

Alkohol og epilepsi - alkohol som anfallsutløsende faktor for epileptiske anfall

Pernille Brodwall Solum

Kull H-09



Prosjektoppgave ved det Medisinske Fakultet

Universitetet i Oslo

2014

År: 2014

Tittel: Alkohol og epilepsi- alkoholsom anfallsutløsende faktor for epileptiske anfall

Forfatter: Pernille Brodwall Solum, 11. semester, kull H-09, epost: p.b.solum@studmed.uio.no

Veileder: Leif Gjerstad, Professor emeritus, Klinikk for kirurgi og nevrofag

Abstract

Epilepsy is a diverse disease consisting of several different types and subgroups. The pathophysiology can also differ between the different types, and in many cases, the pathophysiology is not fully known. There are several factors influencing the clinical picture of the patients, amongst others, seizure precipitating factors. This review focuses on precipitating factors for epileptic seizures, and alcohol specifically. The knowledge about alcohol as a precipitating factor on epileptic seizures is not extensive. It is therefore necessary to address the pathophysiology behind epilepsy, how alcohol will interact with the CNS, and finally if and how alcohol will precipitate epileptic seizures. There is not enough material in the literature to draw definite conclusions, but one can see tendencies on basis of the information we have. Alcohol will interact with the physiology of the CNS and may cause seizures. In the end of this review, there is also a small clinical trial of 20 patients in the Neurologic Outpatients Clinic at Oslo University Hospital Rikshospitalet. They underwent a questionnaire and answered questions about their disease and seizures and whether they experienced alcohol as a precipitating factor. The conclusion is that this is an important subject since alcohol is widely used in the population, and is a potentially easy factor to avoid. There is however the need for further research and documentation on the subject.

Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon
2. Epileptiske anfall og anfallsutløsning
 - 2.1 Innledende definisjoner
 - 2.2 Patofysiologi
 - 2.2.1 Ionebalansen i CNS
 - 2.2.2 Nevrotransmittorer
 - 2.2.2.1 Glutamat
 - 2.2.2.2 GABA
 - 2.2.2.3 Betydningen av Glutamat og GABA
 - 2.2.3 Synkronisitet
3. Effekten av alkohol på CNS
 - 3.1 Akutt effekt av alkoholinntak
 - 3.1.1 Den akutte effekten av alkohol på det glutamaterge systemet
 - 3.1.2 Den akutte effekten av alkohol på det GABAerge systemet
 - 3.2 Kronisk effekt av alkoholinntak
 - 3.2.1 Den kroniske effekten av alkohol på det glutamaterge systemet
 - 3.2.1.1 Alkohol og eksitotoksisitet
 - 3.2.2 Den kroniske effekten av alkohol på det GABAerge systemet
4. Innvirkningen av alkohol på epilepsi
 - 4.1 Alkoholabstinenssyndrom
 - 4.1.1 Komplikasjoner av AAS, epileptiske anfall
 - 4.2 Inntaksutløste anfall hos pasienter med epilepsi
 - 4.2.1 Effekten av alkohol på antiepileptika
 - 4.3 Alkoholprovoserte anfall
 - 4.4 Epilepsipasienter som misbruker alkohol
 - 4.5 Alkoholindusert epilepsi
 - 4.6 Posttraumatisk epilepsi sekundært til alkoholmisbruk
5. Konklusjon
6. Diskusjon
7. Klinisk materiale
 - 7.1 Introduksjon
 - 7.2 Metode
 - 7.3 Resultater
 - 7.4 Konklusjon
 - 7.5 Feilkilder
 - 7.6 Diskusjon
8. Referanseliste

1.0 Introduksjon

Epilepsi er en tilstand som kan ha flere årsaker og som er karakterisert ved flere typer og undergrupper, som seg innbyrdes kan ha ulik patofysiologi. I noen tilfeller vil ikke patofysiologien være fullstendig klarlagt (2). For klassifikasjonen av de epileptiske anfallene, se tabell 1. Sykdommen kan holdes under kontroll med adekvat behandling, men den kan også være uforutsigbar og vanskelig å kontrollere (3). Faktorer som kan spille inn ved en vanskelig kontrollerbar epilepsi er bl.a. ulike typer utløsende faktorer. Epilepsipasienter opplever at de kan ha flere faktorer som kan virke inn på å utløse anfall, se tabell 2. Kartlegging av utløsende faktorer er derfor svært viktig for at pasientene selv skal kunne få en bedre forståelse av sin sykdom, og kontrollere anfallsfrekvensen (4). Alkohol er en faktor noen av pasientene selv rapporterer som utløsende for epileptiske anfall, og det blir i mange tilfeller oppfattet som en "allmennkjent sannhet" (3, 5). Da dette er et tema som ikke alltid blir adressert av leger og andre helsepersonell, er det viktig for det første å gjøre pasienter oppmerksomme på temaet, og for det andre undersøke den reelle sammenhengen. Prevalenstillene er imidlertid sprikende grunnet manglende epidemiologiske data (6). Det finnes heller ikke mange studier som dokumenterer den direkte patofysiologien bak sammenhengen mellom alkoholinntak og epilepsi. For å se nærmere på dette må man dermed gå inn på patofysiologien bak epileptiske anfall, hvordan og hvilke mekanismer alkohol vil påvirke i sentralnervesystemet, og dermed knytte dette sammen slik at man kan danne seg et bilde av hvordan alkohol kan virke anfallsutløsende. Jeg vil i denne oppgaven redegjøre for epilepsimekanismer i CNS og alkohols effekt på CNS og slike mekanismer, og dermed alkohol som anfallsutløsende faktor ved epileptiske anfall. Til slutt vil jeg ta for meg et klinisk materiale av en pasientgruppe på 20 pasienter.

2.0 Epileptiske anfall og anfallsutløsning

2.1 Innledende definisjoner

Et epileptisk anfall er en forbigående hjernefunksjonsforstyrrelse, som skyldes en patologisk hypersynkron aktivering av hjernens celler. For at det skal forekomme et anfall, må den hypersynkron aktiviteten fortsette over en viss tid. Dersom den patologiske aktiviteten fortsetter eller er lokalisert til et hjerneområde med en bestemt funksjon, vil det oppstå et klinisk anfall, se tabell 1 for klassifikasjon av epileptiske anfall. Dersom aktiviteten sprer seg til hele hjernen vil det skje et generalisert anfall. Forhold som fører til at det utvikler seg et anfall kan kalles en anfallsutløsende faktor (2). Slike faktorer vil senke anfallsterskelen forbigående, slik at nervesystemet er mer sårbart for å utvikle epileptiske anfall. Se tabell 2 for de hyppigst rapporterte anfallsutløsende faktorene (3). Det er videre viktig å skille mellom genesen bak et epileptisk anfall, og genesen bak epilepsi som sykdom. Et isolert epileptisk anfall er et enkeltstående fenomen med hypersynkron aktivering av hjernecellene slik at det skjer et anfall.

Tabell 1 Klassifikasjon av epileptiske anfall (7)	
I. Partielle anfall	
• Enkle (uten bevissthetsforstyrrelser)	
• Komplekse (med bevissthetsforstyrrelser)	
• Partielle anfall med sekundær generalisering	
II. Generaliserte anfall	
• Absensanfall	
• Myoklone anfall	
• Kloniske anfall	
• Toniske anfall	
• Tonisk-kloniske anfall	
• Atoniske anfall	
III. Uklassifiserbare anfall	

Tabell 2 De hyppigste rapporterte anfallsutløsende faktorene (3)	
Utløsende faktorer	Antall pasienter (%)
Emosjonelt stress	171 (22)
Søvnmangel	108 (14)
Tretthet	74 (14)
Fysisk aktivitet	47 (9)
Alkohol	46 (6)
Menstruasjon	20 (5)
Flimrende lys	38 (5)
Feber	27 (3)
Glemt medisindose(r)	14 (2)
Andre	38 (5)

Epilepsi er en sykdomsgruppe som deler en tendens til gjentatte epileptiske anfall på grunn av en primær funksjonsforstyrrelse i hjernen (2). Epilepsi som sykdom er svært mangfoldig, med mer enn 40 ulike syndromer og flere forskjellige typer anfall. Mange av disse har ulik patofysiologi og ulike bakenforliggende årsaker, men det ser likevel ut til at epileptiske anfall i de fleste tilfeller deler en felles cellulær mekanisme. Det er også særlig visse deler av hjernen som er mer sårbar for epileptisk aktivitet, det være seg frontallappen og temporallappen (8).

2.2 Patofysiologi

Før man går inn på redegjørelse av epileptogene mekanismer på cellulært nivå, er det viktig å presisere at noen av disse mekanismene ennå ikke er kjent, og at epilepsi som syndrom, er et resultat av epileptogene mekanismer som foregår i et nervesystem som vil være endret i forhold til hva som er normalt. Det å danne forståelse for mekanismene bak anfall hos en pasient med epilepsi er også mer kompleks enn å forstå mekanismene bak anfallsutvikling hos et normalt individ, fordi epilepsi ikke nødvendigvis er en statisk mekanisme, men kan fortsette å utvikle seg gjennom hele livet (9). Det er også svært mange faktorer som kan spille inn og avgjøre om det vil skje et klinisk manifest epileptisk anfall eller ikke. På en enkel måte kan man si at et anfall vil oppstå når det foreligger en ubalanse mellom eksitatoriske og inhibitoriske mekanismer. Det vil si at dersom man hemmer mekanismene som forhindrer firing, eller fremmer mekanismer som fasiliterer eksitasjon, vil det kunne føre til anfall (9). Faktorer som særlig er relevante her er residiverende eksitatoriske forbindelser (eller bortfall av inhibitoriske forbindelser) med evnen til synkronitet, og cellegrupper som kan starte opp den elektriske aktiviteten. Dette, sammen med innflytelse fra det ioniske miljøet rundt cellene vil legge forholdene til rette for epileptiske anfall (8). Under et anfall vil de eksitatoriske mekanismene sende signaler med en styrke som kan være flere ganger sterkere enn normalen. Dette fører til en slags «elektrisk storm» i hjernen. Det er denne «stormen» som gir seg kjenne i et klinisk manifest epileptisk anfall (10).

2.2.1 Ionebalansen i CNS

Hjernens elektriske aktivitet er alltid et resultat av sitt ionemiljø, der kjemiske og elektriske gradienter skaper en forutsetning for et elektrisk miljø. Kontroll over nevronenes aktivitet skapes av cellemembranenes hvilepotensiale, og dette må reguleres for å unngå overdreven elektrisk aktivitet. Ionebalansen reguleres av ionekanaler, ionepumper og også gliaceller som kan bidra til å regulere det ekstracellulære miljøet. Defekter i en av disse mekanismene vil kunne føre til en ubalanse i ionemiljøet, og påfølgende økende risiko for anfallsutvikling (9).

Det er særlig balansen mellom Na^+ og K^+ som avgjør cellenes membranpotensiale, og balansen her opprettholdes av Na^+/K^+ -pumpen. En forstyrrelse i denne balansen vil kunne føre til endringer i membranpotensialet og eventuelt en depolarisering eller en hyperpolarisering. En depolarisering av nerveterminalene vil føre til frigjøring av transmittersubstanser og en depolarisering av nevronet vil føre til et aksjonspotensial i nevronet (9). En aktivering eller et anfall i seg selv kan også generere ny elektrisk aktivitet, ved at K^+ frigjøres til det ekstracellulære miljøet, og denne konsentrasjonsøkningen kan føre til videre depolarisering (9). Også endringer av ionekanalenes egenskaper og sammensetning vil kunne disponere for epileptisk aktivitet, og dette er særlig viktig ved genetisk betingede epilepsityper, fordi flere av disse typene er resultat av patologiske forandringer i ionekanalene (11). Sammenhengen mellom epileptisk aktivitet og dysfunksjonelle ionekanaler er svært sammensatt. Noen endringer i ionekanalenes egenskaper kan skape epileptisk aktivitet, men epileptisk aktivitet kan også endre ionekanalenes egenskaper. Dette ser man ved transkripsjonelle kanalopatier, der epileptisk aktivitet endrer genekspressjon for ionekanal-komponenter, og støkiometrien til kanalenes subenheter, slik at kanalenes egenskaper og funksjon endres (12). Dermed har man en sirkel av årsaker og utfall der det ikke er ukomplisert å peke på en eller flere kausative mekanismer (12).

Også gliacellene er viktige for reguleringen av nevronenes ioniske miljø. Dette skjer ved at de tar opp mye av den ekstracellulære K^+ etter et aksjonspotensiale. Det er viktig at det ikke forblir høy ekstracellulær konsentrasjon av K^+ , da dette kunne føre til en nevronal hyperaktivitet. Studier har vist at astrocytter i epileptogent vev har en redusert tetthet av K^+ -kanaler som gir mulighet for innadrettet K^+ -strøm, den viktigste, Kir4.1 (13). Dette fører til sterkere og forlenget depolarisering (14).

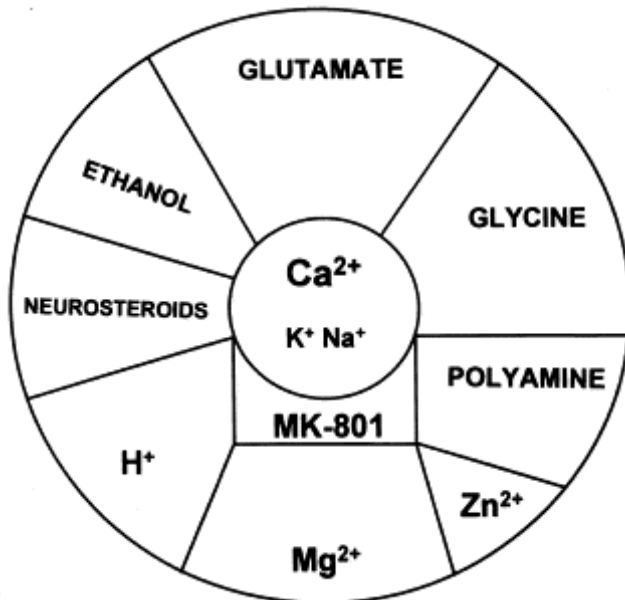
2.2.2 Nevrotransmittorer

Et av de mest sentrale momentene i opprettholdelse av balansen mellom eksitatoriske og inhibitoriske mekanismer i CNS er nevrotransmittorene. Det er nevrotransmittorene og de synaptiske forbindelsene som fører til ionestrømmer og dermed eventuelle endringer i ionemiljøet. De viktigste er glutamat, som har eksitatorisk virkning, og GABA, som har inhibitorisk virkning. Dette vil imidlertid være en sannhet med modifikasjoner, da den endelige virkningen avhenger av cellenettverket og de intercellulære forbindelsene.

2.2.2.1 Glutamat

Glutamat virker eksitatorisk via NMDA og AMPA-reseptorer. Det glutamaterge systemet består hovedsakelig av glutamat som nevrotransmitor og reseptorene NMDA-reseptorer og non-NMDA-reseptorer, hvorav den viktigste er AMPA-reseptorer. Binding av glutamat til bindingssetene på

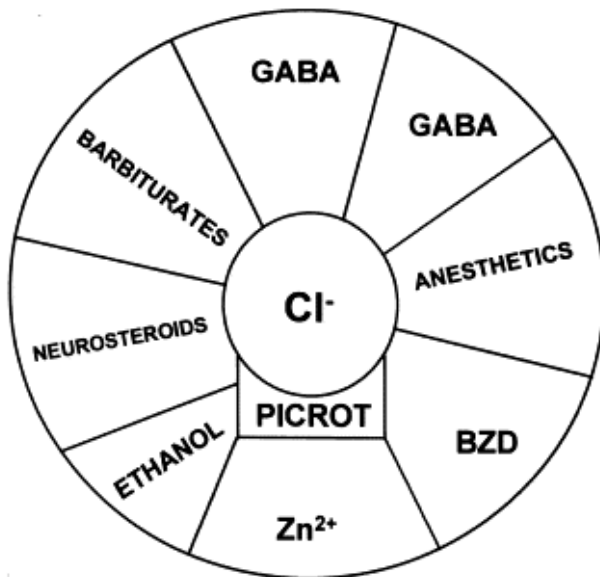
reseptorene fører til en depolarisering i målcellen. Dette skjer ved at NMDA- og AMPA-reseptorene ved stimulering vil slippe Na^+ og Ca^{2+} inn i cellen. NMDA- reseptoren er normalt blokkert av Mg^{2+} . Ved høy aktivitet i AMPA-reseporene vil Mg^{2+} slippe fra NMDA-reseptorene, og tillate en Ca^{2+} -influx inn i den NMDA-reseptorregulerte ionekanal. Dette kan dersom det ikke motvirkes av andre ionemekanismer, føre til en ekstrem depolarisering og en Ca^{2+} -mediert celledød (1, 15).



Denne figuren viser en skjematisk oversikt over NMDA-reseptren, den sentrale kanalen for Na^+ , Ca^{2+} og K^+ . Rundt kanalen sitter bindingssetene til de ulike substansene som modulerer virkningen til glutamat. Figuren er hentet fra (1).

2.2.2.2 GABA

GABA virker inhibitorisk via GABA-reseptorer, som det finnes flere subtyper av. Det GABAerge systemet består av GABA som neurotransmittor, med inhibitorisk virkning, og reseptorene GABA-A, GABA-B og GABA-C. De viktigste typene er GABA-A og GABA-B. Reseptorene er også bygget opp av flere ulike subenheter, som gjør at det potensielt finnes mange ulike varianter av disse reseptorene. GABA-A-reseptorene regulerer strømmen av Cl^- -ioner, og skaper en hyperpolarisering i cellen. GABA-B vil også ha andre funksjoner som endringer i nukleotidfrigjøring, økt konduktans for K^+ , og redusert konduktans for Ca^{2+} . Det er utviklet flere ulike agonister og antagonist for GABA-A-reseptorene, og disse spiller en svært viktig rolle i behandlingen av epilepsi (1).



Denne figuren viser en skjematisk oversikt over GABA-reseptoren, den sentrale Cl⁻-kanalen og de ulike bindingssetene for substanser som modulerer aktiviteten til GABA. Figuren er hentet fra (1).

2.2.2.3 Betydningen av Glutamat og GABA

Da glutamaterg og GABAerg synaptisk transmisjon er en normal funksjon i hjernen, er det slik at en evt. avvikende funksjon blant disse mekanismene kan føre til epileptisk aktivitet. Her er det flere fenomener som er verdt å nevne, for eksempel desensitivisering av glutamat- og GABA-reseptorer, slik at effekten etter hvert reduseres. GABA-transmisjon kan også føre til eksitasjon i stedet for inhibisjon ved å gi depolarisering i stedet for hyperpolarisering, hvis kloridkonsentrasjonen er motsatt av den vanlige, slik den er hos nyfødte. Også glutamaterg påvirkning kan virke inhiberende, dersom de virker videre på GABA-erge nevroner. Dersom de virker både på glutamaterge og GABA-erge nevroner, vil netto effekt muligens være lik null, og glutamaterg eksposisjon kan dermed også ha paradoksal inhibitorisk effekt (9). Dette underbygger også det at nevronene og den synaptiske transmisjonen i mange tilfeller er et resultat av hvilke transmittorer som utøver hvilke effekter.

2.2.3 Synkronisitet

Som nevnt i innledningen er det også avgjørende med en synkron aktivitet mellom nevronene for at det skal skje et anfall. Det er flere mekanismer for å oppnå den synkrone aktiviteten som kreves for at det skal skje et epileptisk anfall. De viktigste er forbindelser mellom synaptisk transmisjon, gap junctions, nær beliggenhet mellom celler, og endringer i det ekstracellulære miljøet. Her er det svært mange mekanismer som ligger bak, og mange variasjoner og usikkerheter. Hovedpoenget er at synkronisering av den epileptogene aktiviteten skjer gjennom transmisjon av ladninger og endringer i det ekstracellulære miljøet, slik at forholdene ligger til rette for spredning av elektrisk aktivitet (8, 9).

Et annet viktig poeng er at epileptisk aktivitet i seg selv, vil kunne føre til endringer i CNS som er mer proepileptogene gjennom synaptisk plastisitet og potensering av synaptiske responser. Dermed har man igjen en sirkel av årsaker og resultater som i ytterste konsekvens kan føre til et nervesystem som er mer sårbart for epileptisk aktivitet, med en lavere anfallsterskel, og dermed hyppigere forekomst av epileptiske anfall. Det er flere mekanismer som ligger bak dette, men det mest sentrale er at det blir en økning av intercellulære forbindelser i kortikal nettverk, og dysfunksjonell regulering av eksitatorisk aktivitet (6, 9, 16).

3.0 Effekten av alkohol på CNS

Alkohol har uten tvil en påvirkningsevne på CNS, basert på det vi vet om dets effekt på transmittorer og de ulike systemene i CNS. Karakteriseringen av den samlede påvirkningen kan være vanskelig, blant annet på grunn av ulik effekt på ulike individer, ulik effekt på ulike deler av hjernen og ulike transmittormekanismer, og ulik effekt etter ulike inntaksvaner. En ideell modell er derfor ikke tilgjengelig, men det finnes flere teorier (17).

3.1 Akutt effekt av alkoholinntak

Akutt alkoholintoksikasjon vil påvirke flere systemer i CNS, deriblant det glutamaterge systemet og det GABAerge systemet. I tillegg kommer visse effekter på dopaminerge og opioiderge systemer, nicotinerge systemer, endocannabinoid systemet, CRF-systemet, MC-systemet, NPY-systemet og ghrelinsystemet. I denne oppgaven vil jeg ta for meg det glutamaterge og det GABAerge systemet.

3.1.1 Den akutte effekten av alkohol på det glutamaterge systemet

Sammenhengen mellom alkoholinntak og det glutamaterge systemet underbygges av at glutamatantagonister kan ha effekt ved behandling av alkoholavhengighet. Eksempel på dette er medikamentet Campral (akramposat) (18). Alkohol vil (i farmakologisk relevante konsentrasjoner, 50-100mM) virke blokkerende på eksitatoriske NMDA-reseptorer og motvirker dermed glutamats virkning. Dette skjer ved at åpningstiden for ione kanaler forkortes, og at sannsynligheten for åpning reduseres. Bortfall av glutamat fører til at det dermed blir et bortfall av Ca^{2+} -influx, og dermed at det ikke skjer en depolarisering eller et aksjonspotensial. Dette fører til at nervesystemet befinner seg umiddelbart i en hypoeksitabel tilstand. Det vil imidlertid skje adaptasjoner der systemet igjen oppreguleres. Hvor lang eksponeringstid det da er snakk om er uklart (1, 15, 19, 20).

Alkoholens virkning på NMDA-reseptorene er ikke selektiv, men vil også ha en inhibitorisk virkning på non-NMDA-reseptorer. Det vil imidlertid være en sterkere inhibitorisk virkning på NMDA- enn non-NMDA-reseptorer, og NMDA-reseptorer hemmes ved en lavere konsentrasjon enn non-NMDA-reseptorer (19). Alkohol har også en høyere affinitet for NMDA-reseptorer med γ -subenhet. Dette betyr at den regionale distribusjonen av disse subenhetene også er med på å avgjøre hvilke effekter en alkoholintoksikasjon vil ha. De regionene som er mest affisert er cerebellum, cortikale områder, thalamiske baner og hjernestammen. Dette forklarer altså den typiske effekten av alkoholintoksikasjon (21). Denne blokkerende påvirkningen kan gi kliniske virkninger som amnesi og sedasjon, og konsekvensene er bl.a. inhibisjon av prosesser rundt hukommelse og læring. Dette kan på lang sikt gi permanente hjerneskader. Sistnevnte skjer dersom man får en endring i NMDA-reseptorfunksjon under utviklingen av hjernen, eller ved at alkohol forhindrer prosessen kalt «long-term potentiation» som er viktig for læring og hukommelse (19, 22).

3.1.2 Den akutte effekten av alkohol på det GABAerge systemet

Alkohol vil ha en potensiell effekt på den GABAerge aktiviteten i CNS. Dette underbygges også av at en GABA-agonist vil ha en liknende virkning som alkohol på CNS. Eksempler på GABA-agonister er Campral (akamprosot som virker som en indirekte GABA-A-agonist) og baklofen (GABA-B). Alkohol vil i likhet med benzodiazepiner ha en allosterisk potensiell effekt på GABA-reseptorene og virker ikke som en direkte agonist (1, 18, 19). Den potensiell effekt skjer via subenheter på GABA-A. Alkohols påvirkning av GABA-A-reseptorene fører til en større strøm av Cl^{-} -ioner, og dermed en

hyperpolarisering av cellen. Den kliniske effekten av dette er ataksi inkludert øyemotilitetsforandringer, angstdempning og delvis amnesi og sedasjon (22). Det er imidlertid noe sprikende resultater på den eksakte effekten av akutt alkoholpåvirkning. Dette kan man tillegge ulike metoder i ulike studier, og hovedsakelig studier der man har sett på ulike mengder alkohol. Her vil også individuelle forskjeller spille inn (19).

I forhold til epileptisk aktivitet vil den umiddelbare effekten av alkohol føre til en heving av anfallsterskelen mens konsentrasjonen av alkohol fremdeles er opprettholdt. Det er først når alkoholkonsentrasjonen faller bort at man ser en relativ overvekt av glutamaterg aktivitet, hypereksitabilitet og en senket anfallsterskel. Dette kan forklare hvorfor mange opplever epileptiske anfall i abstinensfasen, såkalte alkoholabstinensanfall. Dette kommer jeg tilbake til senere i oppgaven.

Alkohol vil imidlertid ikke ha samme og like sterk virkning i alle deler av hjernen eller samme celletyper (1), men det har en meget selektiv virkning på $\gamma 2$ -subenheten, og kun den lange versjonen av denne. Det vil ikke interagere med noen av de andre subenhetene. Det virker også å være en sammenheng mellom alkoholens GABA-A-affinitet og hvilken isotype benzodiazepinreseptor som foreligger. Kombinasjonen av disse to faktorene vil øke eller senke affiniteten av alkohol til reseptoren. Studier viser også at det synes som at den "riktige" $\gamma 2$ -subenheten foreligger, ikke alene er nok for en sterk affinitet. På dette punktet er det ikke noe sikkert svar i litteraturen. Det kan også se ut som fosforyleringsgraden av subenhetene er av betydning (1). Dette gjør også alkohol mer selektiv enn benzodiazepiner, som virker på begge $\gamma 2$ -subenhetene. Denne potensiende effekten av alkohol er ved relativt lavere konsentrasjoner (<100mg/dl), mens ved relativt høyere konsentrasjoner (>250 mg/dl) vil alkohol få en direkte virkning på GABA_A-reseptoren og forårsake en forlenget åpningstid av klorkanalen. Denne sistnevnte virkningen er GABA-uavhengig (15). Også her vil det skje en adaptasjon etter kort tid. Man vil se en reduksjon i av den GABAerge aktiviteten. Dette antas å være grunnet en fosforylering av reseptorene (1).

For å oppsummere, ser det ut til at det er nødvendig at de riktige subenhetene av GABA-A foreligger for at alkohol skal kunne ha en fullverdig potensiende effekt på den GABAerge virkningen. For å komplisere det ytterligere ser det også ut som at kombinasjonen av subenhetene ikke er nok, da alkohol viser ulik virkning in vivo og in vitro, og på ulike reseptor ekspressjonssystemer. Dette gjør det vanskelig å trekke slutninger om funksjon in vivo fra in vitro forsøk (1).

3.2 Kronisk effekt av alkoholinntak

Et langvarig alkoholforbruk og en kronisk påvirkning av alkohol på CNS vil påvirke og føre til endringer i det glutamaterge og det GABAerge systemet. Det er imidlertid ikke nødvendig med en varighet på mer enn sekunder til minutter før det skjer en adaptasjon. Forskjellen her er at prosessene og mekanismene vil bli ulikt påvirket etter varigheten av alkoholpåvirkningen. Dyrestudier viser også at alkohol er direkte nevrotoksisk, og vil kunne føre til celletap i flere hjerneavsnitter og svekket ledningsevne i motoriske baner og tap av hvit substans (23). En annen faktor her er også det at alkohol vil ha metabolitter som er toksiske. Det er altså ikke bare alkoholen i seg selv, og virkningen av den som kan være nevrotoksisk, men også metabolittene. Ved en langvarig eksponering og høyt inntak vil man dermed ikke bare få en skadelig effekt av alkohol, men også i større grad av de ns metabolitter(24).

3.2.1. Den kroniske effekten av alkohol på det glutamaterge systemet

Ved en langvarig alkoholpåvirkning vil det skje adaptasjoner i de synaptiske systemene, der man får en stabil oppregulering av NMDA-reseptorer og glutamaterg aktivitet. Dette gjelder både av antall reseptorer og reseptorenes funksjon. Oppreguleringen skjer ved økt transkripsjon av reseptorens subenheter, et større antall reseptorer og dermed en potensielt økt aktivitet i dette systemet. Man vil dermed få et økt nivå av mRNA og proteinnivåer for glutamatbindende proteiner (1). Dette underbygges ved at administrering av NMDA-reseptorantagonister under alkohol abstinenssyndrom vil minske hukommelsestapet (19). Denne oppreguleringen kan ha alvorlige nevrotoksiske konsekvenser, fordi det ser ut til at det fører til eksitotoksisisk nerveskade slik man også kan se ved iskemisk skade, hypoglykemi og langvarige anfall (25). Etanol er også en rik kalorikilde, men inneholder ingen næring eller vitaminer, og personer med alkoholisk syndrom vil over tid kunne utvikle underernæring og vitaminmangel, som kan føre til Wernickes encefalopati. Ved langvarig misbruk vil dette kunne utvikle seg videre til bl.a. Korsakoffs syndrom, hjernedegenerasjon, myopati og nevropatier (17, 23).

Som tidligere nevnt er Mg^{2+} en viktig regulator av Ca^{2+} -influx via NMDA-reseptorene. Et viktig poeng her er at alkoholikere ofte lider av vitaminmangel, deriblant Mg^{2+} . De mangler dermed hjernens naturlige glutamatantagonist, og dette, sammen med økning av NMDA-ekspresjon, vil gjøre at de er mer utsatt for en overdreven eksitasjon og epileptiske anfall.

3.2.1.1 Alkohol og eksitotoksisitet

Glutamatindusert eksitotoksisitet antas å være mekanismen bak alkoholens nevrotoksisitet. Det antas også å være årsaken bak alkohol som teratogent stoff. En økt ekspresjon av NMDA-reseptorer vil føre til eksitotoksisitet, men det viser seg også at en forløpende alkoholadministrering og økt NMDA-ekspresjon pga dette, vil gjøre cellene ytterligere sårbare for den eksitotoksiske prosessen (19).

3.2.2 Den kroniske effekten av alkohol på det GABAerge systemet

Studier på rotter og mus viser at kronisk alkoholeksponisjon vil redusere ionekanalfunksjonen til GABA-A-reseptorene, pga. en nedregulering av reseptorene. Denne nedreguleringen antas å være en av mekanismene som ligger bak utvikling av alkoholtoleranse. Det vil også skje selektive opp- eller nedreguleringer av subenhetene til GABA-A-reseptorene. Disse endringene er antatt å være grunnet endringer i mRNA og genekspresjonen av GABA-reseptorene og de skjer som en respons på den økte stimuleringen under alkoholpåvirkning. Utvikling av alkoholtoleranse henger altså sammen med en reduksjon i ekspresjon og aktivitet av GABA-A-reseptorene, eller en endret sammensetning av reseptorene slik at de er mindre sensitive for neurotransmitterne. Disse endringene bidrar også til symptomene man ser ved alkoholabstinenssyndromet, se under punkt 4.1 (1, 19). Den GABAerge responsen på alkoholpåvirkning vil variere mellom ulike hjerneavsnitt. Denne variasjonen avhenger av distribusjon av de ulike subenhetene, og hvilke forbindelser de GABAerge nevronene har. Det ser ut til at den alkoholbetingede responsen er særlig avhengig av beta-subenheten på de GABAerge reseptorene (25). Også hemming av de GABAerge systemene ser ut til å hemme hukommelse og læring på sikt (19).

Her er det viktig å presisere at en inndeling mellom en akutt og en kronisk virkning blir noe kunstig. Graden av endringer man vil se avhenger av dosen alkohol og varigheten av eksponeringen. Det er

nok riktigere å se på dette bildet som et kontinuum med ulik grad av nedregulering og oppregulering, og graden bestemmes av varigheten og doseringen av alkohol. De kroniske effektene man ser er nok i mange tilfeller sekundært til den adaptasjonen som vil begynne nokså umiddelbart etter eksponeringsstart. Det sentrale elementet her, er at man vil få et nervesystem som befinner seg i en mer hypereksitabel tilstand med en redusert anfallsterskel, og at man dermed er mer sårbar for epileptiske anfall.

4.0 Innvirkningen av alkohol på epilepsi

På bakgrunn av det man allerede vet om mekanismene bak epileptiske anfall, og virkningen av alkohol på sentralnervesystemet, er det tydelig at alkohol vil ha en påvirkning på nervesystemet. I tilfeller med epilepsi vil man få en interaksjon med et nervesystem hvor det allerede foreligger en økt sannsynlighet for epileptiske anfall. Det er estimert at prevalensen av epilepsi hos alkoholikere er tre ganger høyere enn i befolkningen generelt (6). Prevalensen av alkoholisme blant epilepsipasienter er bare noe høyere enn i den vanlige befolkningen. Det er imidlertid en kompleks sammenheng mellom inntak av alkohol og epileptiske anfall (6, 22).

Det er flere typer alkoholrelaterte anfall som kan deles inn etter underliggende etiologi, der man har: alkoholabstinensanfall, inntaksutløste anfall hos pasienter som har epilepsi, alkoholindusert epilepsi, alkoholprovoserte anfall, epilepsipasienter som misbruker alkohol og posttraumatisk epilepsi sekundær til alkoholmisbruk, se tabell 3 (6). Denne oppdelingen blir imidlertid svært teoretisk og det vil i praksis være tilfeller med overlappende etiologi, og ikke minst, varierende definisjoner av begrepene i litteraturen. Det vil dermed være mer korrekt å se på dette som kliniske bilder der flere faktorer spiller inn på det endelige resultatet, og behandle hver pasient individuelt.

Tabell 3 (6)
Inndeling av alkoholrelaterte anfall
Alkoholabstinensanfall
Inntaksutløste anfall hos pasienter som har epilepsi
Alkoholindusert epilepsi
Alkoholprovoserte anfall
Epilepsipasienter som misbruker alkohol
Posttraumatisk epilepsi sekundært til alkoholmisbruk

På bakgrunn av de tidligere delene av oppgaven om mekanismene bak epilepsi i seg selv og innvirkningen av alkohol på CNS, kan man dra slutningen om at alkohol i høy grad kan senke anfallsterskelen i CNS generelt, og særlig hos pasienter som allerede har en epilepsidiagnose. Dette gjelder særlig pasienter som har juvenil myoklon epilepsi og idiopatisk generalisert epilepsi (6).

4.1 Alkohol abstinenssyndrom, AAS

Alkoholabstinenssyndrom defineres som «de symptomer og tegn som oppstår hos et alkoholavhengig individ ved opphør av alkoholpåvirkning. Det oppstår typisk 24-28 timer etter inntak av den siste drinken», og vil gi symptomer som svette, angst og tremor (26). Vel 90% av pasientene rapporterer at anfall vil forekomme 7-48 timer etter siste alkoholinntak (27).

Som tidligere nevnt vil alkoholpåvirkning føre til en oppregulering av NMDA-reseptorer og en nedregulering av den GABAerge aktiviteten (19, 28), slik at nervesystemet befinner seg i en hypereksitabel tilstand med økt sentral eksitasjon og redusert sentral inhibisjon når alkoholpåvirkningen faller bort (15). Selv om man i mange tilfeller kan finne økte mengder av GABA i blodet i abstinensfasen, vil den totale GABAerge aktiviteten være redusert pga den tidligere alkoholpåvirkningen. I tillegg vil også en spenningsstyrt Ca^{2+} -strøm modulere neurotransmitterfrigjøring og ekspresjon av gener som regulerer produksjonen av NMDA- og GABA-reseptorproteiner. Kontinuerlig alkoholpåvirkning vil øke ekspresjonen av Ca^{2+} -kanaler og dermed bidra til alkoholtoleranse og AAS (26). Dette kan også føre til Ca^{2+} -mediert exitotoksisk celledød. Det er funnet forhøyede verdier av eksitatoriske neurotransmittere i CSF til alkoholavhengige pasienter, og det kan være en sammenheng mellom disse eksitatoriske neurotransmitterne og oksidative markører (19).

Et typisk trekk ved AAS er den økte sympatikusaktiviteten som gir de kliniske kjennetegnene takykardi, hypertensjon, svette, tremor osv. Også nivåene av noradrenalin er økte (15). GABA-A og GABA-B-medierte mekanismer er avgjørende for å formidle den angstliknende tilstanden mange opplever i denne situasjonen. Disse symptomene er også formidlet gjennom en økt sympatisk aktivitet som er noradrenalinmediert. Det er i tillegg observert økt transmisjon av dopamin under AAS, og det er spekulert i hvorvidt dette kan spille en rolle for utviklingen av hallusinasjoner. Dette vil imidlertid være mer relevant ved delirium tremens, da hallusinasjoner ikke er definert som en del av AAS (26).

Det er flere studier som rapporterer tilfeller med alkoholabstinensanfall. Inklusjonskriteriene varierer noe mellom de ulike studiene, men de overordnede konklusjonene ser ut til å samsvare med hverandre. Av pasienter lagt inn med anfall er det mellom 40-50% som opplever at anfallene hadde sammenheng med alkoholinntak. Andre faktorer kan være for eksempel traume, og det må presiseres at selv om det foreligger en historie med alkoholforbruk var det ikke alle anfallene som ble karakterisert som abstinensanfall. Måten de skilte dette på var at det fant andre mulige underliggende faktorer. Det er viktig å presisere her at man ikke kan tillegge et anfall å være et abstinensanfall dersom det også foreligger metabolske forandringer. Dersom dette er tilfelle, vil man ikke sikkert kunne si at anfallene er i sammenheng med alkoholinntak og fallende alkoholkonsentrasjon, fordi muligheten for at det kan være påvirket av de metabolske forandringene er også til stede. Også tiden mellom alkoholinntaket og anfallene varierer, noe som vanskeliggjør et klart definert tidsintervall for alkoholabstinensanfall (5).

Anfall oppstår i de fleste tilfeller hos alkoholbrukere med langvarig forbruk, men det er også rapportert om tilfeller med mindre inntak over kortere tid. Ved AAS er det ikke snakk om en epilepsi pga alkoholindusert hjerneskade, men et epileptisk anfall induert av langvarig alkoholforbruk og deretter abstinens. Når det gjelder typen anfall er konklusjonen noe sprikende, der noen forfattere konkluderer med en overvekt av generaliserte anfall og nesten ingen fokale, mens andre rapporterer en større andel av fokale anfall (5). En studie fant at et fåtall av pasientene hadde fokale anfall, og de fleste av disse hadde fokale cerebrale lesjoner, og dette vil kunne forklare hvorfor anfallene var fokale (27). Det er også kun et fåtall av pasientene som viser signifikante EEG-forandringer forenelig med epileptisk aktivitet utenom anfall. Dette gjelder av de pasientene som ikke hadde tidligere historie med epilepsi (5). Forklaringen på hvorfor mesteparten av anfallene var generaliserte blir spekulativt, men man kan tenke seg at alkohol jo har en global virkning på hele CNS.

Dette kan legge til rette for at det utvikler seg generaliserte anfall, noe som underbygges av at de som hadde fokale cerebrale lesjoner hovedsakelig fikk fokale anfall.

4.1.1 Komplikasjoner av AAS, epileptiske anfall

Hos en pasient med AAS vil anfallsterskelen være redusert, og pasienten er mer sårbar for epileptiske anfall. Anfallene skjer oftest innen 48 timer etter avsluttet alkoholinntak. Det er imidlertid et svært komplekst forhold mellom alkohol, alkoholrelaterte anfall og epilepsi, og ved AAS vil det oftest også være andre faktorer som spiller inn. Andre faktorer som spiller inn og som også kan være eneste årsak, kan være hypoglykemi, elektrolyttforandringer, CNS-infeksjoner, okkulte traumatiske intrakranielle blødninger og bruk av ulovlige rusmidler (26). Det er også en teori om at gjentatte alkohol abstinensanfall i seg selv vil ha en positiv feedback effekt og igjen føre til flere anfall. Dette er imidlertid en "gammel" teori, og det er ikke nytt materiale på dette området (29).

4.2 Inntaksutløste anfall hos pasienter som har epilepsi

Det er oppfattet som en sannhet at pasienter med epilepsi er mer sårbare for anfall i sammenheng med alkoholinntak (6). Det foreligger derimot lite materiale om patofysiologien rundt dette fenomenet. Man må dermed se på en sammenheng mellom kunnskapen om mekanismene bak epilepsi og hvordan alkohol vil påvirke CNS, og dermed sette dette sammen til et bilde. Det beste scenarioet som vil illustrere dette er patofysiologien rundt AAS, som jeg allerede har tatt for meg. Det mest sentrale i denne sammenhengen er at man vil ha et endepunkt der alkohol, eller bortfall av alkoholpåvirkning sådan, vil føre til et hypereksitabelt nervesystem som er mer sårbart for epileptiske anfall, og som i noen tilfeller vil føre til en økt anfallsfrekvens.

Idiopatisk generalisert epilepsi, spesielt juvenil myoklon epilepsi, er særlig følsom for alkohol (6). Dette gjelder særlig i sammenheng med medvirkende faktorer som stress, søvn mangel og endret metabolisme av antiepileptika. Blant pasienter som misbruker alkohol vil det være en større forekomst av epileptiske anfall, men blant pasienter med en epilepsidiagnose ser man imidlertid at det er redusert risiko for alkoholforbruk og – misbruk. Litteraturen viser at lavt til moderat alkoholforbruk ikke vil gi store effekter på anfallsfrekvens, eller på farmakokinetikk av antiepileptika. Pasienter med et større forbruk vil imidlertid være mer utsatt for å få anfall. Dette i kombinasjon med redusert søvn og/eller utelatelse av å ta medisin, kan være særlig risikabelt for pasientene. Noen pasienter rapporterer manglende compliance grunnet frykt for interaksjoner mellom medisiner og alkohol. Den viktigste faktoren er nok likevel at pasientene glemmer å ta medisinene sine når de er under påvirkning av alkohol. Dette er særlig aktuelt dersom det er snakk om pasienter som også misbruker alkohol (30-32). Andre forfattere har fokusert på andre årsaker til redusert compliance, herunder frykt for toleranseutvikling og avhengighet og forsøk på selv å titrere ned dosen av medisiner slik at de selv kunne bedømme akkurat hvor mye de trengte, og dermed unngå overmedisinering (33). Under punktet medisinering og compliance er det dermed også flere faktorer som spiller inn og vil påvirke anfallsfrekvens og frekvensregulering.

I en studie utført i England i 1990 på to pasientgrupper med epilepsi på to forskjellige sykehus, fant de at 10 % i den ene gruppen (av 70) og 15 % i den andre gruppen (av 64), hadde en sammenheng mellom alkoholinntak og epileptiske anfall. Det var varierende hvor mange enheter som var nødvendig å innta for å utløse anfall. Mange måtte over 10 enheter for å utløse anfall, mens et par lå på 4-7 enheter. Dette betyr at det i de fleste tilfeller var nødvendig med store alkoholinntak for å

oppnå anfallsutløsning. Andelen av pasientgruppene som hadde et større forbruk av alkohol, var den samme som i befolkningen for øvrig. Den andre gruppen hadde et større prosenttall, men dette var også en gruppe av pasienter med vanskelig behandlingsbar epilepsi. Dette betyr også at alkohol kan ha en større rolle som utløsende faktor hos pasienter med dårlig regulert epilepsi. Tre pasienter rapporterte også opphør av anfallene ved avhold fra alkohol. Denne studien viser at det er flere pasienter som opplever en klar sammenheng mellom alkoholinntak og epileptiske anfall. Den konkluderte imidlertid med at alkoholinntaket må vanligvis være av større karakter, og at et "sosialt" alkoholinntak på <6 enheter pr uke ikke ser ut til å påvirke anfallshyppigheten. Her er det imidlertid variasjoner mellom pasientene og deres alkoholforbruk, og en «sikker» grense er ikke mulig å sette (34). Denne observasjonen om at et begrenset "sosialt" alkoholinntak ikke vil påvirke anfallsfrekvensen bekreftes også av andre forfattere (35). Av disse resultatene kommer det imidlertid også veldig klart frem at majoriteten av pasientene ikke merker en sammenheng mellom alkoholinntak og økt anfallshyppighet (34).

En annen studie med en pasientgruppe på 25 pasienter (med vanskelig behandlingsbar epilepsi) viste derimot at anfallsfrekvensen falt tre dager før og etter alkoholinntak. EEG-målinger viser imidlertid at 19 pasienter hadde endret aktivitet i EEG, målt 3 timer, 1 dag og 3 dager etter inntak. 3-timersmålingen viste redusert aktivitet, mens 3-dagermålingen viste økt epileptogen aktivitet. Denne studien konkluderte med at det er flere faktorer som spiller inn enn kun alkohol som anfallsutløsende mekanisme. De viktigste enkeltfaktorene er søvnmangel, alkoholens effekt på de antiepileptiske medikamentene, og pasientenes etterlevelse til å ta medisinene sine. Særlig sistnevnte vil ha en betydning her. Grunnen til dette er at alkohol har en hemmende virkning på nervesystemet, på samme måte som mange antiepileptiske medikamenter. Dersom pasientene ikke tar medisinene sine, vil de ved opphør av alkoholinnflytelse, miste begge faktorene som hemmer den epileptogene aktiviteten, og dermed være betraktelig mer utsatt for anfall (32). Også her var det snakk om akutt intoksikasjon. Denne artikkelen er blitt kritisert for å undersøke anfallsfrekvens under et kort tidsrom, og den manglende økningen i anfallsfrekvens kan mulig være tilfeldig på bakgrunnen av kunnskap om normale svingninger i anfallsfrekvens, og forsøket blir derfor ikke representativt (35).

Den nevnte artikkelen (35) som kritiserte dette forsøket har selv utført en dobbel blindet studie der de administrerte maks 3 alkoholholdige drikker til pasientene to ganger i uken. Denne studien ble delt opp i flere faser, både med og uten alkoholeksponering, men varigheten var totalt 2 år og hadde et varierende antall pasienter (22-52, inkludert kontrollgruppe) i de ulike fasene. Her klarte de ikke å fremprovosere en økt anfallsfrekvens. De peker imidlertid på at alkoholdosen og eksponeringen ikke var stor nok. Her blir det også tatt opp at den antatte sammenhengen mellom alkoholinntak og økt anfallsfrekvens mulig er basert på tilfeller med pasienter som misbruker alkohol og dermed har et mye større forbruk. Konklusjonen deres blir dermed at et "sosialt inntak" av alkohol vil være trygt i forhold til anfallsutløsning, men at det kan se ut til at større forbruk over lengre tid i større grad vil kunne utløse anfall (35).

Disse observasjonene deles av flere andre artikler, som finner at det er en sammenheng mellom alkoholinntak hos pasienter med epilepsi, og anfallsutløsning (36). Det ser ut til at pasienter med epilepsi, uavhengig av god eller dårlig anfallskontroll i utgangspunktet, vil ha flere anfall i forbindelse med alkoholinntak enn uten (27). Det synes derfor å kunne være individuelle variasjoner etter type anfall, andre medvirkende faktorer og mengde alkohol.

Andre observasjoner som er relevante er blant pasienter som har et regelmessig alkoholforbruk. Her vil de som drikker ofte også drikke større mengder, og andelen menn med alkoholforbruk vil ha et større forbruk med økende alder. Det ser til tross for dette ut til at det var mindre vanlig med anfall etter alkoholinntak i den eldre populasjonen. Hvis man deler pasienter inn etter hvor ofte de drikker, vil de som drikker ofte i større grad oppleve en sammenheng mellom alkoholinntak og anfall. Dette kommer jeg også tilbake til i forhold til mitt eget pasientmateriale. Anfallsutløsning som følge av alkohol var også hyppigere blant pasienter med epilepsi med ukjent årsak enn pasienter med genetisk epilepsi. Det er imidlertid også her noe sprikende resultater i litteraturen, og andelen som rapporterer en positiv sammenheng varierer betraktelig mellom studiene. Dette kan ha en sammenheng med hvor store mengder alkohol det er snakk om i de ulike studiene. En tendens som likevel går igjen er at pasienter med et større forbruk i større grad rapporterer en positiv sammenheng, mens pasienter med mindre forbruk i mindre grad rapporterer en sammenheng (5). En klar definisjon av hvor store mengder alkohol det er snakk om er likevel vanskelig, dette vil variere veldig fra individ til individ, og det vil være vanskelig å sette en cut-off verdi for hvor mye alkohol som er nødvendig for å senke anfallsterskelen signifikant.

En annen observasjon som også er interessant, er at det i flere studier er undersøkt rollen av lysstimulering som bidragende faktor til anfallsutløsning under abstinensfasen. Omtrent halvparten av pasientene var mer sårbare for lysstimulering. Dette tyder på at det i mange tilfeller ikke kun er alkoholen som spiller en rolle for anfallsutløsning, men at det i mange tilfeller også er andre faktorer som spiller inn. Man kan også stille spørsmål om lysømfintlig og alkoholømfintlig epilepsi er «beslektet». En slutning man her kan trekke er at den endelige konklusjonen rundt anfallsutløsende faktorer er hvorvidt de senker anfallsterskelen i tilstrekkelig grad, og hvorvidt det er en eller flere faktorer som spiller inn her (27).

En finsk studie fra 1984 identifiserte også alkoholinntak som den viktigste faktoren til status epilepticus blant pasienter som ble lagt inn på et sykehus i Helsinki. Blant pasientene i dette materialet var det 62 pasienter som hadde en underliggende epilepsidiagnose. Her hadde de definert status epilepticus som residiverende GTK-anfall over 30 min, eller repeterende anfall uten gjenvinning av bevisstheten mellom anfallene. Denne studien fant at blant 82 innleggelser, ville alkohol være eneste årsak til SE i 19,5% av tilfellene, og bidragende faktor i 15,9% av anfallene. Dette utgjorde en total på 35,4% av alle tilfellene av SE som var assosiert med alkoholinntak. Av pasientene som hadde en underliggende epilepsidiagnose var det 10 som hadde residiverende (mer enn 1) SE. Det er imidlertid ikke presisert klart hvor mange av pasientene som med alkoholbetinget SE som hadde en underliggende epilepsidiagnose. Av de med flere enn 1 tilfelle var det imidlertid ofte snakk om en sekundær epilepsi, til cerebrovaskulære hendelser. I denne studien påviste de en sterkere sammenheng mellom alkoholinntak og SE enn det er gjort i andre studier. Dette kan til dels forklares ved at drikkevanene i Finland (liknende Norge), er preget av store inntak i helgen (37).

4.2.1 Effekten av alkohol på antiepileptika

Alkohol vil kunne interagere med legemidler enten i leveren eller i sentralnervesystemet. I sentralnervesystemet vil det som nevnt være gjennom sin virkning på NMDA- og GABA- reseptorer, samt en rekke andre. Medikamenter som virker på sentralnervesystemet og de samme reseptorsystemene vil få sin virkning endret av alkohol (38).

Alkohol vil i store konsentrasjoner ha en 0-orden kinetikk, mens i det i mindre konsentrasjoner vil ha en 1-ordens kinetikk. Alkohol metaboliseres til acetaldehyd av to enzymsystemer, ADH og MEOS. Acetaldehyd brytes ned til acetat av ALDH. ADH og MEOS vil være hastighetsbegrensende steg. Alkohol vil ved kortvarig påvirkning fungere som en kompetitiv inhibitor slik at metabolismen av andre medikamenter og antiepileptika reduseres, og halveringstiden øker. MEOS spiller vanligvis ikke så viktig rolle i metabolismen av alkohol, men vil ved store og langvarige inntak induceres, slik at systemet får en større kapasitet. Dette betyr at ikke bare alkohol, men også antiepileptika metaboliseres raskere. Dette siste fenomenet kan redusere nivåene av antiepileptika, og dermed gi behov for økt dose for å oppnå ønsket antikonvulsiv effekt. Dersom det i tillegg foreligger kronisk leversykdom, vil proteinproduksjonen gå ned og bindingskapasiteten gå ned, noe som vil videre komplisere bildet (30).

4.3 Alkoholprovoserte anfall

Akutt alkoholintoksikasjon som årsak til epileptiske anfall er uvanlig og noe kontroversielt. Dette er snakk om epileptiske anfall som forekommer når konsentrasjonen av alkohol i blodet er høy (5). Sporadiske epileptiske anfall kan oppstå etter større enkeltinntak (6). Her antas det at den bakenforliggende mekanismen er metabolske eller toksiske forstyrrelser, interkurrent infeksjon eller akutt alkoholrelatert traume hos misbruker. Dette må også ses på bakgrunn av det man vet om effekten av alkohol på sentralnervesystemet (6, 39). Man trenger altså ikke nødvendigvis å ha et kontinuerlig større alkoholinntak for at det skal kunne virke utløsende eller disponerende for epileptiske anfall, men det kan forekomme under selve intoksikasjonen. Det er beskrevet et fåtall av slike tilfeller i litteraturen. Her er det undersøkt pasienter som rapporterer amnesisk destruktiv oppførsel, der alkohol har vært årsaken til midlertidig bevissthetstap, forvirring, transeliknende tilstander, raseri eller krampeanfall. EEG-undersøkelser av disse pasientene rapporterer funn forenelig med komplekse partielle anfall, under påvirkning av relativt små mengder alkohol (1-8 enheter). Andre studier har funnet langsom aktivitet eller «sharp waves» på EEG under liknende forhold. Her var det imidlertid ingen korrelasjon mellom atferd og EEG-forandringer. Dette peker mot at alkoholprovoserte anfall kan forekomme, men det også i mange tilfeller kan være snakk om pasienter med preeksisterende ukjente partielle anfall, og fastsetting av alkohol som utløsende agens i denne sammenhengen vil da være problematisk. Her trengs det ytterligere studier for å dokumentere og fastslå dette (5). På bakgrunn av det man vet om at akutt alkoholintoksikasjon vil gi et øyeblikksbilde med redusert anfallsterskel, kan man konkludere med at dette fenomenet vil være mindre sentralt her i denne sammenhengen.

4.4 Epilepsipasienter som misbruker alkohol

Pasienter med epilepsi som utvikler et alkoholmisbruk, får nesten uten unntak en komplisert anfallssituasjon (6). Dette kompliserer også behandlingen, da pasientene ofte ikke har noen faste rutiner verken når det gjelder livsrutiner, eller rutiner i forhold til deres epilepsi og medisininntak (6). I en studie av alkoholikere med epileptiske anfall, hadde 7 av 241 en kjent diagnose med idiopatisk generalisert epilepsi. Her hadde anfallene startet før alkoholmisbruket, og det var ikke alkoholmisbruket som hadde ført til anfall. Her opplevde 3 pasienter at anfallene var under kontroll, bortsett fra ved alkoholinntak, 2 at anfallene kom etter langvarig alkoholinntak, og 2 at de hadde uregelmessig anfallsfrekvens, men at halvparten av anfallene kunne knyttes til episoder med stort alkoholforbruk (27). Dette underbygger også at pasienter med epilepsi og alkoholmisbruk vil ha et

svært varierende bilde, både mellom individer, men også for ett individ. Dermed blir også anfallssituasjonen vanskeligere å forutsi og regulere.

4.5 Alkoholindusert epilepsi

Dette er spontane epileptiske anfall som oppstår etter gjentatte abstinensanfall. Her antar man at mekanismen som ligger bak er kindling. Kindling vil si en prosess der periodevis elektriske stimuleringer av hjerneavsnitt med intensitet for lav til å forårsake EEG- eller atferdsforandringer, over tid vil gi anfallstilstander. I denne sammenhengen vil det være snakk om repeterte episoder med abstinensanfall, som stimulerer subkortikale strukturer og dermed fører til en progresjon og forverring av abstinensanfallene (29). Dette skiller seg dermed fra posttraumatisk epilepsi sekundært til alkoholmisbruk ved at det i dette tilfellet er snakk om den epileptiske aktiviteten i seg selv som disponerer for videre spontane epileptiske anfall, og det er da ikke betinget av alkoholens skadelige effekt, men anfallenes. Her er det også antatt at det kan foreligge en underliggende predisponerende faktor (6, 29). Karakteristisk her er at anfallene og epilepsisykdommen gir seg til kjenne etter langvarige intoksikasjoner, og anfallene blir egentlig ikke problematisk før pasientene blir avholdende fra alkohol (27).

I forhold til SE som følge av alkoholmisbruk, ser det også ut til at det i mange tilfeller er snakk om en historie med alkoholabstinens som ligger til grunn for at det utvikler seg en SE, og med alkoholinntak som den viktigste årsaken til hoveddelen av tilfellene med SE (37, 40). Det blir dermed vanskelig å skille et alkoholabstinenssyndrom fra en alkoholindusert epilepsi, særlig dersom pasientene har en pågående alkoholpåvirkning. I tillegg vil det også her være snakk om kliniske bilder med sammensatte historier, og det er ofte flere andre faktorer som også spiller inn.

4.6 Posttraumatisk epilepsi sekundært til alkoholmisbruk

Et langvarig alkoholmisbruk disponerer for hodetraumer, og øker risikoen for å utvikle sekundær epilepsi (6). Her er det viktig å skille dette fra alkoholabstinensanfall og alkoholinduserte anfall, ved at den bakenforliggende etiologien i dette tilfellet er alkoholens toksiske effekt på CNS som gir atrofi, traumer, blødninger og infarkter. Disse anfallene vil dermed oftest ha fokal start, men blir oftest sekundært GTK, og kan være vanskelig å skille fra alkoholabstinensanfall (5, 6). Studier har også funnet at 30-49% (6) av pasienter med epileptiske anfall har et forhøyet alkoholforbruk, og inntak av store mengder alkohol, og denne sammenhengen virker å være relativt sterk (41, 42). Det virker likevel ikke som man kan sette en fiksert terskel for hvor stort inntak som er nødvendig, men et forbruk over 4 enheter pr dag går igjen i flere artikler (41, 42).

En svakhet med studiene her er også at de primært ser på abstinensanfall (eller har ulike definisjoner), som ikke nødvendigvis er en ordinær epilepsi. Dette problematiseres videre av at det finnes noe uenighet og inkongruens mellom definisjoner av epileptiske anfall og inklusjonskriterier til studiene (36, 41).

5.0 Konklusjon

På bakgrunn av materialet i oppgaven, er det tydelig at det her foreligger en interaksjon mellom alkohol og de eksitatoriske og inhibitoriske mekanismen i CNS, og dermed mellom alkohol og epileptiske anfall. I forhold til effekten av alkohol hos pasienter med epilepsi, er materialet noe mer sprikende eller fraværende, og man vil ikke her trekke ufravikelige konklusjoner og generalisere

rundt alkohol som anfallsutløsende faktor for alle pasienter med epilepsi. Det vil likevel være en viktig faktor for visse undergrupper av pasienter. Man kan dermed, på bakgrunn av resultatene se trenden mot en sammenheng, og dermed undersøke videre og tilpasse på individnivå for å trekke sikre konklusjoner og for å skape en best mulig situasjon for pasientene. Til tross for sprikende resultater i litteraturen, konkluderer de fleste med at et lavt inntak i de fleste tilfeller vil være greit for pasienter med epilepsi, men at større inntak vil skape problemer. Dette gjelder da både for pasienter som allerede har en epilepsidiagnose, men også for pasienter som misbruker alkohol, og stor i risiko for å få epileptiske anfall i form av alkoholabstinensanfall eller alkoholindusert epilepsi etter langvarig forbruk. Det er imidlertid et viktig tema å adressere. Dette fordi det vil spille inn på det kliniske bildet og anfallsfrekvens, og bidra til en bedre anfallskontroll for pasienter med epilepsi. Som det fremkommer av oppgaven vil ikke alkohol alene alltid være den viktigste anfallsutløsende faktoren for pasienter med epilepsi. Noen undergrupper vil imidlertid likevel oppgi alkohol som en av de viktigste anfallsutløsende faktorene, for eksempel pasienter med juvenil myoklon epilepsi. Det er imidlertid en viktig faktor å undersøke, fordi den sosiale utbredelsen er stor, og den vil dermed være en kvantitativt viktig faktor som også er relativt enkel å unngå dersom man skulle oppleve en sammenheng.

6.0 Diskusjon

Som nevnt tidligere er dette et tema som mangler tilstrekkelig dokumentasjon på den direkte sammenhengen mellom alkohol og epileptiske anfall. En annen kompliserende faktor er at mange av artiklene funnet i Pubmed er relativt gamle. Det var derfor til tider noe vanskelig å vurdere artikkelens validitet i dag, og hvorvidt de publiserte data og teoriene fremdeles er gjeldende. Videre virker det også som at det ikke er gjort mye arbeid på alkoholens effekt på primær epilepsi. Det er imidlertid mye arbeid som er gjort på epileptiske anfall som følge av langvarig eller stort alkoholforbruk, men dette er ikke helt i samsvar med min problemstilling. Hoveddelen av oppgaven blir dermed basert på et lite antall artikler, og flere av dem er også over 20 år gamle. Dette gjør også at konklusjonen og resultatet blir noe mer usikkert. Det trengs mer og mer oppdatert arbeid på feltet før man kan trekke sikre konklusjoner.

En annen vanskelighet og kompliserende faktor i denne sammenhengen er endringer i definisjoner og klassifisering av epilepsi. Det er dermed svært mange ulike begreper som blir brukt i litteraturen, og det er vanskelig å sette det sammen under en felles klassifisering og definisjon. Også her vil det spille inn at en teoretisk tilnærming til disse kliniske scenarioene vil bli svært kunstig, da det de fleste pasienter har sammensatte eller ikke klarlagte epilepsityper. Det er også vanskelig å sette disse varierende og sammensatte kliniske tilfellene inn i vekslende definisjoner og klassifiseringer i endring. Den mest fornuftige tilnærmingen her vil dermed være å se på pasientene som individuelle tilfeller, og være klar over at de fleste vil ha overlappende, og noen ganger uavklart etiologi bak sine kliniske bilder. Man må dermed i en klinisk sammenheng bruke den kunnskapen man har, men ikke se seg blind på teoretiske klassifikasjoner og definisjoner, men heller finne frem til behandlinger og konklusjoner som passer den individuelle pasienten best.

7.0 Klinisk materiale

7.1 Introduksjon

For å undersøke om de teorier og sammenhenger jeg har funnet i litteraturen stemmer overens med pasientenes opplevelse av situasjonen, undersøkte jeg en gruppe på 20 pasienter som fikk gjennomgå et spørreskjema.

7.2 Metode

Utvalget av pasienter var fra nevrologisk poliklinikk på Rikshospitalet. Pasientene ble tilfeldig utvalgt ved at de ble spurt om de hadde tid og lyst til å delta i studien. Jeg gikk gjennom et spørreskjema med dem, bestående av kvantitative og kvalitative spørsmål. Spørsmålene dreide seg om typen epilepsi og anfall, hvilken behandling de fikk og effekten av denne, hvor stort alkoholinntak de hadde, i hvilken grad de opplevde at dette spilte inn på anfallsfrekvensen, og om det var eventuelle andre faktorer som spilte inn. Formålet med denne undersøkelsen var ikke å undersøke alkoholforbruket i seg selv, og jeg gikk derfor ikke mer inn på vanene rundt alkoholforbruk og eventuelle CAGE- og AUDIT-spørsmål. Før intervjuene fikk pasientene informasjon rundt formålet med undersøkelsen og at dette ville være snakk om fullstendig anonymisert informasjon. Alle signerte informasjonsskrivet, og det var ingen som trakk seg i løpet av intervjuet.

Dataene jeg samlet var på grunnlag av pasientopplysninger, ikke opplysninger fra journalen. Det er derfor enkelte usikre momenter her i forhold til selve diagnosen og epilepsitypen. Dette var imidlertid de forutsetningene vi hadde satt på forhånd. Dersom jeg skulle gått mer inn i journalen måtte vi søkt om godkjenning fra Regional komite for forskningsetikk.

7.3 Resultater

Av de 20 pasientene jeg snakket med var det 10 pasienter som hadde en generalisert epilepsi, 8 pasienter som hadde en fokal epilepsi, og 2 pasienter hvor typen epilepsi ikke var klarlagt.

Alkoholinntaket ble inndelt etter avholdende, lite, moderat og stort:

- Avholdende, ikke noe alkohol
 - 2 pasienter
- Lite: 0-10 enheter pr måned
 - 9 pasienter
- Moderat: 10-30 enheter pr måned
 - 4 pasienter
- Stort: over 30 enheter pr måned
 - 3 pasienter

Av 20 pasienter var det 18 (90%) som hadde et regelmessig alkoholforbruk. Av disse var det 3 som hadde et større inntak, 4 som hadde middels inntak og 9 som hadde et lite inntak.

Av de 18 pasientene som hadde et regelmessig forbruk var det 8 pasienter (44%) som rapporterte en positiv sammenheng mellom alkoholinntak og anfallsutløsning. Av disse 8, rapporterte 3 at det noen ganger ville gi anfall, 1 at det alltid ville gi anfall (før oppstart av medisiner), 3 at det hadde skjedd én gang, og 1 at det ville ha betydning, men kun i sammenheng med andre faktorer.

Tabell 4 Oversikt over pasientkarakteristika

Pasient-nummer	Årsak/mulig årsak	Type anfall	Medisin	Alkohol-forbruk	Rapporterte positiv sammenheng	Sammenheng med andre faktorer
1	Generalisert (Sekundært til hjernerystelse)	Absencer	Zarondan og Lamictal	16 enheter pr måned	Nei, men kan bidra	
2	Fokal	GTK	Trileptalog Topimax	0,16 enheter pr måned	Ja én gang	Stress? Større inntak enn vanlig.
3	Fokal	GTK	Fenemal og Lamictal	2-4 enheter hver måned	Nei	
4	Fokal (Sekundært til hjerneabscess)		Tegretol og Trileptal	2-4 enheter hver måned	Nei	
5	Generalisert	GTK	Rivotril	16-48 enheter pr måned (før graviditet)	Nei, mulig motsatt, og mulig et abstinensanfall dagen etter.	Flimmrende lys og sterkt sollys (men tåler lys under alkoholpåvirkning).
6	Fokal	GTK	Rivotril og Orfiril	Har kun smakt én gang	Nei	
7	Fokal		Tegretol og Keppra	Varierende, gj.snitt 1-2 enheter pr måned	Nei	
8		GTK?	Keppra	64 enheter pr måned	Ja	
9	Fokal (Sekundært til hjernerystelse)	GTK	Tegretol retard	1 enhet pr måned	Nei	
10	Generalisert	Myoklonier	Keppra	18 enheter pr måned	Ja	Søvnmangel, stress
11	Generalisert	GTK	Tegretol	1-8 enheter pr måned	Ja	Søvnmangel, musikk, mange stimuli
12	Generalisert	Myoklonier	Keppra og Orfiril	4-6 enheter pr måned	Ja, én gang	Søvnmangel, røyking, stress
13	Generalisert	Absencer	Orfiril	Smakt én gang		
14	Fokal (Sekundært til arteriovenøs malformasjon h. temporallapp)	GTK	Tegretol	24-32 enheter pr måned	Nei	
15	Usikkert	GTK (tre ganger)	Lamictal	30-60 enheter pr måned	Nei	
16	Generalisert	GTK	Keppra	Varierende, gj. Snitt 1-2 enheter pr måned	Nei	
17	Generalisert	Myoklonier og GTK	Lamictal, Rivotril og Orfiril	3 enheter pr måned	Nei	
18	Generalisert	GTK (ikke siden -92)	Orfiril	36 enheter pr måned	Ja	Søvnmangel, stress

19	Fokal (Sekundært til hodeskade?)	GTK	Tegretol	12 enheter pr måned	Ja	Søvnmangel
20	Generalisert	GTK	Lamictal	36 enheter pr måned	Nei	

Det er ikke mange klare sammenhenger mellom pasientenes fakta og om de opplever en sammenheng. Det er likevel påfallende at 4 av pasientene som rapporterte en sammenheng var de 4 pasientene (av alle) som hadde det høyeste inntaket.

Det er ingen klar sammenheng mellom epilepsitypene. Mange visste ikke helt hvilken type de hadde, eller det var ikke avdekket om det var noen spesiell type. 16 av pasientene hadde generaliserte anfall, og de fleste av pasientene som rapporterte en positiv sammenheng hadde generaliserte anfall. Dette kan jo også passe med at det i litteraturen kommer frem at det er primært pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi som rapporterte alkohol som mulig anfallsutløsende faktor.

Det var i denne lille gruppen ingen sammenheng mellom kjønn og anfallsutløsning. Det ser heller ikke ut til å være en klar sammenheng mellom alder og anfallsutløsning.

7.4 Konklusjon

Konklusjonen er at det var 44% av pasientene som hadde et regelmessig alkoholforbruk som rapporterte en positiv sammenheng mellom alkoholinntak og anfallsfrekvens. Det var imidlertid kun en som sa dette alltid ville være tilfellet (før medisiner), og de resterende 7 rapporterte at også andre faktorer ville spille inn. Det ser dermed ut til alkohol alene og i mindre mengder ikke kan sies å ha en ubetinget anfallsutløsende virkning, men at det i større mengder og i sammenheng med andre faktorer som søvnmangel og stress (som også vil stresse nervesystemet) vil i større grad virke anfallsutløsende. Her må det undersøkes mer rundt hvordan disse tilleggsfaktorene spiller inn, i hvilken grad disse medfører problemer og om tilleggsfaktorene kan unngås. Dette poenget støttes av flere andre studier, hvor det ser ut til at mindre inntak er problemfritt, mens større inntak viser en sterkere korrelasjon. De peker også på at det trengs flere gode studier på akkurat dette. (5) Dette kan i praksis bli veldig utfordrende. En ting er å bevise at større alkoholmengder har en bedre korrelasjon med anfallsutløsning, men å finne en cut-off verdi for hvor store mengder det er snakk om vil bli veldig vanskelig med tanke på stor individuelle variasjoner. Det vil også være mindre relevant å finne en eksakt grense, da dette kan være vanskelig å applisere til klinikken. Her vil det være viktigere å dokumentere at det er en klarere sammenheng mellom større inntak og anfallsutløsning, deretter må pasientene føle seg litt frem og finne ut selv hvor store inntak det er snakk om i akkurat deres tilfelle. Legens oppgave vil være å informere pasienten om den kunnskapen som foreligger, og på best mulig måte gi råd til pasienten om atferd og alkoholvaner i forhold til deres anfallstype og livssituasjon.

På spørsmålet om pasientene var interessert i å endre alkoholvaner, var det mange som sa at det allerede hadde gjort det med tanke på at de ikke ville ta noen sjanser med anfallsutløsningen. De som aldri hadde opplevd noen sammenheng så ikke noen grunn til å endre vanene sine, annet enn at de ikke likte tanken på å blande alkohol og medisiner.

Det at det var flere pasienter som opplevde at alkohol hadde utløst anfall én gang, og dermed ikke turte å provosere frem fler, kan tyde på at denne sammenhengen egentlig ville vært sterkere dersom

et høyere inntak hadde blitt opprettholdt. Dette er refleksjoner og antakelser fra min side, og ikke sikre konklusjoner, men det kunne i teorien vært interessant å gå nærmere inn på.

7.5 Feilkilder

Da materialet mitt baserer seg på opplysninger fra pasientene er det flere feilkilder man må regne med. For det første kan det være potensielle feilkilder i opplysningene rundt epilepsitype og eventuell etiologi som ligger bak. Her vet jeg at det særlig er enkelte pasienter jeg selv er usikker på. En annen faktor her er også at jeg er uerfaren, og at mitt kliniske skjønn kan medføre uriktigheter. Jeg mener likevel at det er en rimelig god overvekt av pasienter med relativt sikre opplysninger, og at materialet likevel er gyldig.

En annen feilkilde kan være rapportering av alkoholinntak fra pasientene. Man kan anta at flere pasienter underrapporterer mengden inntak. Da min problemstilling var å påvise eventuell sammenheng mellom alkoholinntak og anfallsfrekvens vil dette likevel ikke påvirke hovedspørsmålet. Det kan likevel gjøre tolkningene upresise.

7.6 Diskusjon

Jeg mener at identifiseringen og unngåelse av anfallsutløsende faktorer kan være med på å kontrollere epilepsien og redusere anfallsfrekvensen. Jeg har sett spesifikt på alkohol, som er oppfattet som å være en viktig utløsende faktor, uten at det egentlig er gjort mange studier på det, og i hvert fall ikke de senere årene.

Bakgrunnen for at alkohol virker utløsende for epileptiske anfall er man gjennom alkoholens umiddelbare inhiberende effekt på NMDA-reseptorer og fremmede effekt på GABA-reseptorer. Dette fører over noe tid til en oppregulering av NMDA-reseptorer og nedregulering av GABA-reseptorer slik at det tilpasses en ny likevekt. Når så alkoholkonsentrasjonen faller bort, vil det være en overvekt av eksitatorisk aktivitet i hjernen og anfallsterskelen senkes. Dette fører til at hjernen er mer sårbar for epileptiske anfall, og den klassiske situasjonen med anfall i abstinensfasen, ofte morgenen etter alkoholinntak.

Jeg tenker at grunnen til at alkohol regnes som en viktig utløsende faktor er ikke bare at den er veldig potent (i hvert fall ikke for alle typer), men det er noe veldig mange i befolkningen er eksponert for, og det er også en viktig del i mange sosiale sammenhenger. Derfor er dette viktig å ta opp fordi vi finner oss i en situasjon hvor både inntaket og unngåelse kan skape problemer. Med det mener jeg at inntaket kan skape problemer i forhold til økt anfallsfrekvens, men unngåelse kan skape problemer eller vanskelige situasjoner i sosiale sammenhenger.

Jeg har ikke funnet artikler som direkte undersøker sammenhengen mellom avhold fra alkohol og redusert anfallsfrekvens. Det er likevel mange pasienter med epilepsi som er avholdende, men det er vanskelig å si akkurat hvilken effekt dette har på deres individuelle anfallsfrekvens. Det kan likevel se slik ut at mellom epilepsipasienter og andre pasientgrupper er det en høyere andel av de som er avholdende, og man kan anta at avhold fra alkohol vil føre til en redusert anfallsfrekvens (43).

Når dette nå er identifisert som en mulig utløsende faktor er spørsmålet om hvorvidt man kan begrense eller påvirke inntaket sitt, og i hvilken grad dette er realistisk. I litteraturen nevner flere forfattere at et «sosialt inntak» (1-2 enheter) i de fleste tilfeller vil forløpe uten problemer (34, 35).

Hva som er et sosialt forbruk kan jo diskuteres. Jeg vil tro at mange ungdommer vil synes at 1-2 enheter er lite og de ville nok inntatt større mengder, særlig i helgene.

Mitt inntrykk av å snakke med pasientene var at mange, selv de som ikke hadde opplevd noen sammenheng mellom alkoholinntak og epileptiske anfall, ikke følte seg trygge på å innta større mengder alkohol. De ville ikke ta sjansen på at det eventuelt kunne utløse anfall, og «ulempene» ved å få anfall utveide «ulempene» ved et lavere alkoholforbruk.

Det var også mange som opplevde en raskere ruseffekt av alkohol i kombinasjon med medisiner, og de fleste syntes dette var ubehagelig da det gjorde rusen vanskeligere å forutsi og kontrollere. Mange likte heller ikke tanken på å blande alkohol og medisiner, og de hadde derfor et lavere forbruk i forhold til før de fikk diagnosen.

På bakgrunn av dette mener jeg at det er realistisk å forvente at pasientene vil redusere eller moderere sitt alkoholforbruk for å redusere risikoen for anfallsutløsning. Dette gjelder selvfølgelig særlig de som hadde sett en sammenheng mellom alkoholinntak og anfall, men jeg opplevde som angitt at mange som også rapporterte negativt på dette var forsiktige.

8.0 Referanseliste

1. Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A. Ethanol and neurotransmitter interactions--from molecular to integrative effects. *Prog Neurobiol.* 1998;55(5):509-35.
2. Gjerstad L, Tauboll E. [What is epilepsy?]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række.* 2003;123(10):1359-61.
3. Nakken KO, Refsland G, Lillestolen KM, Solaas MH. [Seizure-precipitating factors in epilepsy--what do patients report?]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række.* 2005;125(16):2172-4.
4. Wolf P. The role of nonpharmaceutic conservative interventions in the treatment and secondary prevention of epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 9:2-5.
5. Hauser WA, Ng SK, Brust JC. Alcohol, seizures, and epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29 Suppl 2:S66-78.
6. Brathen G. [Alcohol and epilepsy]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række.* 2003;123(11):1536-8.
7. Gjerstad L, Helseth, E., Rootwelt, T. *Nevrologi og nevrokirurgi, fra barn til voksen (5th edition ed., Vol 2).* Oslo: Forlaget Vett & Viten AS; 2010. 702 p.
8. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:815-46.
9. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(4):348-54.
10. Gahlot K, Lal VK, Jha S. Anticonvulsant potential of ethanol extracts and their solvent partitioned fractions from *Flemingia strobilifera* root. *Pharmacognosy Res.* 2013;5(4):265-70.
11. Oliva M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(11):1849-59.
12. Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S. Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci.* 2006;29(7):391-7.
13. Heuser K, Szokol K, Tauboll E. The role of glial cells in epilepsy. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række.* 2014;134(1):37-41.
14. Steinhauser C, Seifert G. Glial membrane channels and receptors in epilepsy: impact for generation and spread of seizure activity. *European journal of pharmacology.* 2002;447(2-3):227-37.
15. Nutt D. Alcohol and the brain. *Pharmacological insights for psychiatrists. The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 1999;175:114-9.
16. Holmes GL, Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res.* 2001;49(3):320-5.
17. Brailowsky S, Garcia O. Ethanol, GABA and epilepsy. *Arch Med Res.* 1999;30(1):3-9.
18. Sprow GM, Thiele TE. The neurobiology of binge-like ethanol drinking: evidence from rodent models. *Physiol Behav.* 2012;106(3):325-31.
19. Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Prog Neurobiol.* 2000;60(4):343-62.
20. Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav.* 2009;15(2):92-7.
21. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia.* 2012;53 Suppl 4:48-57.
22. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75 Suppl 3:iii16-21.
23. Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7(4):1540-57.
24. Rang HP, Dale, M M., Ritter, J M., Flower R J. *Rang and Dale's Pharmacology (6th ed.).* Churchill Livingstone Elsevier; 2007. 829 p.
25. Diamond I, Gordon AS. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol Rev.* 1997;77(1):1-20.
26. McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(8):854-62.

27. Victor M, Brausch C. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. *Epilepsia*. 1967;8(1):1-20.
28. Grant KA, Valverius P, Hudspith M, Tabakoff B. Ethanol withdrawal seizures and the NMDA receptor complex. *European journal of pharmacology*. 1990;176(3):289-96.
29. Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1978;133:1-14.
30. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1266-72.
31. Espir ML, Rose FC. Alcohol, seizures and epilepsy. *J R Soc Med*. 1987;80(9):542-3.
32. Rodin EA, Frohman CE, Gottlieb JS. Effect of acute alcohol intoxication on epileptic patients. *Archives of neurology*. 1961;4:103-6.
33. Gomes Mda M, Maia Filho Hde S. Medication-taking behavior and drug self regulation in people with epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 1998;56(4):714-9.
34. Heckmatt J, Shaikh AA, Swash M, Scott DF. Seizure induction by alcohol in patients with epilepsy experience in two hospital clinics. *J R Soc Med*. 1990;83(1):6-9.
35. Hoppener RJ, Kuyer A, van der Lugt PJ. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24(4):459-71.
36. Brennan FN, Lyttle JA. Alcohol and seizures: a review. *J R Soc Med*. 1987;80(9):571-3.
37. Pilke A, Partinen M, Kovanen J. Status epilepticus and alcohol abuse: an analysis of 82 status epilepticus admissions. *Acta neurologica Scandinavica*. 1984;70(6):443-50.
38. Morland J. [Interactions between drugs and alcohol]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2002;122(5):511-2.
39. Sandeep P, Cherian A, Iype T, Chitra P, Suresh MK, Ajitha KC. Clinical profile of patients with nascent alcohol related seizures. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(4):530-3.
40. Alldredge BK, Lowenstein DH. Status epilepticus related to alcohol abuse. *Epilepsia*. 1993;34(6):1033-7.
41. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010;51(7):1177-84.
42. Leone M, Bottacchi E, Beghi E, Morgando E, Mutani R, Amedeo G, et al. Alcohol use is a risk factor for a first generalized tonic-clonic seizure. The ALC.E. (Alcohol and Epilepsy) Study Group. *Neurology*. 1997;48(3):614-20.
43. Brathen G, Brodtkorb E, Sand T, Helde G, Bovim G. Weekday distribution of alcohol consumption in Norway: influence on the occurrence of epileptic seizures and stroke? *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2000;7(4):413-21.