 (5395):1890-3.
27. Madison DV, Nicoll RA. Control of the repetitive discharge of rat CA 1 pyramidal neurones in vitro. *J Physiol* 1984;354:319-31.
28. Madison DV, Lancaster B, Nicoll RA. Voltage clamp analysis of cholinergic action in the hippocampus. *J Neurosci* 1987;7(3):733-41.
29. Brown BS, Yu SP. Modulation and genetic identification of the M channel. *Prog Biophys Mol Biol* 2000;73(2-4):135-66.
30. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, *et al.* Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; 16;337(6208):647-8.
31. Ryan SG, Wiznitzer M, Hollman C, Torres MC, Szekeresova M, Schneider S. Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1991;29(5):469-73.
32. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P. Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Huma Genet* 1993;53(3):670-5.
33. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, *et al.* A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18(1):25-9.
34. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, *et al.* A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18(1):53-5.
35. Goldberg-Stern H, Kaufmann R, Kivity S, Afawi Z, Heron SE. Novel mutation in KCNQ2 causing benign familial neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2009;41(5):367-70.
36. Selyanko AA, Brown DA. Effects of membrane potential and muscarine on potassium M-channel kinetics in rat sympathetic neurones. *J Physiol* 1993;472:711-24.
37. Selyanko AA, Hadley JK, Brown DA. Properties of single M-type KCNQ2/KCNQ3 potassium channels expressed in mammalian cells. *J Physiol* 2001;1;534(Pt 1):15-24.
38. Zou A, Lin Z, Humble M, Creech CD, Wagoner PK, Krafte D, *et al.* Distribution and functional properties of human KCNH8 (Elk1) potassium channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285(6):C1356-66. Epub 2003 Jul 30.
39. Devaux JJ, Kleopa KA, Cooper EC, Scherer SS. KCNQ2 is a nodal K+ channel. *J Neurosci* 2004;4;24(5):1236-44.
40. Pan Z, Kao T, Horvath Z, Lemos J, Sul JY, Cranstoun SD, *et al.* A common ankyrin-G-based mechanism retains KCNQ and NaV channels at electrically active domains of the axon. *J Neurosci* 2006;8;26(10):2599-613.
41. Chung HJ, Jan YN, Jan LY. Polarized axonal surface expression of neuronal KCNQ channels is mediated by multiple signals in the KCNQ2 and KCNQ3 C-terminal domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;6;103(23):8870-5. Epub 2006 May 30.
42. Lai XH, Zhu WM, Xu G, Yuan GG. Effect of batroxobin on K+ channel activated by Ca2+ in primary culture rat cortex neurons of rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;37(5):687-91.
43. Rasmussen HB, Frokjaer-Jensen C, Jensen CS, Jensen HS, Jorgensen NK, *et al.* Requirement of subunit co-assembly and ankyrin-G for M-channel localization at the axon initial segment. *J Cell Sci* 2007;15;120(Pt 6):953-63. Epub 2007 Feb 20.
44. Bennett V, Lambert S. Physiological roles of axonal ankyrins in survival of premyelinated axons and localization of voltage-gated sodium channels. *J Neurocytol* 1999;28(4-5):303-18.
45. Shah MM, Migliore M, Valencia I, Cooper EC, Brown DA. Functional significance of axonal Kv7 channels in hippocampal pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 3;105(22):7869-74. Epub 2008 May 30.
46. Aiken SP, Lampe BJ, Murphy PA, Brown BS. Reduction of spike frequency adaptation and blockade of M-current in rat CA1 pyramidal neurones by linopirdine (DuP 996), a neurotransmitter release enhancer. *Br J Pharmacol* 1995;115(7):1163-8.
47. Shah MM, Mistry M, Marsh SJ, Brown DA, Delmas P. Molecular correlates of the M-current in cultured rat hippocampal neurons. *J Physiol* 2002;1;544(Pt 1):29-37.
48. Gu N, Vervaeke K, Hu H, Storm JF. Kv7/KCNQ/M and HCN/h, but not KCa2/SK channels, contribute to the somatic medium after-hyperpolarization and excitability control in CA1 hippocampal pyramidal cells. *J Physiol* 2005;1;566(Pt 3):689-715. Epub 2005 May 12.
49. Gu N, Vervaeke K, Storm JF. BK potassium channels facilitate high-frequency firing and cause early spike frequency adaptation in rat CA1 hippocampal pyramidal cells. *J Physiol* 2007; 1;580(Pt.3):859-82. Epub 2007 Feb 15.
50. Lawrence JJ, Saraga F, Churchill JF, Statland JM, Travis KE, Skinner FK, *et al.* Somatodendritic Kv7/KCNQ/M channels control interspike interval in hippocampal interneurons. *J Neurosci* 2006;22;26(47):12325-38.
51. Tzingounis AV, Nicoll RA. Contribution of KCNQ2 and KCNQ3 to the medium and slow afterhyperpolarization currents. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 Dec 16;105(50):19974-9. Epub 2008 Dec 5.
52. Levey AI, Edmundo SM, Heilman CJ, Desmond TJ, Frey KA. Localization of muscarinic m3 receptor protein and M3 receptor binding in rat brain. *Neuroscience* 1994;63(1):207-21.
53. Rouse ST, Hamilton SE, Potter LT, Nathanson NM, Conn PJ. Muscarinic-induced modulation of potassium conductances is unchanged in mouse hippocampal pyramidal cells that lack functional M1 receptors. *Neurosci Lett* 2000;7;278(1-2):61-4.
54. Rundfeldt C, Netzer R. Investigations into the mechanism of action of the new anticonvulsant retigabine. Interaction with GABAergic and glutamatergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. *Arzneimittelforschung* 2000;50(12):1063-70.
55. Tatulian L, Delmas P, Abogadie FC, Brown DA. Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anti-convulsant drug retigabine. *J Neurosci* 2001; 1;21(15):5535-45.
56. Tatulian L, Brown DA. Effect of the KCNQ potassium channel opener retigabine on single KCNQ2/3 channels expressed in CHO cells. *J Physiol* 2003; 15;549(Pt 1):57-63. Epub 2003 Apr 17.
57. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lütjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, *et al.* KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell*

1999;5;96(3):437-46.
58. Cooper EC, Aldape KD, Abosch A, Barbaro NM, Berger MS, Peacock WS, *et al.* Colocalization and coassembly of two human brain M-type potassium channel subunits that are mutated in epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;25;97(9):4914-9.
59. Lerche C, Scherer CR, Seebohm G, Derst C, Wei AD, Busch AE, *et al.* Molecular cloning and functional expression of KCNQ5, a potassium channel subunit that may contribute to neuronal M-current diversity. *J Biol Chem* 2000;21;275(29):22395-400.
60. Schroeder BC, Hechenberger M, Weinreich F, Kubisch C, Jentsch TJ. KCNQ5, a novel potassium channel broadly expressed in brain, mediates M-type currents. *J Biol Chem* 2000;275(31):24089-95.
61. Roche JP, Westenbroek R, Sorom AJ, Hille B, Mackie K, Shapiro MS. Antibodies and a cysteine-modifying reagent show correspondence of M current in neurons to KCNQ2 and KCNQ3 K+ channels. *Br J Pharmacol* 2002;137(8):1173-86.
62. Selyanko AA, Hadley JK, Wood IC, Abogadie FC, Delmas P, Buckley NJ, *et al.* Two types of K(+) channel subunit, Erg1 and KCNQ2/3, contribute to the M-like current in a mammalian neuronal cell. *J Neurosci* 1999;15;19(18):7742-56.
63. Tinel N, Diochot S, Lauritzen I, Barhanin J, Lazdunski M, Borsotto M. M-type KCNQ2-KCNQ3 potassium channels are modulated by the KCNE2 subunit. *FEBS Lett* 2000 Sep 1;480(2-3):137-41.
64. Pan Z, Selyanko AA, Hadley JK, Brown DA, Dixon JE, McKinnon D. Alternative splicing of KCNQ2 potassium channel transcripts contributes to the functional diversity of M-currents. *J Physiol* 2001 Mar 1;531(Pt 2):347-58.
65. Smith JS, Iannotti CA, Dargis P, Christian EP, Aiyar J. Differential expression of kcnq2 splice variants: implications to m current function during neuronal development. *J Neurosci* 2001 Feb 15;21(4):1096-103.
66. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007;Apr 10;68(15):1197-204.
67. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009 Jan;83(1):1-43. Epub 2008 Nov 12.
68. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009 Mar-Apr;61(2):197-216.
69. Wickenden AD, Krajewski JL, London B, Wagoner PK, Wilson WA, Clark S, *et al.* N-(6-chloro-pyridin-3-yl)-3,4-difluoro-benzamide (ICA-27243): a novel, selective KCNQ2/Q3 potassium channel activator. *Mol Pharmacol* 2008;73(3):977-86. Epub 2007 Dec 18.
70. Padilla K, Wickenden AD, Gerlach AC, McCormack K. The KCNQ2/3 selective channel opener ICA-27243 binds to a novel voltage-sensor domain site. *Neurosci Lett* 2009 Nov 13;465(2):138-42. Epub 2009 Sep 3.
71. Qiu C, Zeyda T, Johnson B, Hochgeschwender U, de Lecea L, Tallent MK. Somatostatin receptor subtype 4 couples to the M-current to regulate seizures. *J Neurosci* 2008 Apr 2;28(14):3567-76.
72. Blom SM, Schmitt N, Jensen HS. The acrylamide (S)-2 as a positive and negative modulator of Kv7 channels expressed in Xenopus laevis oocytes. *PloS ONE* 2009 Dec 11;4(12):e8251.
73. Pannasch U, Vargová L, Reingruber J, Ezan P, Holcman D, Giaume C, *et al.* Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 May 2. [Epub ahead of print].
74. Najm I, Ying Z, Janigro D. Mechanisms of epileptogenesis. *Neurol Clin* 2001 May;19(2):237-50.
75. JN Acharya. Recent advances in epileptogenesis. *Current Science* 2002; 82(6): 679-88.
76. Schwartzkroin PA. Role of the hippocampus in epilepsy. *Hippocampus* 1994;4(3):239-42.
77. D'Ambrosio R. The role of glial membrane ion channels in seizures and epileptogenesis. *Pharmacol Ther* 2004;103(2):95-108.
78. Herrera-Peco I, Fernéndez-Millares V, Pastor J, Hernandeo-Requejo V, Sola RG, Alonso-Cerezo C. Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; Nov 16-30; 49(10):541-6.
79. Peters HC, Hu H, Pongs O, Storm JF, Isbrandt D. Conditional transgenic suppression of M channels in mouse brain reveals functions in neuronal excitability, resonance and behavior. *Nat Neurosci* 2005;8(1):51-60. Epub 2004 Dec 19.
80. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; Nov 12;59(9 Suppl 5):S21-6.
81. Teixeira RA, Zanardi VA, Li LM, Santos SL, Cendes F. Epilepsy and destructive brain insults in early life: a topographical classification on the basis of MRI findings. *Seizure* 2004;13(6):383-91.
82. Graef JD, Godwin DW. Intrinsic plasticity in acquired epilepsy: too much of a good thing? *Neuroscientist* 2010;16(5):487-95. Epub 2010 Apr 20.
83. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res* 1983;9(3):315-35.
84. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods* 2008; 30;172 (2):143-57. Epub 2008 Apr 26.
85. Zhang W, Yamawaki R, Wen X, Uhl J, Diaz J, Prince DA, *et al.* Surviving hilar somatostatin interneurons enlarge, sprout axons, and form new synapses with granule cells in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2009; Nov 11;29(45):14247-56.
86. Solís H, Bravo J, Galindo-Morales JA, López E. Participación de la inhibición recurrente en algunos modelos de convulsiones generalizadas. En: Feria VA, Martínez MD, Rubio DF. eds. Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. México: *Ediciones del Instituto Nacional de Neurología* 1997;66-84.
87. López-Hernández E, Parra L, Bravo J, Téllez- Girón RJ, Solís H. Cambios en la excitabilidad neuronal y alteraciones en la densidad neuronal del hipocampo inducidos por isquemia focal. *Arch Neurocien Mex* 1997;2(2):61-6.
88. Solís H, López E, Parra L, Bravo J, Escobar A. Morphological and electrophysiological changes after cerebral ischemia in the rat hippocampus. *Exp Neurol* 1998;151(1):170-1.
89. Walz W. Role of glial cells in the regulation of the brain ion microenvironment. *Prog Neurobiol* 1989;33(4):309-33.
90. Fernandes MJ, Naffah-Mazzacoratti MG, Cavalheiro EA. Na+K+ ATPase activity in the rat hippocampus: a study in the pilocarpine model of epilepsy. *Neurochem Int* 1996;28(5-6):497-500.
91. Estrada FS, Hernández VS, López-Hernández E, Corona-Morales AA, Solís H, *et al*. Glial resilience loss in rat hippocampus is directly linked to epileptogenesis: a temporal morphometric and quantitative analysis in pilocarpine model. *PLoS ONE* 2011; en prensa.
92. Lamas JA, Selyanko AA, Brown DA. Effects of a cognition-enhancer, linopirdine (DuP 996), on M-type potassium currents (IK(M)) and some other voltage- and ligand-gated membrane currents in rat sympathetic neurons. *Eur J Neurosci* 1997;9(3):605-16.
93. Passmore GM, Selyanko AA, Mistry M, Al-Qatari M, Marsh SJ, Matthews EA, *et al*. KCNQ/M currents in sensory neurons: significance for pain therapy. *J Neurosci* 2003;23(18):7227-36.
94. Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH, *et al.* Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1984;25(6):729-40.
95. Mello LE, Cavalheiro EA, Tan AM, Kupfer WR, Pretorius JK, Babb TL, *et al.* Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 1993;34(6):985-95.
96. Lemos T, Cavalheiro EA. Suppression of pilocarpine-induced status epilepticus and the late development of epilepsy in rats. *Exp*

Brain Res 1995;102(3):423-8.
97. Schmidt-Kastner R, Ingvar M. Laminar damage of neurons and astrocytes in neocortex and hippocampus of rat after long-lasting status epilepticus induced by pilocarpine. *Epilepsy Res Suppl* 1996;12:309-16.
98. Gabriel S, Eilers A, Kivi A, Kovacs R, Schulze K, Lehmann TN, *et al.* Effects of barium on stimulus induced changes in extracellular potassium concentration in area CA1 of hippocampal slices from normal and pilocarpine-treated epileptic rats. *Neurosci Lett* 1998; Feb 6;242(1):9-12.