

Gliacellenes rolle ved epilepsi

BAKGRUNN Hjerneforskningen i det forrige århundret var i hovedsak rettet mot nevroner, og man antok at rollen til glia var begrenset til reparasjon, tilførsel av næringsstoffer og fremfor alt fyllsubstans mellom nevronene. I de senere årene har man forstått hvor viktig gliaceller er for normal hjernefunksjon. I denne artikkelen oppsummeres kunnskap om gliaceller som har betydning for epilepsi.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Artikkelen bygger på litteratursøk i PubMed samt forfatterens kliniske og forskningsmessige erfaring.

RESULTATER Astrocytter er den største undergruppen av gliaceller og har, i likhet med nevroner, et mangfold av membrantransportører, ionekanaler og reseptorer. Blant de viktigste oppgavene til astrocyttene er optak og omfordeling av ioner og vann, metabolisme av glutamat og kommunikasjon med nerveceller. Forstyrrelser i samtlig av disse funksjonene er blitt assosiert med epilepsi.

FORTOLKNING Epilepsi er tidligere blitt oppfattet som utelukkende en funksjonsforstyrrelse i nevronene og spesielt i deres kontaktsteder, synapsene. Virkningsmekanismene til dagens antiepileptika er derfor primært rettet mot kanaler og reseptorer i nevronene. Den nye kunnskapen om gliacellenes rolle kan øke vår forståelse for hvordan epilepsi oppstår og kan lede til nye behandlingsstrategier.

Epilepsi er kanskje den mest komplekse funksjonsforstyrrelsen i hjernen. Til tross for økende kunnskap om tilstanden og et mangfold av tilgjengelige medikamenter, opplever en tredel av pasienter gjentatte og invalidiserende anfall (1). Per i dag er nær alle antiepileptika rettet mot *nevroner*, i hovedsak mot kanaler og reseptorer i cellemembranen. Ny kunnskap om gliaceller (fra gresk *glaios*; klebrig substans) har imidlertid ført til økt forståelse av epilepsi og åpnet døren for helt nye behandlingsstrategier.

Formålet med denne artikkelen er å oppsummere tilgjengelig kunnskap om gliaceller og skissere potensielle angrepspunkter for fremtidig epilepsibehandling.

Kunnskapsgrunlaget

Denne oversiktsartikkelen er basert på egen forskning og på søk i databasen PubMed med søkeordene «epilepsy AND astrocyte» frem til utgang av 2012 (1 089 treff). Kun engelskspråklige artikler ble inkludert. De mest relevante originalartiklene og oversiktsartiklene ble valgt ut skjønnsmessig på bakgrunn av kjennskap til det internasjonale fagmiljøet og på bakgrunn av kjennskap til de mest relevante tidsskriftene innen emnet.

Forstyrrelser i astrocyttens funksjon

Ny forskning har vist at den største undergruppen av gliaceller, astrocytter, i likhet med nevroner har et mangfold av membranproteiner og kanaler i cellemembraner. Det finnes nå en rekke holdepunkter for at astrocytter er i stand til å «overvåke» aktiviteten i synapsene, omkode og integrere synaptisk

informasjon og frigjøre signalmolekyler som påvirker nevronenes aktivitet. I de følgende avsnitt beskrives de viktigste egenkapene til astrocyttene samt hvordan forstyrrelser i disse kan bidra til eller forårsake epilepsi.

Vann- og kaliumlikevekt

Det finnes to viktige kanalproteiner i astrocyttmembranen som er ansvarlig for å opprettholde vann- og kaliumbalansen i hjernen: kaliumkanalen Kir4.1 og vannkanalen aquaporin-4 (AQP4) (fig 1a).

Kaliumkanalen Kir4.1

Kalium blir frisatt fra nevroner til enhver tid i hjernen, blant annet i forbindelse med impulsoverføringen i synapsene. Dette medfører en konsentrasjonsøkning av kalium i ekstracellulærrummet rundt synapsene. Det er viktig at kalium raskt og effektivt blir fjernet fra områder med høy konsentrasjon, da det ville kunne depolarisere nærliggende nevroner og dermed gi opphav til epileptiske anfall. Kaliumopptak blir ivaretatt av blant annet Na-K-pumpen og forskjellige K-transportere. Astrocytter bidrar til kaliumopptak via disse, men den kanskje viktigste kanalen for kaliumopptak er Kir4.1 (kalium inwardly rectifying) (fig 2). En rekke studier har bekræftet at forstyrrelser av funksjonen i Kir4.1 øker tilbøyeligheten for epileptiske anfall. Fenotypen av Kir4.1-knockoutmus som ikke uttrykker Kir4.1, er preget av en alvorlig epilepsi som ofte allerede etter noen få ukers levetid fører til døden (2). Hos pasienter med epilepsiformen mesial temporallappsepilepsi med hippokampal sklerose (MTLE-HS) har

Kjell Heuser


kjell.heuser@ous-hf.no
Neurologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet


Karolina Szokol

Neurologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og
Instituttgruppe for klinisk medisin
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Erik Taubøll

Neurologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

 Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no

 [Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

> Se lederartikkel side 6

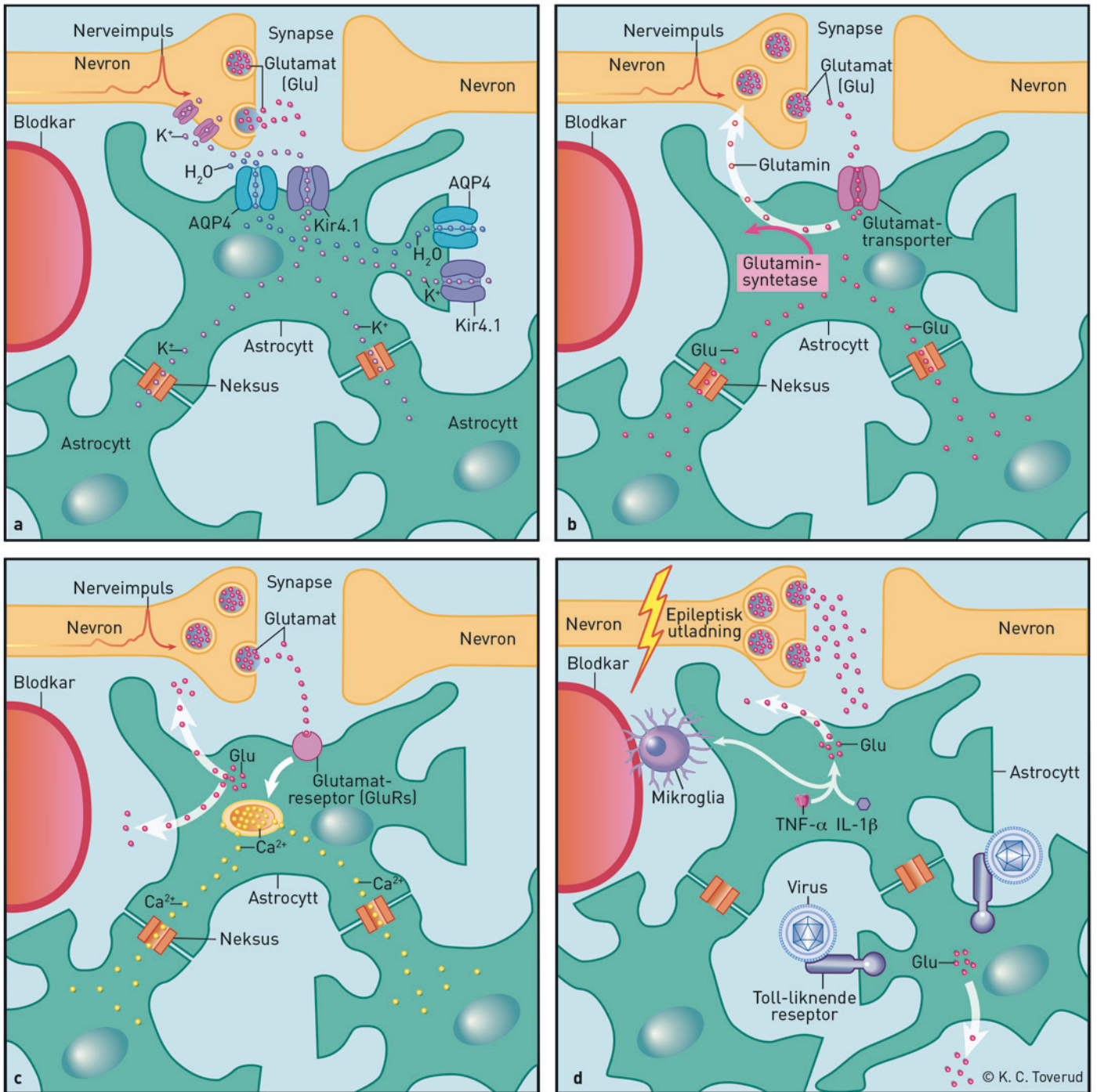
HOVEDBUDSKAP

Gliaceller er den største cellegruppen i hjernen og utgjør om lag halvparten av hjernens volum

Samspeillet mellom gliaceller og nevroner er avgjørende for normal hjernefunksjon

Forstyrrelser i gliacellenes funksjon kan bidra til eller være direkte årsak til epilepsi

Ny kunnskap om gliacellenes rolle i hjernen kan åpne for nye behandlingsstrategier for epilepsi



Figur 1 Astrocyttfunksjoner med betydning for epilepsi. a) Kalium- og vannlikevekt. Kalium blir frisatt ved synaptisk impulsoverføring og tatt opp av astrocytter via kaliumkanalen Kir4.1. Dette antas å skje sammen med vann via vannkanalen AQP4. Kalium kan omfordeles videre til naboastrocytter via kommunikasjonskanaler og kan frisettes til det perivaskulære ekstracellulærommet via kanaler i astrocyttendeføttene. b) Opptak og metabolismering av glutamat. Glutamat frisatt ved synaptisk aktivitet blir tatt opp via glutamatreseptorer lokalisert i astrocyttmembranen. I astrocyttene blir glutamat omdannet til glutamin ved hjelp av enzymet glutaminsyntetase før gjenopptak i den presynaptiske terminalen. I likhet med kalium og andre ioner kan også glutamat omfordeles via kommunikasjonskanaler. c) Gliotransmisjon og kalsiumsignaler. Frisetting av Ca²⁺ fra intracellulære lagringssteder induseres ved aktivering av glutamatreseptorer (GluR) som befinner seg i astrocyttmembranen. Økning av den intracellulære Ca²⁺-konsentrasjonen antas å kunne utløse transmitterutskilling (glutamat (Glu)) fra astrocyttene (gliotransmisjon). d) Immunrespons. Astrocytter er involvert i en rekke immunologiske prosesser ved epilepsi. Fremstilt er frisetting av cytokinene IL-1β og TNF-α fra astrocyttene som inflammatorisk respons på epileptiske utladninger i nevroner. IL-1β og TNF-α fører til frisetting av glutamat og til migrasjon av mikroglia, som igjen bidrar til inflammasjon. Astrocytter er i besittelse av toll-liknende reseptorer som kan aktiveres av mikrober. Dette vil kunne føre til utskilling av glutamat

man funnet mangel på Kir4.1 og manglende evne til kaliumopptak i hippocampus (3–6). I tillegg er det beskrevet genmutasjoner i genet til Kir4.1 i noen familier med et spesielt syndrom, kalt EAST-syndrom, der epilepsi er et av hovedsymptomene (7, 8).

Det finnes altså en rekke holdepunkter for at forstyrret funksjon av Kir4.1 kan være med på å utløse epilepsi.

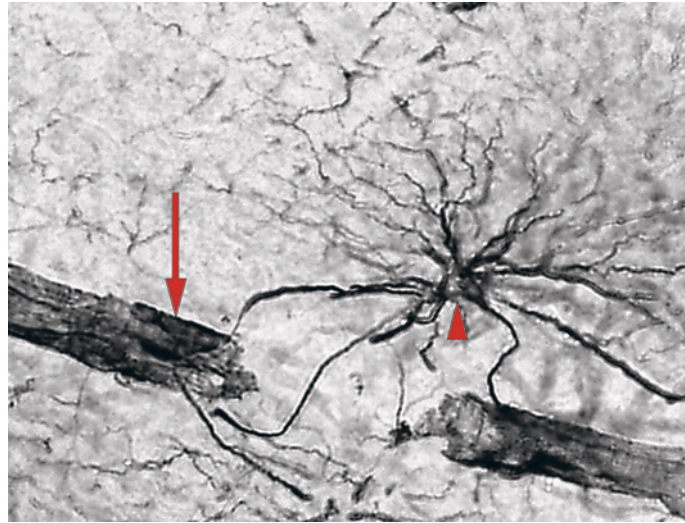
Vannkanalen AQP4

En rekke studier tyder på at Kir4.1 er samlokalisert med den viktigste vannkanalen i hjernen, AQP4 (9, 10). Begge kanaler forekommer i spesielt høy konsentrasjon i de såkalte endeføttene til astrocyttene rundt hjernens blodårer og langs grenseflaten mellom hjernevev og hjernens væskerom (11, 12). At kanalene er samlokalisert i astrocyttene, støtter teorien om at kaliumopptak er knyttet til vannopptak, dvs. at kanalene er funksjonelt koblet (13).

Flere studier har assosiert funksjonsforstyrrelser av AQP4 med epilepsi. Mus som mangler genekspresjonen av AQP4 (AQP4 «knockout»), lider ikke av epilepsi, men har mer langvarige epileptiske anfall ved eksperimentell elektrostimulering av hjernebarken enn ikke-genmodifiserte mus (14). Mus som mangler forankringsmolekylet til AQP4 i cellemembranen, alfa-syntrophin, viser manglende evne til å ta opp kalium fra ekstracellulærrommet (15). MR av hjernen hos pasienter med MTLE-HS viser ofte en økt vannmengde i den sklerotiske hippocampus som kan tyde på en lokalisert forstyrrelse av vannbalansen (16). Elektronmikroskopstudier har vist en redusert mengde AQP4 rundt blodkar hos pasienter med denne epilepsiformen (17).

Nettverk av kommunikasjonskanaler

I motsetning til nerveceller er astrocytter koblet sammen i nettverk via kommunikasjonskanaler (gap junctions) (fig 1) (18). Disse er strukturer som skaper direkte forbindelser mellom cytoplasma til celler av samme type, noe som gjør at ulike molekyler og ioner kan passere direkte fra celle til celle. En rekke ioner, aminosyrer og andre substrater, blant annet K^+ , glutamat, adenosintrifosfat (ATP), Ca^{2+} og inositoltrifosfat (IP3) kan passere via disse kanalene fra astrocytt til astrocytt (19). For eksempel kan kalium på denne måten raskt omfordes fra et miljø med høy til lav konsentrasjon. Også Ca^{2+} , som er et viktig substrat for intracellulær signalformidling, kan via kommunikasjonskanaler raskt omfordes og bidra til «informasjonsflyt» fra astrocytt til astrocytt. Dette prinsippet, som blir betegnet som Ca^{2+} -signalering, utdypes i et senere avsnitt. Kobling mellom astrocytter muliggjør en



Figur 2 Astrocytt med utløpere mot hjerneparenkym og blodkar. Immunhistokjemisk merking av kaliumkanalen Kir4.1 i human hippocampus. Astrocytt med utløpere (pilhode) og endeføtter som kler overflaten til et blodkar (pil)

rask omfordeling av overskudd av transmittorer og ioner. Ny forskning tyder på at forstyrrelser i koblinger mellom astrocytter kan spille en rolle ved epilepsi (20).

Glutamatmetabolismen

Aminosyren glutamat er den mest utbredte eksitatoriske neurotransmitteren i nervesystemet. På grunn av den sterke eksitatoriske – og i høye konsentrasjoner cytotoxiske – effekten, er det viktig at glutamat etter frisetting i den synaptiske spalten raskt blir inaktivert. Glutamat i høy konsentrasjon ville kunne føre til økt eksitasjon av nevroner og dermed til epilepsi (21). Det er astrocyttene som er ansvarlig for opptak og omdanning av glutamat som frigjøres ved synaptisk aktivitet (fig 1b). Dette skjer via glutamattransportører som befinner seg i astrocyttmembranen. Etter opptak i astrocyttene blir glutamat omdannet til glutamin ved hjelp av enzymet glutaminsyntetase. Forstyrrelser i astrocyttmediert glutamatmetabolisme er blitt satt i sammenheng med epilepsi. Det ble blant annet funnet mangel på glutaminsyntetase i den epileptogene sklerotiske hippocampus hos pasienter med MTLE-HS (22).

Glutamat tas best opp av astrocytter ved et membranpotensial nær likevektspotensialet til kalium (23, 24). Således kan en forstyrret funksjon av Kir4.1 (anført i avsnitt over) føre til suboptimalt glutamatopptak og øke tilbøyeligheten til epileptiske anfall.

Gliotransmisjon og kalsiumsignalering

Gliotransmisjon er et relativt nytt og fortsatt noe omdiskutert begrep som betegner astrocyttens evne til å frigjøre kjemiske trans-

mittersubstanser (fig 1c). Det nye med dette er at ikke bare nevroner kan sende signaler til hverandre og til astrocytter, men at også astrocytter kan sende kjemiske signaler til nevroner ved å skille ut transmittersubstanser. En viktig studie i denne sammenheng ble publisert i 1994 i *Nature* (25). Forfatterne studerte astrocytter i cellekultur og påviste at disse kunne frigjøre glutamat, en egenskap som inntil da var antatt å være forbeholdt nevronene. Siden har denne studien blitt etterfulgt av en rekke publikasjoner om astrocyttens samspill med nevroner (26, 27). Man antar at glutamatfrisetting fra astrocytter skjer via økning av den intracellulære konsentrasjonen av kalsium (28, 29). Flere studier, deriblant våre egne upubliserte data, viser at elektrisk stimulering av nevroner fører til kalsiumfrisetting i et nettverk av astrocytter. Funksjonen til disse kalsiumsignalene er dog fortsatt uklare. I dyremodeller på temporallappsepilepsi ble det funnet en økt ekspresjon av glutamatreseptorer i astrocyttmembranen (30, 31). En økt stimulering av astrocyttene via disse reseptorene kan tenkes å føre til økt frisetting av glutamat fra astrocyttene. Det igjen kan føre til eksitasjon av nevroner og gi epilepsi.

Immunrespons og inflammasjon

Det er kjent at epileptiske anfall er assosiert med en rekke immunologiske prosesser og inflammasjon i hjernen (32). Astrocytter bidrar til disse prosessene i stor grad ved å produsere inflammatoriske substanser som kjemokiner og cytokiner, fremfor alt interleukin-1-beta (IL-1 β) og tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α), og frigjør disse i forbindelse med epileptiske anfall (fig 1d) (32, 33). Dessuten kan inflammasjon føre til end-

ringer i genekspresjon av forskjellige membranproteiner (kanaler, transportører og reseptorer) i astrocytter (33). Endringer i antall eller konformasjon av disse igjen kan forsterke epileptiske anfall via mekanismer anført i avsnittene over.

Det er kjent at infeksjoner i hjernen, spesielt bakterielle hjerneabscesser og virusinfeksjoner, ofte er assosiert med feberkramper i barndommen eller epileptiske anfall. Også her er det antakelig den inflammatoriske prosessen i seg selv fremfor selve agens som øker tilbøyeligheten til epileptiske anfall (33).

Astrocytter uttrykker såkalte toll-liknende reseptorer (toll like receptors, TLR) som gjenkjenner og reagerer på mikrober (34, 35). Aktivisering av disse reseptorene kan føre til stimulering av transkripsjonsfaktoren NF κ B (nuclear factor «kappa-light-chain-enhancer» of activated B-cells), som igjen kan øke frigjøringen av glutamat fra astrocyttene (36).

Komplekse feberkramper hos barn predisponerer for utvikling av temporallappsepilepsi, og feberkramper er assosiert med økte IL-1 β -nivåer i sentralnervesystemet og serum (37). IL-1 β øker eksitabiliteten ved å forsterke glutamatreseptorfunksjon og ved å hemme GABA-erg impulsoverføring (32). In vitro-forsøk har vist at IL-1 β og TNF- α kan virke på astrocyttreseptorer ved å hemme opptak og øke utskilling av glutamat (38). IL-1 β og TNF- α som blir frisatt fra aktiverte mikroglia-celler ved for eksempel status epilepticus, forstyrrer kommunikasjonen mellom astrocyttene via nedregulering av kommunikasjonskanalproteiner (39).

Astrocytter er altså involvert i en rekke inflammatoriske prosesser som kan bidra til eller utløse epileptiske anfall.

Konklusjon

Inntil nylig er epilepsi blitt oppfattet som en tilstand nærmest utelukkende knyttet til nevroner. Først de senere årene har man funnet at epilepsi også er assosiert med funksjonsforstyrrelser i gliaceller, først og fremst i astrocytter. Astrocytter er essensielle for opprettholdelse av hjernens vann- og ione-likevekt. Astrocytter interagerer tett med nevronene og modulerer synaptisk impuls-overføring via signalering tilbake til nevronene. I tillegg er astrocytter involvert i inflammatoriske prosesser og bidrar til immunrespons. Dessuten har astrocytter viktige homøostatiske funksjoner som for eksempel opptak og omdanning av den eksitatoriske nevrotransmitteren glutamat. En rekke studier, inkludert dyremodeller og studier på humant hjernevev, har vist patologisk endret astrocyttfunksjon ved epilepsi. Dermed er det meget sannsynlig at sykdomsprosesser i astrocytter bidrar til eller

sågar er direkte årsak til epilepsi. Vår kunnskap om astrocyttenes funksjon og om samspillet mellom astrocytter og nevroner i hjernen er fortsatt begrenset. Forskning innen dette feltet kan imidlertid raskt få stor klinisk betydning, idet den vil kunne åpne for helt nye behandlingsstrategier for epilepsi.

Vi takker Erlend Nagelhus ved Institutt for medisinske basalfag og Norsk senter for molekylærmedisin, Universitetet i Oslo, for råd og gjennomlesing av manuskriptet.

Kjell Heuser (f. 1972)

er spesialist i nevrologi, overlege og postdoktor. Han leder prosjektgruppen som jobber med translasjonsforskning innen nevrovitenskap, med hovedfokus på epilepsi og glia. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Karolina Szokol (f. 1977)

er MSc., ph.d og forsker. Hun jobber med prosjekter knyttet til epilepsi og fysiologi av gliaceller i hjernen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Erik Taubøll (f. 1957)

er spesialist i nevrologi, professor og seksjons-overlege. Han leder epilepsiforskningsgruppen ved Nevrologisk avdeling. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forelesningshonorar fra GSK.

Litteratur

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
2. Djukic B, Casper KB, Philpot BD et al. Conditional knock-out of Kir4.1 leads to glial membrane depolarization, inhibition of potassium and glutamate uptake, and enhanced short-term synaptic potentiation. *J Neurosci* 2007; 27: 11354–65.
3. Heuser K, Eid T, Lauritzen F et al. Loss of perivascular Kir4.1 potassium channels in the sclerotic hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71: 814–25.
4. Sontheimer H. Voltage-dependent ion channels in glial cells. *Glia* 1994; 11: 156–72.
5. Bordey A, Sontheimer H. Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res* 1998; 32: 286–303.
6. Hinterkeuser S, Schröder W, Hager G et al. Astrocytes in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy display changes in potassium conductances. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2087–96.
7. Bockenbauer D, Feather S, Stanesco HC et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009; 360: 1960–70.
8. Scholl UI, Choi M, Liu T et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 5842–7.
9. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M et al. Specialized membrane domains for water

transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997; 17: 171–80.

10. Higashi K, Fujita A, Inanobe A et al. An inwardly rectifying K(+) channel, Kir4.1, expressed in astrocytes surrounds synapses and blood vessels in brain. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C922–31.
11. Nagelhus EA, Horio Y, Inanobe A et al. Immunogold evidence suggests that coupling of K+ siphoning and water transport in rat retinal Müller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains. *Glia* 1999; 26: 47–54.
12. Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 991–1001.
13. Nagelhus EA, Mathiisen TM, Ottersen OP. Aquaporin-4 in the central nervous system: cellular and subcellular distribution and coexpression with KIR4.1. *Neuroscience* 2004; 129: 905–13.
14. Binder DK, Yao X, Zador Z et al. Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Glia* 2006; 53: 631–6.
15. Amiry-Moghaddam M, Williamson A, Palomba M et al. Delayed K+ clearance associated with aquaporin-4 mislocalization: phenotypic defects in brains of alpha-syntrophin-null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13615–20.
16. Hugg JW, Butterworth EJ, Kuzniecky RI. Diffusion mapping applied to mesial temporal lobe epilepsy: preliminary observations. *Neurology* 1999; 53: 173–6.
17. Eid T, Lee TS, Thomas MJ et al. Loss of perivascular aquaporin 4 may underlie deficient water and K+ homeostasis in the human epileptogenic hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 1193–8.
18. Theis M, Söhl G, Eiberger J et al. Emerging complexities in identity and function of glial connexins. *Trends Neurosci* 2005; 28: 188–95.
19. Theis M, Giaume C. Connexin-based intercellular communication and astrocyte heterogeneity. *Brain Res* 2012; 1487: 88–98.
20. Bedner P, Steinhäuser C. Altered Kir and gap junction channels in temporal lobe epilepsy. *Neurochem Int* 2013; 63: 682–7.
21. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 1–105.
22. Eid T, Thomas MJ, Spencer DD et al. Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet* 2004; 363: 28–37.
23. Kucheryavykh YV, Kucheryavykh LY, Nichols CG et al. Downregulation of Kir4.1 inward rectifying potassium channel subunits by RNAi impairs potassium transfer and glutamate uptake by cultured cortical astrocytes. *Glia* 2007; 55: 274–81.
24. Steinhäuser C, Seifert G, Bedner P. Astrocyte dysfunction in temporal lobe epilepsy: K+ channels and gap junction coupling. *Glia* 2012; 60: 1192–202.
25. Parpura V, Basarsky TA, Liu F et al. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature* 1994; 369: 744–7.
26. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 626–40.
27. Haydon PG. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 185–93.
28. Charles AC, Merrill JE, Dirksen ER et al. Intercellular signaling in glial cells: calcium waves and oscillations in response to mechanical stimulation and glutamate. *Neuron* 1991; 6: 983–92.
29. Wang X, Lou N, Xu Q et al. Astrocytic Ca²⁺ signaling evoked by sensory stimulation in vivo. *Nat Neurosci* 2006; 9: 816–23.
30. Aronica E, van Vliet EA, Mayboroda OA et al. Upregulation of metabotropic glutamate receptor subtype mGluR3 and mGluR5 in reactive astrocytes in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2333–44.

>>>

31. Ulas J, Satou T, Ivins KJ et al. Expression of metabotropic glutamate receptor 5 is increased in astrocytes after kainate-induced epileptic seizures. *Glia* 2000; 30: 352–61.
32. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 797–803.
33. Vezzani A, French J, Bartfai T et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31–40.
34. van Noort JM, Bsibsi M. Toll-like receptors in the CNS: implications for neurodegeneration and repair. *Prog Brain Res* 2009; 175: 139–48.
35. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 135–45.
36. Sitcheran R, Comb WC, Cogswell PC et al. Essential role for epidermal growth factor receptor in glutamate receptor signaling to NF-kappaB. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5061–70.
37. Dubé C, Vezzani A, Behrens M et al. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol* 2005; 57: 152–5.
38. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNFalpha: amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci* 2001; 4: 702–10.
39. Wetherington J, Serrano G, Dingledine R. Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron* 2008; 58: 168–78.

Mottatt 16.11. 2012, første revisjon innsendt 5.4. 2013, godkjent 18.9. 2013. Redaktør: Trine B. Haugen.