

Hvordan virker antiepileptika?

BAKGRUNN Vi har i dag rundt 25 antiepileptika i bruk i Norge, hvorav 15 er kommet til i løpet av de siste 20 årene. De har alle noe forskjellig effekt- og bivirkningsprofil og ulike virkningsmekanismer. Vi presenterer her en kort oversikt over hva vi for tiden vet om disse legemidlenes basale virkningsmekanismer.

KUNNSAKSGRUNNLAG Oversikten er basert på et skjønsmessig utvalg av relevante artikler funnet etter et litteratursøk i PubMed og på vår egen kliniske og forskningsmessige erfaring.

RESULTATER Man skiller grovt sett mellom fire hovedmekanismer: påvirkning av ione-kanaler (natrium- og kalsiumkanalblokkere, kaliumkanalåpnere), potensering av GABAerg inhibisjon, reduksjon av glutamaterg eksitasjon, påvirkning av presynaptisk transmitterfrigjøring. Enkelte av legemidlene har flere virkningsmekanismer, og for noen er det uklart hvilken av disse som er klinisk viktigst. Legemidlenes virkningsmekanisme predikerer i noen grad effekten ved ulike anfalls- og epilepsiformer – for eksempel virker natriumkanalblokkerne best mot fokale anfall, mens kalsiumkanalblokkerne er best mot absenser, som er en generalisert anfallsform.

FORTOLKNING For å kunne gi pasienter med epilepsi optimal behandling trengs det ikke bare god kunnskap om anfalls- og epilepsiklassifisering, man må også ha innsikt i antiepileptikenes virkningsmekanismer.

Nevrofysiologisk er epileptiske anfall karakterisert ved nevronal hypereksitabilitet og hypersynkroni, dvs. anfall som forårsakes av hyperirritable nevroner med tendens til å fyre samtidig (synkront). Unormale elektriske utladninger i én eller et fåtall celler er imidlertid ikke tilstrekkelig til å utløse et epileptisk anfall. Til dette trengs aktivering av et hypereksitabelt cellenettverk i hjernen. Epilepsi anses derfor i dag å være en nettverkssykdom (1).

Det er fundamentale fysiologiske forskjeller i epileptogenesen mellom fokale og generaliserte epilepsier, noe som forklarer forskjellene i både klinisk ytringsform og respons på behandling. Mens det ved fokal epileptogenese som regel ligger lokale strukturelle forandringer i hjernen til grunn, slik som traume, blødning eller migrasjonsforstyrrelse, er ofte genetiske avvik bakgrunn for epileptogenesen ved generaliserte epilepsier. Hos 60–70 % av pasientene finner man ikke årsaken til epilepsien (2). Mye tyder på at det hos disse foreligger et samspill mellom flere årsaksfaktorer, slik som epilepsidisponerende gener, epigenetiske faktorer og ytre, miljømessige faktorer.

Nevrofysiologisk er det også vesentlige forskjeller i mekanismene bak ulike typer anfall (3). Fokale anfall karakteriseres av et såkalt paroksysmalt depolariseringsskifte (PDS), der cellene ikke klarer å repolarisere på vanlig måte etter aktivering og følgelig blir stående i en vedvarende depolarisert tilstand. Dermed forblir de hypereksitabile over noe tid, med derav følgende tendens til repetitive utladninger. Ved generaliserte anfall, for eksempel ved absenser, er den

rene hypersynkronien uten paroksysmalt depolariseringsskifte det sentrale. Disse grunnleggende forskjellene gjør at det er behov for ulike medikamenter for ulike anfalls- og epilepsityper.

Dagens antiepileptika reduserer tendensen til epileptiske anfall, men påvirker ikke, i hvert fall i liten grad, utviklingen eller progredieringen av de underliggende sykdomsmekanismene ved epilepsi. Betegnelsen «antiepileptika» er derfor egentlig misvisende (4).

De aller fleste antiepileptika blir oppdaget gjennom screening av tallrike stoffer i dyremodeller. Forskjellige anfallstyper har sine egne, spesifikke dyremodeller, men modellenes overføringsverdi til humanepilepsien er omdiskutert (5). Ofte er det først etter mange år i klinisk bruk at medikamentenes virkningsmekanisme blir oppdaget. For noen antiepileptika er virkningsmekanismene fortsatt ikke fullt ut forstått.

De siste to tiårene har vi fått mange nye antiepileptika, alle med noe forskjellig effekt- og bivirkningsprofil og med til dels nye virkningsmekanismer. Hensikten med denne artikkelen er å gi en innføring i hva vi i dag vet om de basale virkningsmekanismene til våre mest brukte antiepileptika.

Kunnskapsgrunnlag

Oversikten er basert på et skjønsmessig utvalg av relevante artikler fra våre egne litteraturarkiv, et litteratursøk i PubMed med søkekombinasjonen «antiepileptic drugs» AND «mechanisms of action» samt vår egen kliniske og forskningsmessige erfaring.

Karl O. Nakken

karl.otto.nakken@oslo-universitetssykehus.no
Avdeling for kompleks epilepsi – SSE

Kjell Heuser

Nevrologisk avdeling

Kristin Alfstad

Avdeling for kompleks epilepsi – SSE

Erik Taubøll

Nevrologisk avdeling

Oslo universitetssykehus



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no

> Se lederartikkel side 6

HOVEDBUDSKAP

Det er i dag rundt 25 antiepileptiske legemidler i bruk i Norge

Deres forskjellige effekt- og bivirkningsprofil beror på at de har noe ulike virkningsmekanismer

Dagens antiepileptika virker via fire hovedmekanismer

Optimal epilepsibehandling fordrer kunnskap om anfalls- og epilepsiklassifisering samt innsikt i disse legemidlenes virkningsmekanismer

Klassifisering av antiepileptikas virkningsmekanismer

Det har vært vanlig å inndele virkningsmekanismene i fire hovedkategorier (ramme 1) (4). Inndelingen er grov og til dels overlappende. Enkelte antiepileptika har flere virkningsmekanismer (tab 1), og hos noen av disse har det vært tvil om hvilke av mekanismene som er av størst klinisk betydning (6). Antiepileptikas virkning på inhibitoriske (impulsdempende) og på eksitatoriske (impulsfremmende) synapser er vist i figur 1.

Antiepileptika som påvirker ionekanaler

Antiepileptika kan redusere tendensen til nevronal hyperekseptabilitet ved å blokkere natrium- eller kalsiumkanaler – eller ved å åpne kaliumkanaler. Alle ionekanaler er bygd opp som et kompleks av flere polypep-

tidsubenheter, og sammensetningen av subenheter i den enkelte kanal gir noe ulike kanalegenskaper.

Det at medikamenter som virker på de samme hovedtypene av ionekanaler kan ha noe forskjellig effektprofil, kan skyldes at de påvirker subenhetene av kanalene på forskjellig vis. Fordi subenhets sammensetningen i kanalen kan være noe forskjellig i et epileptisk fokus sammenliknet med i normalt vev og effekten av binding til de ulike subenheter kan variere, vil også preparatene kunne få noe ulike effekter i et epileptisk fokus enn forventet ut fra forsøk utført i friskt vev.

Natriumkanaler

Mange av dagens antiepileptika virker primært ved å blokkere natriumkanaler (7). Natriumstrømmer er sentrale for både normal og repetitiv firing i nevronene. Vi har

RAMME 1

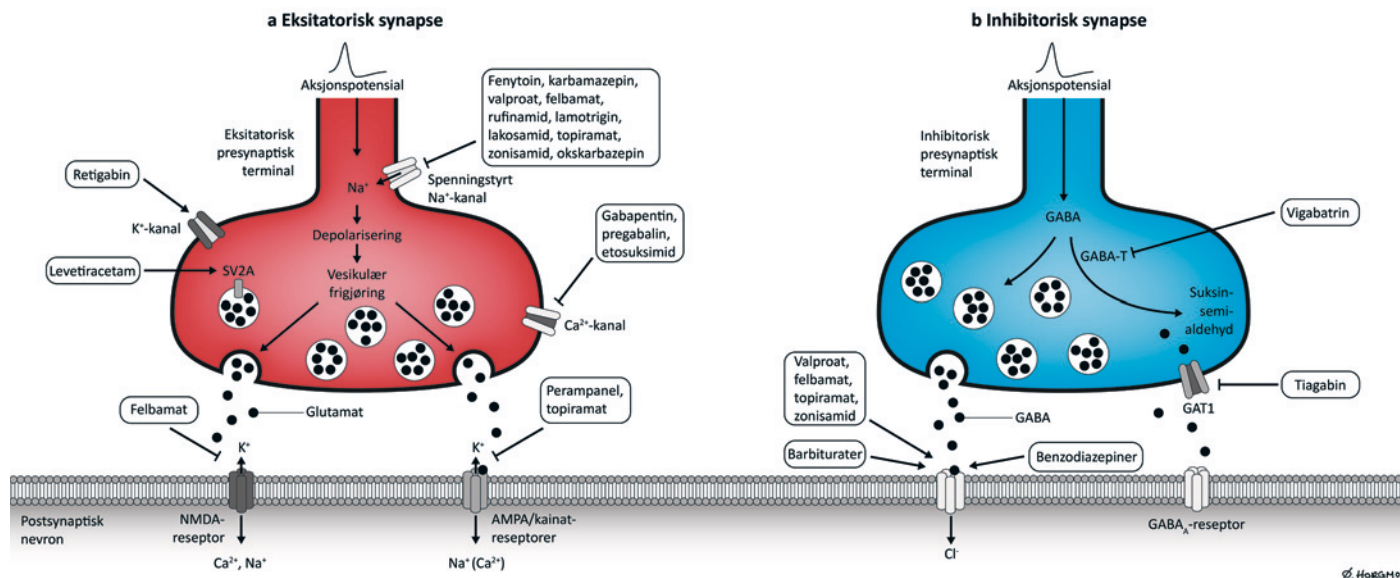
De vanligste virkningsmekanismene til dagens legemidler mot epilepsi (4). Antiepileptika som påvirker:

Ionekanaler
(natrium-, kalsium- og kaliumkanaler)
GABAerg inhibisjon
Glutamaterg eksitasjon
Presynaptisk transmitterfrigjøring

både en rask natriumstrøm, som gir opphav til aksjonspotensialet, og en langsommere natriumstrøm av betydning for modulering av eksitabiliteten (8). Etter at kanalen åpner seg og aktiveres, inaktiveres den deretter i to

Tabell 1 Antatt hovedvirkningsmekanisme (X) samt andre virkningsmekanismer av usikker klinisk betydning (0) til de enkelte antiepileptika (6)

Medikamenter	Natrium- kanalblokkere	Kalsium- kanalblokkere	Kaliumkanal- åpnere	Økt GABAerg inhibisjon	Redusert glutamaterg eksitasjon	Andre mekanismer
Barbiturater (fenobarbital, primidon)		0		X		
Benzodiazepiner (diazepam, klonazepam, klobazam)				X		
Eslikarbazepin	X					
Etosuksimid		X				
Felbamat	0	0		0	X	
Fenytoin	X					
Gabapentin		X		0		
Karbamazepin	X					
Lakosamid	X					0
Lamotrigin	X	0				
Levetiracetam		0				X
Okskarbazepin	X					
Perampanel					X	
Pregabalin		X				
Retigabin			X			
Rufinamid	X					
Stiripentol				X		
Topiramat	X	0		0	0	0
Valproat	0	0		X		
Vigabatrin				X		
Zonisamid	X	0				0



Figur 1 Forenklet illustrasjon av noen av de viktigste virkningsstedene for antiepileptika i nervecellenes kontaktsteder (= synapser). Informasjon overføres fra én nervecelle til en annen ved at elektriske nerveimpulser (aksjonspotensialer) aktiverer ionekanaler, som igjen fører til frisetting av neurotransmittere i den synaptiske spalten. Neurotransmitterne påvirker reseptorer i den postsynaptiske membranen, og det kjemiske signalet blir igjen omdannet til et elektrisk signal. Antiepileptika kan enten virke hemmende (⊥) eller aktiverende (↑) på forskjellige kanaler, reseptorer eller intracellulære substrater. SV2A= synaptisk vesikkelprotein 2A, GABA = gammaamino-butyrat, GAT1= GABA-transporter 1, GABA-T= GABA-transaminase. Illustrasjon: Øystein H. Horgmo, Universitetet i Oslo

faser, én langsom og én rask. De fleste anti-epileptika som virker på natriumkanaler, for eksempel fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin og zonisamid, påvirker den raske inaktiveringsfasen og blokkerer dermed repetitiv firing. Lakosamid er det eneste preparatet som per i dag påvirker den langsomme inaktivering og forsterker denne (9).

Samtlige «natriumkanalblokkere» har størst effekt på fokale anfall med eller uten utvikling til generaliserte kramper (7).

Kalsiumkanaler

Kalsiumkanaler i hjernen deles prinsipielt i to hovedtyper, såkalt høyspennings- og lavspenningsaktiverte kanaler. Generaliserte epilepsier med generalisert «spike-wave»-aktivitet i EEG er uttrykk for en talamokortikal dysfunksjon (10). Det er i dag gode holdpunkter for å tro at generalisert epileptogenese er mediert via lavspenningsaktiverte kalsiumkanaler, kalt T-type kalsiumkanaler, som er særlig prevalert i talamiske nevroner. Etosuksimid, i noen grad også zonisamid, valproat og kanskje lamotrigin, blokkerer T-typen av kalsiumkanaler. Dette kan forklare hvorfor disse legemidlene, spesielt etosuksimid, har effekt ved absenser (11). Flere andre antiepileptika påvirker de høyspenningsaktiverte kalsiumkanalene, men den kliniske betydningen av dette er usikker.

Både gabapentin og pregabalin, som man trodde hadde en GABAerg virkning, har i en rottemodell vist seg å redusere anfalls-

tendensen ved å binde seg til et protein ($\alpha 2\delta$ -protein) på spenningsavhengige kalsiumkanaler (12).

Kaliumkanaler

Kaliumkanalene representerer en stor og heterogen gruppe ionekanaler. Deres funksjon er i første rekke å sørge for å hyperpolarisere cellene etter et aksjonspotensial. Grunnet kanalenes heterogenitet og vide utbredelse har det vært vanskelig å finne frem til medikamenter som har vært selektive nok til bruk ved epilepsi. Retigabin, som nylig er kommet på det norske markedet, er det første antiepileptikum som virker på kaliumkanalene. Medikamentet åpner noen spenningsavhengige nevronale kaliumkanaler, kalt Kv7.2 og Kv7.3, og har effekt ved fokale epilepsier (13).

Påvirkning av andre kaliumkanaler, for eksempel i gliaceller med tanke på raskere fjerning av kaliumoverskudd etter hyperaktivitet, er en annen mulighet som foreløpig ikke er prøvd ut.

Antiepileptika som potenserer GABAerg inhibisjon

Det er i dag enighet om at tap av postsynaptisk GABA-mediert inhibisjon er viktig i genesen av fokale epilepsier. GABA binder seg til de ionotrope GABA_A-reseptorene i membranen, en binding som fører til innstrømming av negativt ladede kloridioner, noe som fører til en hyperpolarisering av cellen.

GABAerg neurotransmisjon kan påvirkes på flere måter. For eksempel vil barbiturater og benzodiazepiner, som fortsatt er helt sentrale medikamenter i behandling av epilepsi, ikke minst som anfallskuperende behandling ved anfallsserier og status epilepticus, hovedsakelig virke ved å påvirke selve GABA_A-reseptoren (14). Begge preparatene fører til økt kloridinnstrømming, men virkningsmekanismen er likevel noe forskjellig. Mens barbituratene ser ut til å binde seg til et eget bindingssted, noe som fører til at den aktiverte GABA-kanalen holdes åpen lenger, binder benzodiazepinene seg til et modulatorisk bindingssted og øker frekvensen av kanalåpningene. Sluttresultatet blir det samme – økt total kloridinnstrømming (15).

Vigabatrin var det første farmasøytisk «designede» antiepileptikum. Målet var å øke den GABAerge inhibisjonen ved å hemme et enzym, GABA-transaminase, som er ansvarlig for nedbrytningen av GABA. Vigabatrin har god effekt ved fokale epilepsier og ved infantile spasmer. Dessverre viste det seg etter noen få års bruk at medikamentet ga irreversible synsfeltsdefekter hos opptil 50 % av pasientene (16). Legemidlet er derfor lite brukt i dag. Redusert GABA-nedbrytning er trolig også en av mange effekter av valproat.

En annen mulighet for å øke GABAerg inhibisjon er hemming av reopptak av GABA. GABA fjernes normalt etter utslipp i den synaptiske spalten. Forsinker man reopptaket, får man mer tilgjengelig GABA

i og rundt spalten – med derav følgende økt inhibisjon. Tiagabin, som ikke er på markedet i Norge, øker den GABAerge inhibisjonen ved å hemme reopptaket av GABA i gliaceller (17).

I noen situasjoner kan faktisk økt GABAerg aktivitet virke prokonvulsivt. I nyfødtp perioden er kloridfordelingen i nevronene annerledes, slik at åpning av kanalene heller gir en utstrømming enn en innstrømming av klorioner. Det vil da føre til økt eksitabilitet (18). Dessuten vil man ved absensepilepsi se at medikamenter som øker GABAerg aktivitet gjennom påvirkning av GABA_A- og GABA_B-reseptorer, leder til en økt hypersynkroni i talamokortikale kretser, noe som ved den epilepsiformen kan gi økt anfallsaktivitet (19).

Antiepileptika som reduserer glutamatereg eksitasjon

I mange år har man antatt at glutamat, vår viktigste eksitatoriske neurotransmitter, spiller en rolle i epileptogensen, spesielt fordi stoffer som blokkerer NMDA-reseptoren har sterke antikonvulsive egenskaper i dyremodeller. Slike medikamenter har vært prøvd også til mennesker, men har dessverre vist seg uegnet i klinisk bruk på grunn av uttalte og ikke tolererbare bivirkninger (20). Ved status epilepticus, derimot, kan NMDA-blokkerende medikamenter være aktuelle i situasjoner der pasienten også trenger narkose. Anestesimidlet ketamin, som binder seg til NMDA-reseptoren, kan være nyttig for å bryte refraktær status epilepticus (21).

Felbammat er et antiepileptikum som binder seg til glysinets modulatoriske bindingssted på NMDA-reseptoren. Glysin virker som en koagonist for NMDA, og når dette bindingsstedet blokkeres av felbammat, reduseres NMDA-indusert aktivitet – med redusert eksitasjon til følge (22). Videre er det enkelte holdepunkter for å tro at valproat kan øke reopptaket av glutamat til glia i hippocampus og dermed bidra til redusert eksitasjon (23).

Blokking av AMPA-/kainatreseptorer, den andre hovedtypen av glutamatreseptorer, ser ut til å tolereres bedre enn NMDA-antagonister i klinisk bruk (24). Perampanel, som nylig er markedsført i Norge, er den første selektive ikke-kompetitive postsynaptiske AMPA-reseptorantagonist, og det har vist seg at den har god effekt i både dyremodeller og kliniske studier (25–27). Også topiramet påvirker AMPA-/kainatreseptoren, men den kliniske betydningen av dette er usikker (6). Topiramet har også flere andre angrepspunkter (tab 1).

Antiepileptika som påvirker presynaptisk transmitterfrigjøring

Levetiracetam har vist seg som et effektivt og brespektret antiepileptikum, til tross for

at stoffet hadde svak anfallsreducerende effekt i tradisjonelle dyremodeller. Lenge var virkningsmekanismen ukjent, men i dag vet vi at stoffet binder seg til et presynaptisk vesikkelprotein, SV2A (28). Hvorledes dette proteinet påvirker eksitabiliteten, vet man ikke sikkert, men sannsynligvis gir bindingen redusert presynaptisk kalsiuminnstrømming, noe som i sin tur gir mindre transmitterfrigjøring.

Nylig er det funnet redusert ekspresjon av SV2A i hjernevev fra pasienter med epilepsi (29). Spesielt interessant er levetiracetams effekt mot «kindling» (eksperimentelt fremkalt epileptogenese), noe som har ført til diskusjoner om hvorvidt medikamentet også kan hindre epileptogenese, dvs. utvikling av epilepsi. Så langt har man ikke kunnet vise dette (29).

Antiepileptika som hemmer karbonanhydrase

Noen antiepileptika virker helt (sultiam) eller delvis (topiramet, zonisamid) som karbonsyreanhydrasehemmere. Det samme gjelder glaukommiddel acetazolamid, som også brukes mot epilepsi.

Det er fortsatt ikke fullt ut forstått hvordan hemming av karbonsyreanhydrasen virker antiepileptisk, men man får en økning i CO₂-nivå og dermed et fall i pH-nivå intranevront. Dette fører til en hyperpolarisering og dermed redusert mulighet for nevronal hypereksitabilitet (30).

Noen nye potensielle angrepspunkter

I de senere år har man funnet at epilepsi ikke bare er assosiert med funksjonsforstyrrelser i nevroner, det er også forstyrrelser i gliaceller (31, 32). Spesielt er samspillet mellom nevroner og astrocytter viktige for regulering av hjernens eksitabilitet. Astrocytter er sentrale for opprettholdelse av hjernens vann- og ionelikevekt. Blant annet spiller astrocyttene en viktig rolle for omfordeling av kaliumoverskudd etter nevronal hyperaktivitet. De er involvert i metabolismen av den eksitatoriske transmitteren glutamat til glutamin, og ved å frigjøre kjemiske substanser kan de på flere måter modulere synaptisk impulsoverføring. Gliacellene utgjør derfor et nytt og spennende angrepspunkt for epilepsibehandling.

Inflammatoriske prosesser antas å være involvert i utvikling av epilepsi etter et cerebralt insult. Aktivisering av glia, både astrocytter og mikroglia, står sentralt i denne prosessen (32). Medikamentell påvirkning av disse prosessene er for tiden viet stor oppmerksomhet og vil i tilfelle kunne bli de første virkelige antiepileptika.

Dagens antiepileptika utøver primært sine effekter på membrannivå. Påvirkning av

intracellulære regulatorer har hittil fått lite oppmerksomhet, men i dyremodeller har man de siste årene vist at påvirkning av regulatoren mTOR intracellulært kan ha både antikonvulsive og kanskje også anti-epileptogene egenskaper (33). For tiden er mTOR-hemmere som sirolimus og everolimus under utprøving blant pasienter med epilepsi forårsaket av tuberøs sklerose. Andre intracellulære angrepspunkter kan være aktuelle i fremtiden.

Hvorfor er kunnskap om virkningsmekanismer ved antiepileptika viktig?

De forskjellige epilepsityper responderer forskjellig på de ulike antiepileptika. Medikamenter som for eksempel virker på natriumkanalene, har god effekt ved fokale epilepsier, mens medikamenter som virker på T-typen av kalsiumkanaler, er særlig effektive ved absenser. Dette understreker samtidig viktigheten av riktig diagnostikk og klassifikasjon av anfalls- og epilepsitype. Ikke sjelden ser man at personer med en generalisert epilepsiform, for eksempel juvenil myoklonusepilepsi, ikke diagnostiseres riktig og behandles med natriumkanalblokkere, som kan forsterke anfallstendensen (34).

Det finnes også spesifikke syndromer, for eksempel Dravets syndrom, som skyldes mutasjoner i natriumkanalgenet *SCN1A*. Hos disse pasientene bør man unngå medikamenter som virker på natriumkanalene og heller prøve for eksempel et GABAergt stoff (35).

Fordi rundt en tredel av epilepsipasientene ikke oppnår anfallskontroll etter å ha forsøkt 2–3 legemidler som monoterapi (36), er det naturlig å prøve ut kombinasjonsterapi. Skal man legge til et nytt medikament, er det i dag enkelte holdepunkter for å tro at en kombinasjon av to legemidler med forskjellige hovedvirkningsmekanismer er mer effektivt enn en kombinasjon av to med samme virkningsmekanisme (37). Ved kombinasjonsbehandling kan man som regel nøye seg med lavere doser av hvert enkelt middel. Samtidig må man være oppmerksom på farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner.

Kunnskap om hvordan våre antiepileptika virker, kombinert med god kunnskap om klassifikasjon av epileptiske anfall og epilepsier, er av stor klinisk betydning for å bedre pasientenes anfallssituasjon og dermed deres livskvalitet.

Karl O. Nakken (f. 1945)

er spesialist i nevrologi med spesialkompetanse innen epilepsi og medisinsk sjef. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt fordragshonorar/reisestøtte fra GSK, Esai og UCB.

Kjell Heuser (f. 1972)

er spesialist i nevrologi, overlege og postdoktor. Han har en doktorgrad knyttet til temporal-lappsepilepsi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kristin Alfstad (f. 1966)

er spesialist i nevrologi og overlege. Hun arbeider for tiden med et doktorgradsprosjekt knyttet til ungdom og epilepsi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Erik Taubøll (f. 1957)

er spesialist i nevrologi med spesialkompetanse innen epilepsi. Han er seksjonsoverlege og professor ved Nevrologisk avdeling og leder avdelingens gruppe for epilepsiforskning. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra GSK og UCB.

Litteratur

1. Faingold CL. Anticonvulsant drugs as neuronal network-modifying agents. I: Schwartzkroin PA, red. Encyclopedia of basic epilepsy research. Amsterdam: Elsevier, 2009: 50–8.
2. Banerjee PN, Hauser WA. Incidence and prevalence. I: Engel J jr., Pedley TA, red. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2. utg. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 45–56.
3. Heinemann U, Jones RSG. Neurophysiology. I: Dam M, Gram L, red. Comprehensive epileptology. New York: Raven Press, 1990: 17–42.
4. Porter RJ, Dhir A, Macdonald RL et al. Mechanisms of action of antiseizure drugs. Handb Clin Neurol 2012; 108: 663–81.
5. White HS, Porter RJ, Kupferberg HJ. Screening of new compounds and the role of the pharmaceutical industry. I: Engel J jr., Pedley TA, red. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2. utg. Philadelphia,

PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1469–85.

6. Sills GJ. Molecular targets of antiepileptic drugs. I: Kahane P, Berg A, Löscher W et al, red. Drug-resistant epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext, 2008: 85–105.
7. Ragsdale DS, Avoli M. Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. Brain Res Brain Res Rev 1998; 26: 16–28.
8. Stafstrom CE. Persistent sodium current and its role in epilepsy. Epilepsy Curr 2007; 7: 15–22.
9. Errington AC, Stöhr T, Heers C et al. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol 2008; 73: 157–69.
10. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. Annu Rev Physiol 2001; 63: 815–46.
11. Patsalos PN. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2005; 46 (suppl 9): 140–8.
12. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE et al. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. Eur J Neurosci 2004; 20: 1566–76.
13. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Rep 2009; 61: 197–216.
14. Nakken KO, Rytter EM, Brockmeier F. Benzodiazepiner i epilepsibehandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2010; 130: 842–4.
15. Macdonald RL, Rogawski MA. Cellular effects of antiepileptic drugs. I: Engel J jr., Pedley TA, red. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2. utg. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1433–45.
16. Ben-Menachem E, Dulac O, Chiron C. Vigabatrin. I: Engel J jr., Pedley TA, red. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2. utg. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1683–93.
17. Meldrum BS, Chapman AG. Basic mechanisms of gabitril (tiagabine) and future potential developments. Epilepsia 1999; 40 (suppl 9): S2–6.
18. Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT et al. The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. Neuroscientist 2012; 18: 467–86.
19. Nakken KO, Johannessen SI. Anfallsforverring forårsaket av antiepileptika. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 2052–5.
20. Sveinbjornsdottir S, Sander JW, Upton D et al. The excitatory amino acid antagonist D-CPP-ene [SDZ EAA-494] in patients with epilepsy. Epilepsy Res 1993; 16: 165–74.
21. Synowiec AS, Singh DS, Yenugadhati V et al. Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsy Res 2013; 105: 183–8.
22. Taubøll E, Gjerstad L. Effects of antiepileptic drugs on the activation of glutamate receptors. Prog Brain Res 1998; 116: 385–93.
23. Hassel B, Iversen EG, Gjerstad L et al. Up-regulation of hippocampal glutamate transport during

chronic treatment with sodium valproate. J Neurochem 2001; 77: 1285–92.

24. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Curr 2011; 11: 56–63.
25. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1331–40.
26. Ceolin L, Bortolotto ZA, Bannister N et al. A novel anti-epileptic agent, perampanel, selectively inhibits AMPA receptor-mediated synaptic transmission in the hippocampus. Neurochem Int 2012; 61: 517–22.
27. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. Epilepsia 2013; 54: 117–25.
28. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 9861–6.
29. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for discovery of antiepileptic drugs. I: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, red. Jasper's Basic mechanisms of the epilepsies. 4. utg. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information, 2012.
30. Aggarwal M, Kondeti B, McKenna R. Anticonvulsant/antiepileptic carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. Expert Opin Ther Pat 2013; 23: 717–24.
31. Heuser K, Szokol K, Taubøll E. Gliacellenes rolle ved epilepsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2013; 133.
32. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. Trends Neurosci 2013; 36: 174–84.
33. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. Epilepsia 2010; 51: 27–36.
34. Syvertsen MR, Markhus R, Selmer KK et al. Juvenil myoklonusepilepsi. Tidsskr Nor Lægeforen 2012; 132: 1610–3.
35. Bremer A, Lossius MI, Nakken KO. Dravet syndrom – considerable delay in making the diagnosis. Acta Neurol Scand 2012; 125: 359–62.
36. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1376–81.
37. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F et al. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. Epilepsy Behav 2013; 27: 439–42.

Mottatt 7.6. 2013, første revisjon innsendt 30.8. 2013, godkjent 7.11. 2013. Redaktør: Siri Lunde Strømme.