

Behandling av epilepsi

Epilepsi er ikke én sykdom, men utgjør en vesentlig del av så mange forskjellige hjernesykdommer at det er naturlig å snakke om epilepsier. Behandlingen omfatter mange forhold og forutsetter god kunnskap om både epilepsiene og de mange behandlingsoptionene. Riktig diagnose av epilepsitype og eventuelle anfallsutløsende forhold er det beste utgangspunktet for optimal behandling. Det er deretter viktig å vurdere nøye behovet for langvarig medikamentell behandling, med de bivirkninger denne kan medføre. Flere preparater kan være aktuelle når det gjelder effekt, men mulige interaksjoner og bivirkninger kan være avgjørende. Selv med optimal behandling oppnår bare omtrent to tredeler av pasienter med epilepsi full anfallsfrihet med medikamenter. Kirurgisk behandling vil hos utvalgte ha en meget god effekt og bør vurderes hvis det ikke oppnås anfallsfrihet i løpet av to år etter å ha prøvd relevante medikamenter i optimale konsentrasjoner.

I Tidsskriftet nr. 10–13/2003 publiseres en serie artikler om epilepsi. Serien er initiert av Leif Gjerstad, Erik Taubøll og Jahn M. Nesland.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Leif Gjerstad

leif.gjerstad@rikshospitalet.no

Erik Taubøll

Nevrologisk avdeling

Geir Ketil Røste

Nevrokirurgisk avdeling

Rikshospitalet
0027 Oslo

Epilepsiene er sykdommer der det er tendens til tilsynelatende uprovoserte anfall med primært utgangspunkt i hjernen (1). Det er derfor alltid nødvendig å lete etter årsak og vurdere mulighetene for kurativ behandling. Tendensen til anfall lar seg likevel sjelden helt fjerne, selv om man behandler f.eks. en til grunnliggende hjernetumor. Bortsett fra ved noen former for barneepilepsi må de fleste med epilepsi regne med langvarig behandling over mange år.

De mange former for anfall, dernest type epilepsi/epilepsisyndrom avgjør hvilke behandlingsoptioner som foreligger. Noen anfallstyper oppleves som mindre belastende enn andre, men det vil her være individuelle forskjeller. Andre anfallstyper er klart behandlingskrevende fordi de medfører fare for alvorlige skader. Årsaken til epilepsien vil også innvirke på behandlingsoptionene. Det er stor forskjell på å behandle en pasient med en kjent og alvorlig hjernesykdom der epileptiske anfall er ett av mange symptomer og en pasient der det foreligger en idiopatisk epilepsi uten andre symptomer eller funn. Kvinner som ønsker å bli gravide, representerer ofte spesielle utfordringer med hensyn til hva slags behandling som kan gis uten fare for uheldig påvirkning på muligheten til å bli gravid eller risiko for å skade fosteret (2). Barn er stadig i utvikling og må få en behandling som ikke forstyrrer denne (3). Eldre pasienter med epilepsi har ofte også andre sykdommer og får medikamenter som kan påvirke epilepsien eller skape vansker for behandlingen. Ved epilepsi, som ved andre kroniske sykdommer, er det viktig med en bred tilnærming til pasienten og vedkommendes problemer – både når det gjelder selve sykdommen, men også hvordan denne påvirker livssituasjonen som helhet.

Epilepsibehandling omfatter flere forhold:

- Behandling av enkeltanfall.
- Generell rådgivning, spesielt om anfallsutløsende forhold.
- Forebyggende medikamentell behandling.

- Behandling ved status epilepticus (4).
- Kirurgisk behandling.
- Psykologisk/psykiatrisk behandling.
- Psykososiale tiltak.

En spesialist på epilepsibehandling må ha kjennskap til alle disse behandlingsoptioner og foreta en avveining av hvilket eller hvilke behandlingsoptioner som bør settes inn. I denne artikkelen vil vi spesielt ta for oss forebyggende medikamentell behandling og kirurgisk behandling.

Medikamentell behandling

Antiepileptisk behandling er per i dag egentlig en feil betegnelse hvis man tenker på de vanlige preparatene som brukes ved epilepsi. Det er ingen holdepunkter for at de vanlige «antiepileptika» påvirker selve epilepsien som sådan. Antiepileptika hindrer ikke utviklingen av epilepsi når slik medikasjon gis f.eks. etter en hodeskade eller en hjerneoperasjon (5). Dagens «antiepileptika» fjerner eller reduserer risikoen for å få anfall, gjennom å påvirke hjernecellers aktivitet. Selve tendensen til å få anfall blir ikke borte, men redusert. Dette vil likevel for den enkelte pasient oftest, men ikke alltid, være det viktigste.

Nyere studier bekrefter et gammelt inntrykk av at omtrent to tredeler av personer med epilepsi kan oppnå anfallsfrihet ved hjelp av antiepileptika. Etter introduksjon av det først valgte preparatet ble 47 % anfallsfrie, etter skifte til et annet preparat ble ytter-

Fakta

- Det er mange former for epilepsi. Nøyaktig diagnostikk er en forutsetning for riktig behandling
- Godt kjennskap til antiepileptikas effekt og virkningsmekanisme ved forskjellige epilepsityper/anfallstyper er nødvendig
- Det er viktig å kjenne til farmakokinetiske forhold, interaksjoner og bivirkninger for å kunne tilpasse behandlingen den enkelte pasient avhengig av alder og livssituasjon
- Vel 70 % av pasientene får tilfredsstillende anfallskontroll ved medikamentell behandling. Kirurgisk behandling må vurderes hos refraktære pasienter og kan gi gode resultater

ligere 14 % anfallsfrie og etter et tredje preparat eller flere preparater i kombinasjon ble ytterligere 3 % anfallsfrie (6). Dette tyder på at hvis en pasient ikke blir anfallsfri etter å ha forsøkt 2–3 aktuelle preparater for den spesifikke typen av epilepsi, er det liten sannsynlighet for at vedkommende kan oppnå fullstendig anfallskontroll. Det er viktig å merke seg at det ikke synes å være noen forskjell i effekt mellom de forskjellige aktuelle antiepileptika i den gruppen av pasienter som lett oppnår anfallskontroll. Det vil derfor være viktig allerede i utgangspunktet å tenke nøye igjennom hvilket preparat som samlet sett kan være det beste for pasienten.

Kriterier for valg av antiepileptika

Det er nødvendig å ta hensyn til flere forhold når man skal starte behandling med et medikament som pasienten kanskje skal bruke i mange år. Effekten varierer både når det gjelder hvilke anfallstyper som påvirkes, men også når det gjelder evnen til å hindre anfall. Et veldig effektivt medikament er kanskje ikke nødvendig hvis det dreier seg om en epilepsi som er lett å behandle. Dette gjelder spesielt hvis det aktuelle preparatet har/kan ha uheldige bivirkninger. Målet er full anfallsfrihet uten bivirkninger, men dette er ikke alltid mulig å oppnå. I mange tilfeller vil derfor en reduksjon i antall anfall eller færre kraftige anfall være et riktigere mål på effekten av preparatet.

Bivirkninger kan dels være doseavhengige og dels henge sammen med preparatets effekt på hjernecellers funksjon. Sedasjon, svimmelhet, ataksi, nystagmus og kognitive forstyrrelser er ofte knyttet til dosering og lar seg vanligvis lett fjerne når dosen eller opptrappingshastigheten reduseres. Dette siste kan da føre til at man ikke oppnår tilfredsstillende effekt på anfallene, i hvert fall ikke i løpet av kort tid.

Bivirkninger kan også være idiosynkratiske reaksjoner, kroniske bivirkninger og teratogene effekter. Idiosynkratiske reaksjoner forekommer ved de fleste antiepileptika, ofte som utslett av lettere karakter. Alvorlige reaksjoner som Stevens Johnsen syndrom, aplastisk anemi og leversvikt forekommer, men er sjeldne. Kroniske bivirkninger som gingival hyperplasi, hirsutisme, håravfall, Dupuytren kontraktur, vektendring og hormonelle forandringer er velkjente effekter ved enkelte preparater. Vanligere er en lett leukopeni, hyponatremi og påvirkninger av thyreoideafunksjonen.

Kvinner som behandles for epilepsi, har to til tre ganger økt risiko for å få barn med misdannelser. Ifølge forskjellige studier innebærer dette misdannelser hos 4–8 % av disse barna. De fleste av misdannelsene er lette og forekommer ved mange typer antiepileptika. Nevralrørsdefekter synes særlig knyttet til bruk av valproat og trolig også karbamazepin (2).

Farmakokinetiske egenskaper varierer mellom de forskjellige antiepileptika når det

gjelder absorpsjon, distribusjon, omdanning/nedbryting og eliminasjon. Disse forhold innvirker på hvordan preparatene bør gis og hvilke forhold som kan skape problemer når det gjelder innvirkning på annen sykdom eller medikasjon. Det er primært de farmakokinetiske forholdene som gjør det til en utfordring å behandle epilepsipasienter som får flere medikamenter samtidig.

For å kunne velge og også bruke antiepileptika på en rasjonell måte, er det viktig å ha kunnskap om de grunnleggende patofysiologiske forhold ved epileptisk aktivisering av nevroner og hvordan antiepileptika kan påvirke disse.

Patofysiologiske mekanismer ved epileptiske anfall

Det finnes svært mange forskjellige former for epilepsi, med ulike former for patofysiologiske mekanismer. Det er derfor naturlig at forskjellige antiepileptika vil ha ulik effekt på forskjellige epilepsier, avhengig av hvilke patofysiologiske prosesser som er involvert. Mange av epilepsiene har visse fellestrekk når det gjelder anfallens patofysiologi, nemlig en synkronisert overaktivering av nevroner (7). Dette gjelder antakelig særlig de former for epilepsi som har sitt utgangspunkt i en fokal skade eller sykdom og som medfører partielle anfall med eller uten sekundær generalisering.

Den repetitive utladningen av aksjonspotensialer som karakteriserer den epileptiske aktivitet, skyldes økt og forlenget innstrømming av natrium gjennom natriumkanalene. Dette fører til forsterket frigjøring av den eksitatoriske transmitteren glutamat. Økt glutamatfrigjøring vil aktivere postsynaptiske reseptorer, både AMPA-reseptorene, som normalt blir aktivert, men også NMDA-reseptorer, som først blir aktivert når det kommer ekstra sterk påvirkning. Repetitiv aktivisering av inhibitoriske nevroner vil derimot føre til en svekket GABAerg inhibisjon. Dette gir en selvforsterkende prosess, der utviklingen av et sekundært generalisert krampeanfall vil den gjentatte aktiveringen av andre hjerneområder, spesielt substantia nigra, bryte den kontroll som normalt hemmer ukontrollert spredning. Dette utløser en utbredt epileptogen aktivitet – et generalisert krampeanfall.

Patofysiologien for typiske absensanfall er annerledes og mer spesifikk enn for andre anfall. Den rytmiske 3/s spike-and-wave-utladningen som karakteriserer EEG hos disse pasientene, er forårsaket av en sterk kalsiuminnstrømming i talamiske reléceller som etterfølges av en økt inhibitorisk aktivitet i GABA-B-reseptorer (8). Bakgrunnen for denne ustabiliteten er sannsynligvis en endring i påvirkningen fra celler i den retikulære thalamuskjerne.

Patofysiologien ved andre primært generaliserte anfall, som myoklone anfall og atoniske anfall, er mindre kjent, men medikamenter

Ramme 1

Antiepileptika og virkningsmekanismer

- Barbiturater (fenobarbital og primidon) øker GABA-A-inhibisjon ved å forlenge åpningstiden til kloridkanalene
- Bensodiazepiner (clobazam, klona-zepam, nitrazepam) øker inhibisjon ved å øke antall åpninger av kloridkanalene
- Fenytoin, karbamazepin og okskarbazepin blokkerer de spenningsavhengige Na-kanalene
- Etosuksimid hemmer kalsiumstrømmer i talamiske reléceller
- Valproat øker GABA-konsentrasjonen (ved akuttbehandling) og blokkerer Na-kanaler
- Felbamat øker GABA-A-inhibisjon og hemmer NMDA-reseptorer
- Gabapentin har effekt på visse typer kalsiumkanaler
- Lamotrigin blokkerer Na-kanaler og hemmer noen kalsiumkanaler
- Topiramal blokkerer Na-kanaler, øker aktiviteten i GABA-A-reseptorer, hemmer glutamatreseptorer (ikke NMDA) og hemmer enzymet karbonanhydrase
- Tiagabin hemmer reopptaket av GABA fra den synaptiske spalten
- Vigabatrin hemmer GABA-transaminase, som bryter ned GABA
- Zonisamid blokkerer Na-kanaler, hemmer visse typer kalsiumkanaler og hemmer karbonanhydrase
- Levetiracetam – virkningsmekanismen er ikke sikkert klarlagt

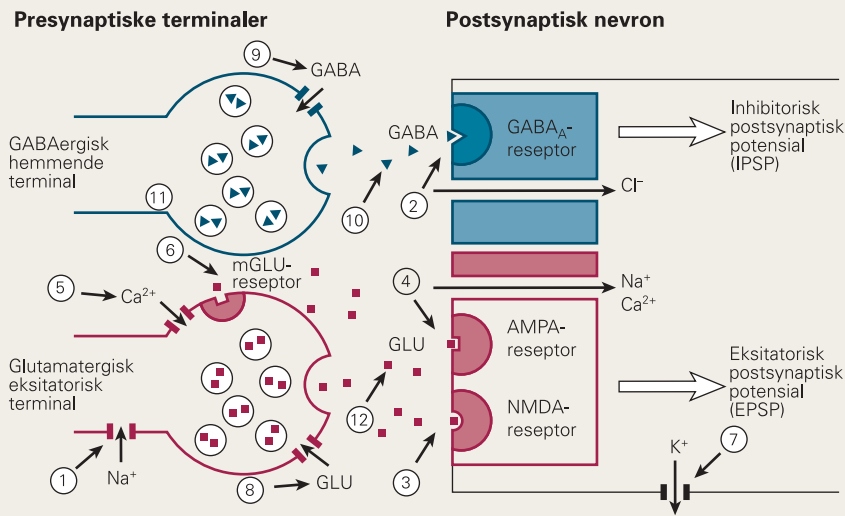
som øker GABA-A-reseptoraktiveringen vil ofte ha en effekt ved disse anfallstypene.

Virkningsmekanismer for antiepileptika
Antiepileptika kan påvirke aktiveringen av nevroner på forskjellige måter (9):

- Inaktivering av Na-kanaler hindrer den repetitive utladningen av aksjonspotensialer.
- Økning av den GABA-A-reseptorutløste inhibisjon.
- Blokkering av postsynaptiske glutamatreseptorer.
- Påvirkning av det ekstra- eller intracellulære miljø, f.eks. via endringer i pH eller konsentrasjonen av spesifikke substanser.

Mange virkningsmekanismer som er beskrevet for enkelte antiepileptika, er studert med unormale høye konsentrasjoner av preparatet eller i modeller som det er vanskelig å

Figur 1



Noen mulige virkningssteder for antiepileptika. 1. Blokkering av spenningsavhengige Na-kanaler hindrer repetitive utladninger og reduserer sekundært frigjøringen av bl.a. glutamat. 2. Påvirkning av GABA-A-reseptorkomplekset fører til økt GABAerg inhibisjon. 3. og 4. Hemming av glutamatreseptorer motvirker overaktivering av nevronet. 5. Hemming av kalsiumkanaler presynaptisk reduserer frigjøringen av glutamat. 6. Aktivering av metabotrope glutamatreseptorer presynaptisk reduserer frigjøringen av glutamat. 7. Stimulering av K-kanaler postsynaptisk motvirker repetitive utladninger ved å øke utadrettet kaliumstrøm. 8. Økt opptak av frigjort glutamat reduserer overaktiveringen av nevronet. 9. Hemmet opptak av GABA øker den inhibitoriske effekten. 10. Hemmet nedbrytning av GABA øker den inhibitoriske effekten. 11. Økt syntese av GABA gir mulighet for mer inhibisjon. 12. Økt nedbrytning av glutamat reduserer overaktiveringen av nevronet (ingen kjente antiepileptika har slik effekt)

vurdere relevansen av. Dette, sammen med at det oppdages nye virkningsmekanismer når man nå også begynner å studere medikamentenes effekt på genekspressjonen, gjør at en oversikt over virkningsmekanismer vil være ufullstendig. Det er likevel nyttig å kjenne til noen kjente hovedmekanismer ved de mest brukte antiepileptika (fig 1, ramme 1).

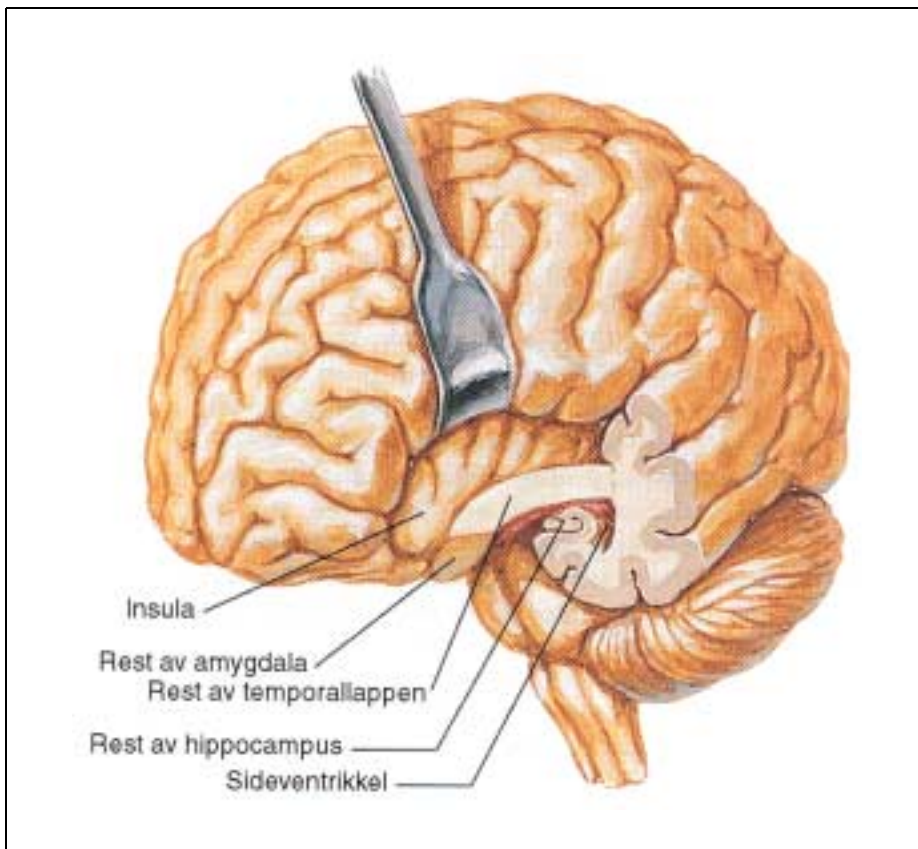
De mange forskjellige preparater (tab 1) og virkningsmekanismer tyder på at det ikke er noe enkelt felles angrepspunkt som kan påvirkes og hindre alle former for epileptiske anfall. Kunnskap om virkningsmekanismer gjør det likevel mulig å kombinere preparater på et mer rasjonelt grunnlag der dette er ønskelig. De to forskjellige virkningsmekanismene for henholdsvis fenytoin og fenobarbital forklarer nok hvorfor denne kombinasjonen i mange år ble benyttet, og med svært godt resultat når det gjelder anfall. Nyere medikamenter har til dels andre virkningsmekanismer, men effekten er ikke vist å være større. Nyten av nyere preparater har først og fremst vært mindre bivirkninger.

Valg av medikament

Før man setter i gang behandling med antiepileptika, skal det alltid overveies om det er nødvendig å starte en langvarig, forebyggende terapi. Ett enkelt anfall hos en person uten kjente risikofaktorer for nye bør ikke alltid medføre oppstart av behandling. Er det spesifikke anfallsutløsende forhold som enkelt kan påvirkes, bør man vurdere om ikke dette bør være det første og kanskje eneste man gjør. Det må også vurderes om et anfall kan skyldes et fysiologisk eller psykologisk ikke-epileptisk anfall (1).

Hvis det har forekommet to uprovserte anfall, er risikoen 70 % for at det vil komme et tredje i løpet av fire år (10). Hvis man kommer til at det bør startes opp med en antiepileptisk medikasjon, er det riktig å informere både pasient og ev. familie godt om risikoen ved anfall og fordeler og ulemper med medikamentell behandling. Det ideelle ville være å kunne velge et medikament som var uten alvorlige bivirkninger og som man visste hadde effekt ved den aktuelle type epilepsi. Det er f.eks. klart at valproat har en god effekt på juvenil myoklon epilepsi med de ulike anfallstyper som forekommer ved denne epilepsitypen. Det er et problem at man ofte bare er opptatt av å diagnostisere anfallstypen uten å finne frem til selve epilepsisykdommen. I de fleste studier av effekten av antiepileptika tar man da også utgangspunkt i anfallstypen og ikke epilepsitypen. Et annet problem er de bivirkninger av valproat som særlig kan være av betydning for unge kvinner, dvs. vektøkning og forstyrrelser av kjønnsormonbalansen. Slike forhold gjør at man mange ganger ikke klarer å få til den optimale tilpasning mellom effekt og bivirkninger når det gjelder behandling.

Ut fra kjennskapet til epilepsitype, ev. anfallstype, patofysiologi, virkningsmekanis-



Figur 2 Temporal lobektomi

mer, bivirkninger og farmakokinetikk vil man sammen med data fra gode kliniske studier kunne anbefale et behandlingsopplegg. I de aller fleste tilfellene vil det da være ett enkelt preparat i monoterapi.

Ved *fokal epilepsi med partielle og eventuelt sekundært generaliserte anfall* anbefales karbamazepin/okskarbazepin og lamotrigin. Fenytoin, valproat og primidon har like god effekt, men gir flere uheldige bivirkninger. Av nyere preparater kan gabapentin, topiramet og levetiracetam brukes. De har antakelig alle like god effekt på lette former for epilepsi. De aktuelle medikamentene skiller seg fra hverandre med hensyn til mulighet for rask opptrapping av dosen, bivirkninger og interaksjoner. Både fenytoin og valproat kan trappes opp raskt, ev. intravenøst (fenytoin i form av fosfenytoin). Levetiracetam og gabapentin kan også trappes opp til vedlikeholdsdose nærmest fra starten, og synes å ha få bivirkninger og interaksjoner. De fleste andre antiepileptika må trappes opp gradvis for å unngå bivirkninger enten fra sentralnervesystemet eller i form av allergiske hudreaksjoner.

Ved *generalisert epilepsi med typiske absenser* kan etosuksimid alene være nok, og det ble mye brukt tidligere. Dette preparatet er trukket tilbake fra markedet i Norge (men ikke Sverige) og må nå rekvireres spesielt. Valproat er nå mest brukt. Ved de generaliserte epilepsiene hvor det er tillegg til absenser også forekommer andre anfall som myoklonier og/eller generaliserte tonisk-kloniske anfall, må det brukes et mer bredspektret preparat, f.eks. valproat, eventuelt en kombinasjonsterapi.

Juvenil myoklon epilepsi og andre epilepsier med myoklonier vil kunne behandles med valproat og/eller klonazepam. Piracetam og nitrazepam kan også være aktuelle preparater. Levetiracetam virker også lovende.

Generaliserte epilepsier med tonisk-kloniske anfall vil ofte respondere godt på valproat eller karbamazepin, men fenytoin og lamotrigin er også aktuelle preparater. Det samme gjelder antakelig levetiracetam og topiramet.

Generaliserte epilepsisyndromer med toniske og/eller atoniske anfall er ofte vanskelig å behandle slik at man oppnår full anfallsfrihet. Lamotrigin er vist å kunne bedre anfallssituasjonen ved Lennox-Gastauts syndrom, men for øvrig brukes ofte kombinasjonsbehandling der benzodiazepiner inngår. Vigabatrin brukes nå pga. bivirkninger fra synsbanene nesten bare ved Wests syndrom, der det har god effekt på de infantile spasmen.

Fenobarbital, som tidligere var et hovedmedikament, er ikke nevnt blant de ovennevnte anbefalte preparater. Dette skyldes den sedative effekt og påvirkningen av kognitive funksjoner. Både ved enkelte epilepsier hos små barn og hos mange voksne vil dette fortsatt være et aktuelt medikament, det har bl.a. den fordel at det kan gis en gang

om dagen. På verdensbasis er dette fortsatt av de viktigste antiepileptika pga. lav pris og god anfallsforebyggende effekt.

Ved kontakt med en ny pasient kan det ofte være vanskelig med sikkerhet å fastslå epilepsitype og også i mange tilfeller anfallstyper, spesielt om det er et primært eller sekundært generalisert anfall. Mange velger da å benytte medikamenter med effekt på flere anfallstyper. Valproat og til dels lamotrigin er bredspektrede med hensyn til effekt på anfallstyper, det samme gjelder levetiracetam og topiramet. Det vil likevel prinsipielt og ofte på lang sikt være bedre å forsøke å finne frem til den aktuelle epilepsitype og behandle denne med det preparat som har den gunstigste bivirkningsprofil. Et spesielt forhold som kan være en vanskelig utfordring er å identifisere de pasientene som får flere anfall pga. antiepileptika. Slik såkalt paradoks effekt kan sees ved bruk av svært mange midler (11). Spesielt gjelder dette en økning i tendensen til absenser ved bruk av preparater som tiagabin og vigabatrin, men også økt forekomst av myokloner anfall ved bruk av fenytoin, karbamazepin og lamotrigin.

Oppfølging og kontroll av medikamentell behandling

Start av antiepileptisk behandling er vanligvis en spesialistoppgave. Oppfølging og kontroll av pasienter med epilepsi kan derimot foregå i samarbeid mellom fastlege og spesialist. Ved en stabil, anfallsfri situasjon vil det være tilstrekkelig med kontroll en til to ganger i året, og en av disse to kontrollene bør være hos spesialist.

Kontrollene bør omfatte kartlegging av effekt, dvs. forekomst av anfall, men også bivirkninger. Ofte må man spørre spesifikt for å få frem opplysningene. I tillegg bør det tas blodprøver for å avsløre bivirkninger på bloddanning, lever, elektrolytter og stoffskifte. Ved allergiske reaksjoner forårsaket av antiepileptika skal preparatet vanligvis seponeres og pasienten raskt henvises til/innlegges i spesialavdeling.

Måling av serumkonsentrasjon(er) av medikamenter gjøres ofte ved kontroller. Det er da viktig å være klar over at de angitte terapeutiske områdene ikke må sees som absolute, og at det er pasienten, ikke blodprøveverdiene, som skal behandles (12). Noen pasienter trenger høye serumkonsentrasjoner for å ha effekt, mens andre kan klare seg med konsentrasjoner under det som er angitt å være antatt terapeutisk nivå. Spesielle problemer kan oppstå hvis pasienten bruker flere medikamenter som innvirker på omsetningen av antiepileptika.

Hvis pasienten ikke blir anfallsfri på første eller andre forsøk med et medikament i monoterapi, er det i mange tilfeller nødvendig å bruke et tilleggspreparat. Det er da en spesialistoppgave å finne frem til den kombinasjon av preparater som har størst mulighet til å gi anfallsfrihet med minimale bivirkninger. Ofte

Tabell 1 Antiepileptika i bruk i Norge – generisk navn og salgsnavn

Generisk navn	Salgsnavn
Klobazam ¹	Frisium
Etosuksimid ¹	Zarondan
Fenytoin	Epinat
Fenobarbital	Fenemal
Felbamat	Taloxa
Gabapentin	Neurontin
Karbamazepin	Tegretol, Trimonil
Klonazepam	Rivotril
Levetiracetam	Keppra
Lamotrigin	Lamictal
Nitrazepam	Mogadon
Okskarbazepin	Trileptal
Piracetam	Nootropil
Primidon	Mysoline
Tiagabin ¹	Gabitril
Topiramet	Topimax
Valproat	Orfiril, Deprakine
Vigabatrin	Sabrillex
Zonisamid ¹	Zonegran

Diazepam, fosfenytoin og pentobarbital er preparater til intravenøs bruk ved serieanfall og status epilepticus

¹ Ikke registrert, kan fås på registreringsfritak

vil dette være en kombinasjon av preparater med forskjellige virkningsmekanismer. Flere av de nyere medikamentene har mindre tendens til interaksjon, f.eks. gabapentin og levetiracetam, og disse kan derfor være hensiktsmessige å benytte som tilleggspreparat.

Barn, kvinner og eldre kan ha spesielle behov for oppfølging. Epilepsi hos barn (3) og hos kvinner (2) er omtalt i egne artikler. Eldres situasjon preges av at det ofte foreligger andre sykdommer og annen medikasjon som kan interferere med epilepsibehandlingen (13). Generelt synes det som om eldre lettere får bivirkninger i form av mental påvirkning og balanse-/gangproblemer. Overdosering kan skje fordi nyre- og leverfunksjonen er redusert. I tillegg kommer at en reduksjon i albuminkonsentrasjonen vil gi økt fri (og effektiv) fraksjon av de medikamentene som særlig bindes til protein. Betydningen av full anfallsfrihet må derfor ofte vurderes i forhold til behovet for å unngå bivirkninger som kan forstyrre den totale livskvalitet. Dette prinsipp gjelder for øvrig ved all epilepsibehandling – ikke minst i behandlingen av psykisk utviklingshemmede. Mange av disse har flere forskjellige anfallstyper, og det kan være hensiktsmessig å benytte preparater med effekt på flere typer, slik som valproat, lamotrigin, zonisamid, topiramet og levetiracetam. Det er her viktig ikke bare å observere effekten på anfall, men også følge med i hvordan den mentale situasjonen påvirkes. Noen preparater vil kunne forsterke tendensen til visse typer anfall.

Det er vanlig å vurdere seponering av medikamentell behandling etter 2–5 års anfallsfrihet, tidligst ved enkelte barneepilep-

sier. Dette må gjøres under kontroll av spesialist. Det er på den annen side enkelte pasienter som ikke oppnår anfallsfrihet etter å ha prøvd flere av de aktuelle medikamenter for den spesielle epilepsitypen. Man bør da alltid vurdere om diagnosen er riktig. Det vil etter dette likevel være ca. 30 % av pasientene som ikke oppnår anfallsfrihet (6). Dessverre har ingen av de nye medikamentene vist seg å ha bedre effekt for denne gruppen pasienter, og en viss anfallsreduksjon er ikke alltid tilfredsstillende nok. Da bør det vurderes om pasienten egner seg for kirurgisk behandling.

Kirurgisk behandling

Epileptiske anfall er et symptom ved en rekke nevrokirurgiske tilstander, som for eksempel hjernesvulster og karmisdannelser. Epilepsikirurgi er begrenset til de tilfeller hvor epilepsien alene er operasjonsindikasjonen. Kirurgiske inngrep kan utføres hos kun et meget beskjedent antall, men betydningen av en operasjon kan for den enkelte være meget stor. Operasjonsteknikkene er svært varierte. Hyppigst er operativ fjerning av det epileptiske fokus, men forskjellige teknikker for isolering av dette og stimulering av hjernen benyttes.

Kirurgisk behandling bør vurderes hos alle som ikke blir anfallsfrie etter å ha søkt minst to relevante medikamenter i optimale terapeutiske nivåer og i kombinasjon. Pasienten bør selv erklære anfallssituasjonen som intolerabel, men dette er individuelt forskjellig. Noen pasienter har ikke glede av medikamenter på grunn av uakseptable bivirkninger. Hvis det foreligger morfologiske forandringer ved cerebral MR, bør pasienten henvises tidligere. Pasienter med fokal anfallsstart og stereotype anfall vil oftere være kandidater for kirurgi enn pasienter med primært generalisert epilepsi.

Det er nødvendig med en presis lokalisasjon av det epileptiske området ut fra kliniske, nevrofysiologiske, MR-baserte, nevropsykologiske og andre mer spesialiserte undersøkelser. Video-EEG-registrering av anfall er nødvendig. Cerebral MR med sekvenser som gir optimale betingelser for fremstilling av intracerebrale lesjoner, særlig i temporallappene, tillegges økende betydning i den operative indikationsvurdering. Nevropsykologiske tester kan identifisere sannsynlige epileptiske fokuser ut fra

spesifikk funksjonssvikt. Etter at det epileptiske fokus er lokalisert, kan faren for funksjonstap ved reseksjon av dette området avklares gjennom en Wada-test, hvor det aktuelle området kateteriseres angiografisk og kortvarig anesteseres.

Den vanligste og mest effektive form for epilepsikirurgi er temporal reseksjon, der fremre og mediale deler av temporallappen fjernes (fig 2). I en randomisert og kontrollert studie ble 40 pasienter med refraktær temporallappsepilepsi behandlet med reseksjon, 40 ble behandlet medikamentelt (14). Etter ett år var 58 % av pasientene i den opererte gruppen anfallsfrie (med fortsatt medikasjon), mot bare 8 % i gruppen som kun hadde fått antiepileptika. Disse operasjonsresultatene er representative for det samlede antall operasjoner, men undergrupper av pasienter kan i dag opereres med opptil 90 % sjanse for postoperativ anfallsfrihet.

Ved reseksjoner utenfor temporallappene er resultatene generelt svakere. I de tilfeller hvor det på MR foreligger en klar morfologisk forandring og det gjennomføres anfallsregistreringer med EEG-elektroder implantert direkte på hjernens overflate, kan anfallsfrihet oppnås hos 50–80 %. Best resultater oppnås i tilfeller med lesjoner i frontal- eller oksipitalpolene.

I tilfeller med dramatiske fall under anfall (drop-attacks) kan spredning av det epileptiske utbruddet fra den ene til den andre hjernehemisfære hemmes ved overskjæring av deler av corpus callosum (kallosotomi). Forekomsten av alvorlige fall kan på denne måten reduseres hos minst to tredeler av de opererte. Dersom det epileptiske fokus er lokalisert til et område av hjernen som ikke kan resseseres, kan det utføres subpiale transeksjoner, hvor spredningen av den epileptiske aktivitet kan hemmes samtidig som funksjonen i berørt hjernebark kan bevares. Deafferentering (hemisfærotomi) av den ene av hjernehalvdelen kan gjøres i tilfeller hvor den ene hemisfæren er funksjonelt betydningløs grunnet medfødte misdannelser, intrauterine vaskulære katastrofer etc., samtidig som en ødeleggende epileptisk aktivitet er begrenset til denne hjernehalvdelen.

Risikoen ved epilepsikirurgi er potensielt stor, men i dag meget beskjeden (under 1 % alvorlige komplikasjoner). Synsfelttap er påregnelig ved større temporallappreseksjoner, og ordfinningsvansker og redusert

evne til lagring av hukommelsesinntrykk kan finne sted ved operasjon i dominant hemisfære. Psykiatriske symptomer, inkludert psykose, forekommer hos enkelte. Hos pasienter med god postoperativ kontroll av sin epilepsi vil disse forhold oftest oppveies av en samlet bedring av den totale livssituasjon. Alle epilepsikirurgiske pasienter i Norge følges med omfattende kontroller de første to årene etter operasjonen.

Pasienter som ikke er aktuelle for reseksjon av et epileptisk fokus eller kirurgisk isolering av dette, kan behandles med vagusnervestimulering (15). Elektroder kan legges rundt vagusnerven på halsen og kobles til en pacemaker. Behandlingen kan bidra til anfallsreduksjon og mildere anfallsutforming. Det foreligger ingen sikker metode for å identifisere pasienter med antatt best effekt, selv om resultatene synes å være bedre hos barn.

Litteratur

- Gjerstad L, Taubøll E. Hva er epilepsi? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1359–61.
- Taubøll E, Gjerstad L, Henriksen T, Husby H. Svangerskap og fødsel hos kvinner med epilepsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1695–7.
- Eriksson A-S, Nakken KO. Epileptiske syndromer hos barn. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1362–4.
- Engelsen BA, Karlens B, Telstad W. Status epilepticus. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1533–5.
- Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. Epilepsia 2001; 42: 515–24.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314–9.
- McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. Nature 1999; 399 (6738 suppl): A15–22.
- Huguenard JR, Prince DA. Clonazepam suppresses GABA-B mediated inhibition in thalamic relay neurons through effects in nucleus reticularis. J Neurophysiol 1994; 71: 2576–81.
- Sills GJ, Brodie MJ. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. Epileptic Disord 2001; 3: 165–72.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med 1998; 12: 429–34.
- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev 2000; 22: 75–80.
- Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. Epilepsy Res 2002; 52: 25–33.
- Leppik IE, Birnbaum A. Epilepsy in the elderly. Semin Neurol 2002; 22: 309–20.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 2001; 345: 311–8.
- Nakken KO, Henriksen O, Roste GK, Lossius R. Vagal nerve stimulation – The Norwegian experience. Seizure 2003; 12: 37–41.