

**Silvana Franceschetti**  
**Istituto Neurologico Carlo Besta**

### **Meccanismi elementari ed espressione clinica delle epilessie.**

Nell'uomo, le epilessie sono conseguenza di un'amplessima serie di malattie neurologiche stabili o progressive, ma possono anche presentarsi isolatamente, come unico segno di disfunzione del sistema nervoso centrale; in tal caso è nota o ipotizzabile una "predisposizione" genetica.

E' ben consolidata la nozione che le epilessie, qualsiasi ne siano le cause primarie, sono attribuibili ad uno sbilancio fra eccitabilità e inibizione neuronale, sbilancio che deriva però da meccanismi molto variabili.

Le informazioni concernenti i meccanismi molecolari all'epilessia scaturiscono principalmente da osservazioni sperimentali su modelli, ma le procedure d'indagine che hanno portato a importanti avanzamenti conoscitivi sono state spesso ispirate da osservazioni compiute su patologie spontanee umane.

I campi d'indagine mirati a stabilire con precisione le relazioni fra meccanismi elementari e patologie umane possono essere così schematizzati:

- Alterazione di proteine di membrana, soprattutto proteine-canale, che regolano il flusso ionico e quindi le condizioni di base di eccitabilità neuronale;
- Alterazioni di microcircuiti locali conseguenti alla perdita di sottotipi neuronali, al rimaneggiamento di subunità recettoriali sinaptiche, a meccanismi di rigenerazione aberrante, oppure a distorsioni della geometria neuronale.
- Alterazioni gliali e del rapporto fra neuroni e glia
- Distorsione delle relazioni complesse "di sistema". Infatti, le attività di tipo epilettico sono certamente generate dalle strutture corticali, ma macrocircuiti che includono sia aree corticali sia strutture sottocorticali possono essere decisivi nell'espressione "clinica" delle epilessie.

Fra le aree di studio che collegano meccanismi elementari con specifiche condizioni patologiche umane, occorre ricordare:

- La stretta relazione fra maturazione fisiologica pre e post-natale a livello cellulare o circuitale ed epilettogenesi età - dipendente:
- La presenza di meccanismi di plasticità elementare che fisiologicamente governano molte funzioni cerebrali, ma in condizioni d'ipereccitabilità possono divenire abnormi o mal-orientati.

Sulle interazioni fra sviluppo cerebrale, meccanismi di plasticità ed epilettogenesi si basano eventi particolarmente severi nell'uomo che includono sia lo sviluppo di crisi farmacoresistenti che alterazioni globali dello sviluppo cognitivo in molti casi di epilessie infantili.