

항경련제의 작용기전

Mechanisms of Antiepileptic Drugs

김 재 문

Jae-Moon Kim, M.D.

ABSTRACT

Established antiepileptic drugs (AEDs) decrease membrane excitability by interacting with neurotransmitter receptors or ion channels. AEDs developed prior to 1980 appear to act on sodium channels, gamma-aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors or calcium channels. Benzodiazepines and barbiturates enhance GABA_A receptor-mediated inhibition. Barbiturates increase the duration of chloride channel opening and at higher doses, they block voltage-dependent calcium channels presynaptically, decreasing excitatory amino acid (EAAs) transmission. Benzodiazepines also interact with the GABA_A receptor complex and increase the frequency of chloride channel opening. Phenytoin, carbamazepine and possibly sodium valproate decrease high frequency repetitive firing of action potentials by enhancing sodium channel inactivation. At higher doses, PHT may block sodium channels presynaptically and decrease EAAs release. In addition to the action on sodium channel, CBZ interacts with adenosine receptor and decrease cAMP, and block re-uptake of norepinephrine. VPA shows diverse mechanisms including sodium channel blocking. It increases synaptosomal GABA by increasing production and decreasing breakdown and interacts with T-type calcium channels preventing thalamocortical interaction necessary for absence. Ethosuximide and sodium valproate reduce a low threshold (T-type) calcium channel current. The mechanisms of action of newly developed AEDs are not fully established. Felbamate is broad-spectrum, and probably has multiple actions on sodium channels, interaction with GABA_A receptors, and interaction with NMDA receptors. Gabapentin binds to a high affinity site on neuronal membranes in a restricted regional distribution of the CNS. This binding site may be related to a possible active transport process of gabapentin into neurons. However this has not been proven and the mechanism of action of gabapentin remains uncertain. It is structurally related to GABA and its action of antiepileptic activity is suspected due to change of neuronal amino acids (interfere glutamate synthesis, block GABA uptake, and enhance GABA release). Lamotrigine, initially developed as an antifolate drug, decreases sustained high frequency repetitive firing of voltage-dependent sodium action potentials that may result in a preferential decreased release of presynaptic glutamate. It may also interact with GABA receptors but its primary antiepileptic action is on the sodium channel similar to the PHT and CBZ. Because of such a diverse mechanism of action, LTG is one of the wide spectrum AEDs. Oxcarbazepine's mechanism of action is not known; however, its similarity in structure and clinical efficacy to that of carbamazepine suggests that its mechanism of action may involve inhibition of sustained high frequency repetitive firing of voltage-dependent sodium action potentials. Vigabatrin is a "designer" drug as it is developed rationally, and it reversibly inhibits GABA transaminase, the enzyme that degrades GABA, thereby producing greater available pools of presynaptic GABA for release in central synapses. Increased activity of GABA at postsynaptic receptors may underlie the clinical efficacy of VGB. Tiagabine is a potent blocker of GABA re-uptake by glia and neuron. (J Korean Epilep Soc 4 : 108-118, 2000)

KEY WORDS : Antiepileptic drugs · Mechanism · Ion channel · Neurotransmitters.

Introduction

항경련제의 개발은 150년 이상의 역사를 갖는다. 이 기간 동안 항경련제의 발전은 비이성적인 시기에서 점차 합리적

인 기전을 갖는 약제의 개발로 이행되었다. 간질발작의 치료는 복잡한 의학의 분야로 특징적으로 장기간의 치료가 필요하며, 소아기에 흔히 사용되어야 한다는 점, 흡수, 대사, 배설, 생체내의 변환(biotransformation), drug-drug interaction 등의 복잡한 약역학을 갖는다는 점, margin of

충남대학교 의과대학 신경과학교실 Department of Neurology, College of Medicine, Chungnam National University, Chungnam, Korea

교신저자 : 김재문. 310-721 대전광역시 중구 대사동 640 TEL : (042) 220-7806 · FAX : (042) 252-8654

E-mail : jmoonkim@hanbat.chungnam.ac.kr

safety가 대부분 적다는 점, 치료나 예방의 효능이 불확실한 점, 기타 가격이 비싸다거나 순응도의 문제, 그리고 최근에 제기되는 quality of life issue 등을 고려하면 적절한 항경련제의 사용은 매우 어려운 일이며 이를 위하여 약물의 작용기전을 명확히 이해하는 일은 적절한 치료의 근간이라고 할 것이다.

항경련제의 개발의 역사는 1850년대의 bromide의 사용으로 시작되었으며 이는 increased sexual drive에 의하여 간질발작이 발생한다는 잘못된 믿음("wrong theory" era)에서 시작되었다. 이후 1912년에 이르러 수면제로 사용되던 phenobarbital의 항경련 효과의 우연한 발견(age of serendipity), 1920년대와 1930년대 초의 phenobarbital을 기초로 한 화학적으로 유사한 약제를 통한 primidone과 같은 항경련제의 개발(age of imitation), 그리고 1930년대 후반과 1940년대의 MES, PTZ, 그리고 기타의 동물모델을 이용한 PHT, ESM등의 개발(age of screening)의 시대를 통틀어 비이성적인(irrational) 시대로 분류할 수 있을 것이다. 그러나 Meritt와 Putnam의 연구와 마찬가지로 이러한 막연한 screening은 2000여 종류의 물질을 screening하여 PHT이라는 한가지의 약제를 발굴하는 비효율성과 수천가지의 개발된 약제 중 극히 일부만 임상에서 사용이 가능한 비생산성으로 인하여 새로운 길을 모색하게 되었다. 이후 1990년대에 들어 본격적으로 생화학적인 기전에 따른 개발(era of physiochemistry)이 본격화되어 GABA(VGB), glutamate(Remacemide), 기타의 channel blockers(LTG) 등의 개발로 이어졌다. 현재 우리가 경험하고 있는 이 시기의 항경련제의 개발은 더욱 합리적인 체제로 간질의 발생기전에 기초하여 개발되고 평가되었으며 약물의 designing 역시 신경전달물질의 imbalance의 교정이나 ion channel의 malfunction의 교정에 기초하여 이루어지게 되었다."

이렇게 개발된 항경련제는 화학적인 연구나 동물실험 등의 실험실적인 연구를 통하여 개발, 확립되고 임상연구를 통하여 임상에 이용되며 항경련제의 독성과 효능을 검증한다. 이러한 효능 검증의 전단계로 항경련제의 개발을 위하여는 여러 가지 방법이 사용되는데 이는 다시 세가지로 분류할 수 있어 우선 Merritt와 Putnam의 고전적인 방법과 마찬가지로 약물의 검색과 효능에 따른 항경련제의 발견이 시도될 수 있고, 두 번째로는 화학구조의 변형을 통한 합리적인 항경련제의 개발, 세째로는 약물의 기전에 기초한 항

경련제의 개발 등으로 나눌 수 있다. 이러한 세가지 방법이 모두 임상적으로 매우 유용한 항경련제의 개발방법이지만 이렇게 개발된 항경련제는 다시 동물실험을 통하여 효능과 부작용에 대한 연구가 종결된 이후에 비로소 인체에 적용이 가능하다. 동물실험 모델로는 고전적인 pentylenetetrazol (PTZ) model과 maximal electroshock(MES) model, 그리고 kindling model 등이 과거부터 이용되었으며 최근에는 spike-wave discharge model이나 유전적인 모델 등도 이용된다. 이렇게 복잡한 과정을 통하여 수 많은 연구가 이루어졌음에도 아직 매우 효과적이며 부작용은 극소화된 항경련제의 개발은 이루어지지 못하였다고 할 것이다.

향후의 항경련제의 개발은 유전적인 치료를 근간으로 한 gene product의 replacement나 gene의 repair로 향할 것은 명백하다. 그러나 간질을 일으키는 유전자를 찾아내고 이를 교정하는 작업은 이미 10여년 전부터 수행되어 왔고 지금도 진행중이다. 다만 임상에서의 적용이 가능한 시기가 언제쯤 도래하게 될지는 두고 보아야 할 것이다.

간질은 우리나라에서만도 25만 명 이상이 치료를 받고 있는 신경계의 흔한 질환이다. 최근 10년간 간질 치료에서의 가장 큰 발전은 수술적 요법과 더불어 생리와 신경생화학에 기초한 간질의 약물 치료라 할 것이다. 뇌를 구성하는 신경세포의 기능에 대한 이해는 간질의 치료를 더욱 과학적이고 이론적으로 변화시켰고 이를 근거로 적지 않은 새로운 종류의 항경련제가 개발되었다. 따라서 기존의 항경련제와 더불어 최근에는 더 다양한 종류의 항경련제를 이용하여 다양한 간질의 기전에 초점을 맞춘 치료가 가능하게 되었다. 이러한 치료는 환자로 하여금 부작용을 덜 경험하면서 더 완전한 발작의 치료가 가능하도록 하였다. 간질의 약물치료를 효율적으로 시행하기 위하여는 각각의 항경련제의 작용기전을 이해하는 일이 중요하다. 예를 들어 최근에 개발된 새로운 항경련제의 경우 VGB나 TGB와 같이 GABA의 대사 혹은 재흡수를 억제하여 GABA의 농도를 높여주는 약제나 TPM, ZNS, FBM과 같이 Na⁺ current를 변화 시킴과 동시에 GABA_A receptor를 조절하는 약제, 또한 고전적으로 사용되며 GABA-chloride channel에 작용하는 PB, BDZ 등과 같이 궁극적으로는 GABA의 변화에 관계되나 서로 이질적인 기전을 갖는 약제의 각각의 효과나 이들 약제의 polypharmacy 또는 FBM이나 TPM과 같이 glutamate에 관여하는 약제의 rational polypharmacy의 이론적 근거는 아직 명확하지 않아 이의 연구는 임상적으로

시급한 과제라 할 것이다. 따라서 간질의 기전에 바탕을 둔 약제의 치료는 상호 보완적으로 사용한다면 간질치료에 도움이 될 가능성이 높다고 할 것이다.

Designing of New AEDs

항경련제의 개발을 포함하는 간질의 기전이나 치료에 관한 대부분의 이론은 실험동물에서 얻어졌다. 이는 동물에서 유도/발생되는 경련이 사람의 간질과 비교하여 간질의 형성에 관한 단일 신경세포나 신경세포군의 실험에서 종족이나 개체간의 차이가 증명되지 않았다는 점에서 유용하다고 할 것이다. 간질의 형성에 관하여는 두 가지의 system을 생각할 수 있다. 즉 억제 system의 손상과 흥분 system의 활성화라고 할 것이다. 따라서 항경련제의 주된 작용기전은 이들 두 system의 조절이라고 할 수 있다. 따라서 간질발작의 발생기전을 이해함은 항경련제의 기전을 이해하는데 매우 중요하다고 할 것이다.

1. 간질발작의 발생기전

What Happens In the Epileptic Brain?

간질은 많은 뇌신경의 발작적인, 과도한, 동시성의 전기적인 방출로 기인된다. 이러한 간질의 현상은 발병된 뇌신경의 종류와 위치에 따라 다양한 양상을 보이게 된다. 간질은 유발원이나 요인이 없이 자발적이며 반복적인 발작으로 규정되며 뇌종양이나 뇌졸중, 두부외상 등의 직접적인 발작의 원인질환 외에 많은 경우 ionic & electrolyte imbalance, 탄수화물, 지질, 아미노산의 대사장애, 고열 등 뇌 이외의 질병에 의하여 유발되기도 한다. 이러한 반복적인 발작에 선행 또는 수반되는 현상을 이해하기 위하여 유전적인 간질모델, 화학적 간질유발 물질을 이용한 간질모델, 전기적인 kindling을 이용한 간질모델 등 많은 동물실험 모델이 사용되었으며 이러한 연구의 결과로 피상적으로나마 간질에 수반되는 여러 현상을 설명하게 되었다.

간질의 형성은 하나의 세포단위에서 말한다면 막전위가 depolarizing shift를 보이는 반복적인 firing neuron의 형성이라고 할 것이다. 즉, 뇌피상의 극파를 보이는 간질신경(epileptic neuron)의 세포내 전류를 기록하면 giant EPSP를 보이는 depolarizing shift가 관찰된다. 이는 특정한 이온채널이 열리는 신경생화화학적 현상의 전기적인 표현이라 할 수 있다. 이러한 현상의 결과로 세포내의 Ca^{++}

농도는 증가하고 세포 외의 K^+ 농도는 감소하며 반복적인 neuronal firing의 결과 신경연접부위의 흥분성 신경전달물질의 증가가 초래되며 그 결과 흥분상태가 유지되는 상태를 말한다.

H Jackson(1890)의 주장대로 일부의 신경세포가 과도하며 동시성의, high-frequency의 전기적인 방출을 내게 되는 것이 focal cortical epileptogenesis의 기전이다. 이때 뇌피에는 간질간 극파가 나타나며 생리학적으로 극파는 신경세포막의 고진폭의 prolonged depolarization shift(PDS)로 많은 신경세포의 활동전위의 합이라고 할 수 있다. 이러한 간질의 형성에는 여러 기전이 있어 1) 세포막의 burst-generating 능력의 획득 2) 억제조절기능의 약화 3) 연접부를 통한 신경세포의 excitatory coupling 등이 관여한다. 특히 간질은 뇌기능의 변화를 가져오는 여러 질환의 증상군이라는 점에서 각각의 간질은 이러한 기전들의 조합에 의하여 일어난다고 볼 수 있다.

가장 이해하기 쉽게 생각하면 간질발작이란 뇌를 흥분시키는 기능의 증강이나 억제시키는 기능의 완화라는 두 가지 system의 불균형에 의한다고 생각할 수 있다. 이러한 예를 쉽게 이해하기 위하여 간질을 유도하는 화학물질의 특성에 따라 분류하면 Table 1과 같다.

그러나 단순한 이런 생화화학적 신경전달물질의 imbalance라는 개념으로 생체에서 일어나는 현상에 일률적으로 적용, 해석하기는 곤란하다. 따라서 총합적인 관점에서 다시 보면 생리적, 현상학적인 기초하에서 다음의 기전을 통하여 설명이 가능하다. 즉, interictal epileptogenesis의 형성, 이들의 synchronization, interictal-ictal 전이의 기전, 그리고 마지막으로 신경손상에 따른 일반적인 epileptogenesis 등이 간질형성에서 중요한 요소로 작용할 것이다.

1) Factors underlying the development of interictal epileptogenesis

(1) 피질신경세포에서의 intrinsic burst generation

Interictal discharge는 무작위로 나타나지는 않아 세포막이 정상의 환경에서 intrinsic burst discharge를 방출할 수 있는 특정한 세포군에서만 나타난다. 해마의 경우는 CA 2, 3의 pyramidal cell이 pace maker로 작용하며 신피질의 경우 간질간 전위를 방출하는 기능은 layer IV-V에서 발견된다. 이러한 국소적 간질파의 형성에 대한 가설은

Table 1. Characteristics of seizure inducing chemicals

<i>Blocking Inhibitory system</i>	
Antagonists of inhibitory NT (GABA)	block membrane ion channels permeable to Cl ⁻ decreased Cl ⁻ influx causes depolarization of the neuronal membrane lowering firing threshold eg : PTZ block the benzodiazepine site linked to the GABA _A receptor Picrotoxine & Strychnine alters Cl ⁻ channel
Impairment of GABA-mediated inhibition :	GAD inhibitor : INH, Allylglycine Impair GABA receptor function : Bicuculline, Penicillin, Picrotoxin
Impairment of Glycine-mediated inhibition :	Glycine antagonist : Strychnine
<i>Enhancement of Excitatory Systems</i>	
Agonists of excitatory neurotransmitters (NT) :	Kanic acid, Quisqualic acid... - bind to glutamate-aspartate receptor Muscarinic agonist, opioid peptides (met- & leu-enkephalin) Organophosphate, nerve gas... - interfere with the breakdown of excitatory NT NMDA-bind to important subtype of glutamate receptor (hippocampus) involved in the kindling & LTP
Acetylcholine :	Choline esterase inhibitors (Physostigmine, eserine), Cholinomimetic agents (Pilocarpine, acetyl carnitine), Muscarinic receptor agonist (Carbachol)
EAA's :	Glutamate analogue : Kainate Glutamate release enhancer : Cobalt

(pace maker cell) CA3의 하나의 pyramidal cell을 활성화하여도 세포집단의 간질간 뇌파가 발견될 수 있다는 점에서 인정된다.²⁾

이러한 signal을 증폭시키는 과정이 burst generation으로 이러한 기전은 자극에 대하여 하나의 impulse를 나타내는 세포보다는 여럿의 impulse를 보이는 세포에서 나타나는데 그 이유는 이러한 세포에서 연결부위에서 더 많은 신경전달 물질을 방출할 것이기 때문이다. 즉, excitatory synaptic event가 증진되었거나 inhibitory synaptic event가 억제된 상황에서 pace maker cell의 synchronous burst activity가 강력한 synaptic depolarization을 일으키고 다른 세포나 자신의 repetitive spike를 유발할 수 있을 것이기 때문이다.³⁾

이렇게 일부의 신경세포를 epileptogenic pace maker activity로 만드는 세포의 특성은 하나의 세포의 behavior가 Na⁺, Ca⁺⁺의 inward current와 K⁺, Cl⁻의 outward current의 balance에 의하여 결정된다는 데서 찾을 수 있다. 즉, slow inward current가 우세하다면 세포막은 탈분극 될 것이고 spike의 burst가 나타날 것이다. 해마와 피질의 대부분의 세포는 스스로 burst discharge를 방출하지는 못하지만 만일 inward current가 용이해지던지 outward current가 block되면 burst discharge가 가중된다. 예를 들어 acetylcholine과 같은 K⁺ channel blocker가 세포의 K⁺ 농도를 높이거나 EAA가 NMDA re-

ceptor와 coupling되어 Ca⁺⁺의 inward current를 높인다면 이러한 현상이 나타날 수 있을 것이다.⁴⁾

또 다른 기전으로는 세포의 손상으로 인한 세포막의 변성으로 단일 세포의 input-output이 변하여 더 excitable해지고 탈분극 상태에서 higher frequency로 firing이 가능해지는 경우이다. 예를 들어 axotomy를 시행하면 dendrite의 Na⁺ channel의 양이 증가하여 repetitive dendritic Na⁺⁺ spike가 나타나게 된다. 최근의 rat의 axotomized corticospinal neuron의 연구에서는 이렇게 변화된 상태로 신경세포가 1년 이상 생존하며 전기자극과 firing 상호간에 매우 밀접한 증가를 보이고 hyperpolarization은 오히려 감소하여 세포는 매우 excitable한 상태가 되는 것으로 알려졌다.

(2) Role of disinhibition in focal epileptogenesis

만일 epileptogenesis가 단순하게 일부 intrinsic burst activity를 보이는 신경세포의 signal의 증폭과 적절한 연결으로 이들 신경세포군의 synchroniztion이 생기는 모든 경우에 일어난다면 발작은 매우 빈번하게 일어날 것이다. 다행히도 연결 후 억제기능은 매우 강력하고 피질의 회로에 광범위하게 존재하여 synchronous epileptiform discharge를 방지한다. GABA에 의하여 작용되는 이러한 연결 후 억제기능은 1) 피질에서의 lateral spread를 억제하고(surround inhibition)⁵⁾ 2) 원위부 구조물로의 sp-

read를 억제하며 3) Cl⁻, K⁺의 전도를 증가 시켜 burst의 형성을 억제하고 막 전위를 유지하며 4) 흥분성 연결회로를 억제하고⁶⁾ 5) NMDA receptor의 기능을 통제하는 역할을 하게 된다. 이러한 억제기능의 손상은 발작의 유발에 매우 중요하며 실험적으로 피질의 손상이 특이적으로 억제회로의 손상을 가져오는 경우가 보고되었다.^{7,8)} 또한 반복적인 피질회로의 활성화는 Cl⁻의 influx를 증가시키고 GABA의 연결 전 방출을 감소하여 IPSP를 감소시킴으로써 정상조직의 synaptic inhibition을 억제하게 된다.⁹⁾ 유사하게 inhibitory synapse가 덜 발달된 미성숙 뇌는 hyperexcitable하여 자극에 의하여 쉽게 repetitive polysynaptic excitatory activity가 유발된다. 결국 강력한 연결 전 억제기전이 피질의 inhibitory & excitatory electrogenesis를 조절하는 기능을 갖는 것은 명백하다고 할 것이다.

(3) Role of excitatory postsynaptic potentials

EPSP는 간질발현에 적어도 세 가지 이상의 중요한 역할을 한다. 이는 특히 inhibitory mechanism이 소량이나마 저하된 경우에 더 뚜렷하여 1) susceptible neuron에서 burst와 같은 intrinsic membrane event를 triggering 하고 2) impulse propagation을 통해(eg. thalamocortical neuron의 axonal arborization이나 해마 혹은 피질의 pyramidal neuron의 recurrent excitatory connection) 신경집단의 synchronization을 유발하며 3) recurrent & polysynaptic excitatory circuit의 활성화로 EPSP를 summate하여 신경집단의 large postsynaptic depolarization을 유발하며 결국 repetitive high frequency action potential을 일으키게 된다. 이러한 synchronization에 의한 연결부와 막전위의 summation은 EEG 상에서는 간질간 spike로 나타난다.

피질손상이 간질을 일으키는 기전으로 명백한 것은 axonal sprouting으로 인하여 새로운 recurrent excitatory circuit를 형성하는 것으로 이때 recurrent excitatory connection의 수가 중요하다.³⁾ 이러한 변화는 rat의 dentate gyrus와 human temporal lobe에서 발견되며^{10,11)} 전기생리학적으로도 이러한 mossy fiber의 recurrent sprouting이 있는 dentate gyrus에서 granule cell의 burst generation과 excitability가 관찰된다. 또한 이러한 변화 이외에 postsynaptic neuron의 glutamate receptor의 수와 분포가 변하며 또한 반복적인 발작으로 NMDA

receptor의 subtype의 변화가 관찰되기도 한다.

위의 결과로 미루어 해마와 피질에서의 간질형성은 pacemaker로 작용하는 신경세포들의 세포막과 excitatory connectivity의 interaction과 pacemaker세포들과 synchronous하게 탈분극되는 다른 세포들과의 관계에 의하여 결정된다고 할 것이다. 따라서 CBZ과 같은 항경련제의 효과는 Na⁺ channel의 변화를 통하여 신경의 이러한 repetitive high frequency firing을 억제하여 pacemaker나 인접부위의 신경세포의 반복적이며 연속적인 활동전위를 억제하고 large, prolonged excitatory synaptic potential을 인접 혹은 원위부의 구조물로 보내는 axonal arborization의 high frequency burst를 약화시키는 역할을 하게 된다.

2) Mechanisms of synchronization

Synchronization에도 여러 기전이 관여하는데(Table 2) 이중 위에 언급된 피질회로의 excitatory synaptic potential의 활성화가 중요하나 이외의 기전도 in vitro에서 증명되었다. 즉, 신경세포 집단의 intense activity로 세포외 K⁺ 농도가 증가하고 synaptic transmission이 활성화되며 신경이 탈분극 되고 따라서 외부로의 K⁺ current가 감소되면 burst discharge가 나타나게 된다. 또한 외부의 K⁺ 농도가 낮으면 Cl⁻의 이동이 감소하여 synaptic inhibition을 간접적으로 억제하게 된다. 또 다른 synchronization은 axon terminal의 arborization에서의 burst discharge나 tightly packed cell의 전기적 방출(ephaptic interaction), 직접적인 연결로 인한 전위의 spread 등으로 이러한 영향은 한 집단의 신경세포가 흥분하면 더 뚜렷해지고 이러한 기전이 간질간 혹은 간질로의 이행에 중요한 역할을 할 것으로 믿어진다.

3) Interictal-ictal transitions

산발적인 간질간 뇌파에서 임상적이며 지속적인 간질파로의 이행의 기전은 불명확하다. 실험적으로 간질로의 이행을 촉발할 것으로 믿어지는 increasing excitation이나

Table 2. Mechanisms of synchronization in epileptogenesis

Activation of recurrent and polysynaptic excitatory circuits
Increase of external K ⁺ concentration
Bursts in axonal arborization
Ephaptic interaction
Electronic coupling in gap junction
Actions of neuromodulators

decreased inhibition을 일으키는 몇 가지의 regenerative cycle이 있으며 이중 중요한 기전은 circuit가 반복적으로 활성화되면서 postsynaptic inhibition이 저하되는 사실로 이는 세포 내 Cl 농도가 증가하고 GABA방출이 저하되면서 억제기증을 약화시켜 기존의 excitatory circuit 뿐 아니라 잠재된 excitatory connection이 활성화되는 것이다. EAAs에 의한 신경전달도 중요한 역할을 하는데 NMDA receptor가 활성화되면 Mg^{++} 에 의한 block이 풀리면서 신경세포의 탈분극이 조장되고 Ca^{++} influx가 일어나 신경세포의 흥분성의 변화가 일어난다. 이러한 현상은 NMDA receptor antagonist가 ictal discharge를 억제하며 해마의 반복적인 전기자극에도 ictal discharge를 억제하나 간질간 spike를 억제하지는 못한다는 실험으로 증명된다. 또 다른 신경세포의 흥분성을 증가시키는 요인은 세포막의 이온채널의 전도성의 변화에 따른 세포 내 second messenger system의 활성화로 이 경우 K^+ current의 감소가 관찰된다. 이 경우 afterhyperpolarization이 감소되어 repetitive discharge가 용이하게 되는 것이다.

4) How might pathological processes give rise to epileptogenesis?

병리현상에 따른 epileptogenesis는 신경의 흥분성과와 connectivity를 결정하는 근본적인 이상을 일으키는 기전이라고 할 것이다. 위의 언급대로 inhibitory synaptic circuit가 특정한 자극에 의하여 손상되는 경우가 있고 그러한 특정한 손상 이외에도 세포 내 Ca^{++} 농도나 phosphorylation 상태의 변화에 따른 GABA receptor의 down regulation, Cl transport system의 저하 등에 의하여 전체적으로 GABAergic circuit의 손상이 없이 inhibition이 억제되는 경우도 있다. 유전적으로 GABA 수용체의 이상을 보이는 경우도 실험동물에서 나타나며 외상후의 해마의 흥분성회로의 maldevelopment나 ion channel의 변화도 중요한 역할을 할 수 있을 것이다. 또한 EAA의 흡수의 장애가 epileptogenesis나 세포의 손상을 가져오는 경우도 보고된다.¹²⁾

5) Generalized epilepsy

전신성 간질은 연령과 관련되는 absence나 JME로부터 비교적 심한 LGS나 infantile spasm까지 다양하다. 정상의 전신성 간질은 간질간에는 정상이며 유전적인 요인 이외

에는 원인이 없는 경우지만 epileptic encephalopathy는 중추신경계의 이상으로 나타나기도 한다. Pyridoxine deficiency와 같은 일부의 대사장애의 경우 효소의 결핍이 직접적으로 발작을 유발하기도 하나 비특이적인 신경계의 손상으로 발작을 유발하는 경우도 흔하다. Primary myoclonic epilepsy에는 여러 질환이 포함되는데 병태생리는 불명확하나 피질하 구조물이 관여하는 것으로 믿고 있다.

특발성 전신성 간질의 유전적인 요인에 관한 연구가 최근 발전하여 JME의 경우 chromosome 6p나 기타의 여러 유전자의 이상이 보고되었다.¹³⁾¹⁴⁾

Spike & wave : 극파는 glutamate excitation에 의한 비정상적으로 synchronous한 paroxysmal depolarization shifts(PDSs)의 합인 반면에 서파는 initial depolarization에 대한 반응으로 recurrent inhibitory circuit에 의하여 유발되는 비정상적으로 증강되고 지연된 afterdepolarizations(AHs)의 합이다. PDS는 epileptogenic neuronal aggregates의 비정상적인 afferent input이나 postsynaptic responsivity에 의하여 유발되는 calcium currents에 의하여 유발되는 것으로 믿어진다. 여기에는 주로 excitatory NTs가 관여된다. AH는 부분적으로는 intrinsic calcium-dependent potassium currents에 의하거나 GABA-mediated recurrent inhibition의 활성화에 기인된다. 서파에는 $GABA_A$, $GABA_B$ receptors가 모두 관여하는데 이때 일부에서는 low-threshold calcium current가 관여한다. 이 calcium current가 spike wave의 rhythmicity를 주며 결국 spiked wave는 excitation-cell firing recurrent IPSPs and LHPs(by $GABA_B$)-hyperpolarization의 소실과 low-threshold calcium current의 발생-depolarization-firing의 순환이 이루어진다. 이러한 간질간 spike-and-wave complex에 관여하는 억제기전은 "brake on the system"의 기능을 담당하여 자발적인 seizure generation을 억제하는 기능을 갖는다. 이러한 spike wave의 종료에 대하여는 명확하지 않으나 Coulter등(1990)¹⁵⁾은 시상에서의 regenerative low threshold calcium current가 ESM에 의하여 억제됨을 증명하여 이러한 기전이 spike-wave의 종료에 관여됨을 보였다. 따라서 만일 complicated absence를 CPS로 오진하면 GABA inhibitory system을 증강시키는 VGB, TGB 등에 의하여 악화된다.¹⁶⁾

Cortical penicillin model에서 발작으로의 이행은 점진

적인 AH의 소실과 신경세포를 지속적인 흥분상태로 유지시키는 AH의 출현에 의한다. 따라서 탈분극이 유지되는 한 axon hillock에서의 rapid action potential의 형성이 이루어지게 된다. 이웃한 신경세포의 recruiting은 간질간 극파를 뇌파상의 저진폭의 속파로 build up시켜 recruiting rhythm을 만든다.

6) Partial epilepsy

MTLE 환자의 해마의 심부 전위기록을 통하여 hypersynchronous ictal onset은 disinhibitory ictal onset보다 흔한 것으로 밝혀졌다. 더욱이 hypersynchronous onset은 hippocampal sclerosis가 있는 경우에 더욱 잘 일치하였다. 소발작과 마찬가지로 이러한 partial limbic seizure는 increased inhibition과 increased excitation을 모두 나타낸다. 실험동물의 *in vivo* paired pulse stimulation studies를 통하여 epileptic hippocampus는 enhanced inhibitory influence를 가지며 이러한 신경세포의 경우 더욱 뚜렷하게 synchronous discharge를 억제하는 성질을 갖는 것이 증명되었다. 간질환자의 hippocampus에서의 chronic *in vivo* microelectrode recording의 결과 spike 동안의 burst firing이나 interictal spike-and-wave complex 동안의 slow wave에서 unit activity의 cessation은 underlying neuronal mechanism이 cortical penicillin model과 유사함을 보인다고 하였다.

수술적으로 절제된 측두엽에서 보이는 가장 흔한 병리소견은 hippocampal sclerosis로 이는 특징적인 신경세포의 소실의 양상을 보인다. 즉 일부 유형의 세포가 다른 신경세포에 비하여 더욱 손상되는 형태로 일반적으로 inhibitory interneuron은 잘 유지되는 것을 볼 수 있다. 반면에 남아 있는 excitatory dentate granule cell mossy fiber는 자신의 proximal dendritic field로의 sprouting을 보여 소실된 신경세포로부터의 afferent input을 대신하게 된다. 이러한 현상은 비정상적인 monosynaptic recurrent excitatory circuit을 형성하게 하는 것이다. 따라서 세포의 소실은 많은 neuronal reorganization이 일어나게 하고 결국은 enhanced inhibition과 enhanced excitation을 유발한다.

피질에서 발생하는 국소성 간질의 경우 발생기전이 MTLE(mesial temporal lobe epilepsy)와 유사한지의 여부는 불분명하다. 그러나 여러 실험적 사실로 미루어 국소간

질의 발생은 여러 자극(열성경련의 저산소증, 영 유아 외상, 영아의 바이러스 감염 등의 불확실한 질병 등)에 의한 신경세포의 소실에서 기인하며 이러한 세포의 소실이 연결부의 reorganization을 일으켜 inhibition/excitation mechanism을 조장하게 되고 따라서 hypersynchrony를 일으키게 되는 것이다. 또한 이러한 간헐적인 hypersynchronous discharge에 의하여 원위부 구조물의 kindling을 일으키며 이차적으로 epileptogenic region을 확대하게 되는 것이다. Interictal state에 epileptogenic region은 deafferented 되어 비활동적인 신경세포로 구성되나 이들은 hypersynchronous discharge에 취약한 특성을 갖는다.

7) Peri-ictal phenomena

Ictal onset은 1) afterhyperpolarization의 breakdown 2) strong synchronizing event에 의한 hypersynchronous ictal onset으로 구성되며 따라서 ictus로의 이행은 비정상적으로 취약한 뇌의 epileptogenic area에 대한 비특이적인 자극에 의한 억제기전의 약화나 동조성의 유도에 의한다고 할 것이다. 이러한 기전 중 많은 발작의 시작은 혼합형을 나타내며 따라서 hypersynchronous ictal onset으로 시작하여 disinhibitory event로 이행되기도 한다. 이중 disinhibitory ictal discharge는 contralateral projection 되거나 다른 특이한 경로를 통하여 퍼져나가는 경향을 보여 간질의 증상을 발현하게 한다. 이차적인 전신화는 초기의 ictal discharge가 전뇌나 뇌간에 퍼져나가는 경향이 많으나 적으냐에 의한다고 할 것이다.

Ictal termination에도 여러 기전이 작용하는데 발작기간중의 active inhibitory process나 synchronizing mechanism의 breakdown에 기인한다. EPC(epilepsia partialis continua)는 발작의 퍼짐을 억제하는 inhibitory mechanism의 좋은 예지만 발작의 termination과는 다른 기전에 의한다.

Postictal period는 신경세포의 depression과 기능장애로 나타나며 이는 발작을 억제한 inhibitory mechanism이 지속되는 상태이다. 따라서 synchronization을 억제하여 중단되는 소발작의 경우는 postictal phenomena가 나타나지 않는다. 발작 중에 방출된 NT가 이에 관여할 수도 있으며 반복적인 발작에 의한 행동장애는 반복적인 발작과 방출이나 자발성의 발작을 억제하기 위한 간질간의 in-

hibitory influence에 의한 부작용 등에 의한다. 발작에 의한 구조적인 변화가 이러한 행동장애의 원인이 되는지의 여부는 아직 불확실하다.

2. Antiepileptic mechanisms

위의 사실을 통하여 결론적으로 간질의 발생은 흥분성이라는 관점에서는 excitatory neurotransmitters, EPSPs, Ca^{++} currents, giant excitatory potential(PDS), bursting neurons 등이 중요한 역할을 하며 반면에 억제성이라는 관점에서는 inhibitory neurotransmitters, hyperpolarization, IPSP, 기타의 억제기능, ion pumps 등이 중요한 역할을 하게 된다.

따라서 간질발작을 억제하기 위하여는 다음의 조건이 필요하며 이러한 조건을 충족시키는 것들이 항경련제로 사용될 수 있을 것이다.

1) Enhance inhibition

가장 중요한 요소는 GABA이다. GABA는 네개의 탄소로 구성된 아미노산으로 신경세포를 hyperpolarize하고 막전위를 firing threshold 이하로 억제한다. GABA_A 및 GABA_B receptor로 구성되며 이중 macromolecular complex인 GABA_A는 chloride channel을 갖고 있어 활성화되면 음성의 Cl⁻ 이온이 세포 내로 유입되어 세포를 더욱 음성의 전위로 유지한다. 또한 이 수용체에는 많은 modulatory receptor site가 있어 benzodiazepine, barbiturate, picrotoxin, neurosteroid site 등을 갖는다. 이러한 modulation은 Cl⁻ 이온을 유입 또는 방출하는 역할을 하게 된다. 즉, bicuculline이나 penicillin은 경련을 유발하는 방향으로, 반면에 benzodiazepine, barbiturate, progesterone이나 ganaxolone과 같은 neurosteroids는 Cl⁻ 이온을 유입하여 IPSP를 증강하는 방향으로 작용하게 된다.

해마의 pyramidal cell에는 GABA_A에 의하여 mediate되는 fast IPSP와 GABA_B에 의하여 mediate되는 late hyperpolarizing potential 혹은 slow IPSP의 두 요소가 있는데¹⁷⁾ GABA_A 수용체와 달리 GABA_B 수용체는 bicuculline에 insensitive한 반면에 baclofen-sensitive하다. GABA_B potential은 spikewave complex의 wave의 형성에 매우 중요한 것으로 알려지며 GABA_B수용체를 억제하면 nonconvulsive SE나 SE-related encephalopathy의 치료에 유용할 것으로 알려진다.

GABA inhibition을 modulation 하는 약제는 매우 다양하다. 수용체를 modulate하는 barbiturate, BDZ, beta-carboline 등이 대표적이지만 GABA의 prodrug인 progabide, cetyl-GABA, benzoyl-GABA가 있고 GABAB antagonist인 phaclofen, saclofen, CGP 35348, 대사억제제인 VGB, agonist인 muscimol, THIP, GHP 등과 GABA uptake blocker로 작용하는 TGB, Nipecotinic acid, Isoguvacine 등이 있다.

2) Decrease excitation

Excitatory NT의 조절도 항경련제의 개발에 중요한 부분이다. 가장 중요한 흥분성 신경전달물질은 4개의 탄소로 구성된 aspartate와 5개의 탄소로 구성된 glutamate이다. Glutamate receptor는 GABA_A receptor와 마찬가지로 복잡한 macromolecule이다. AMPA, KA, NMDA site로 구성되며 modulatory site로 glycine site와 metabotropic site를 갖는다. 정상 상태에서는 glutamate가 AMPA site(Quisqualate site)나 KA site에 결합되며 이런 경우 Na⁺와 소량의 Ca⁺⁺이 유입되게 된다. 그러나 glutamate가 NMDA site에 결합하는 경우 다량의 Ca⁺⁺이 Na⁺와 함께 유입된다. Metabotropic site에 작용하는 약제는 복잡한 조절기능을 보이며 이는 G-protein 등의 second messenger에 의한다.

NMDA site는 간질의 형성에 중요하며 주로 증폭시키는 역할을 담당한다. NMDA와 관련된 channel은 Mg⁺⁺ ion에 의하여 block 되는데 신경세포가 -70 mV에서 -50 mV로 탈분극되면 채널의 변형과 더불어 Mg⁺⁺가 방출되며 따라서 Ca⁺⁺와 Na⁺의 유입이 증가되면서 평상의 EPSP에 의한 일상적인 탈분극을 증폭시키게 된다. 따라서 NMDA receptor를 block하면 일상적인 연결부의 흥분성의 소실이 없이 hyperexcitability를 억제할 수 있다. AP5, CPP, CGS-19755는 competitive antagonist로, MK-801, ketamine, dextrophan, phencyclidine 등은 channel antagonist로 작용한다. 이들 blocker는 중요한 항경련제의 candidate이지만 아직 그 부작용으로 사용되지 못하고 있다. 다만 최근에 개발된 remacemide hydrochloride는 weak NMDA antagonism과 Na⁺ channel blocker로 중요한 항경련제로 사용될 수 있을 전망이다.

3) Block rapidly firing neurons

Ionic microenvironment의 조절은 action potential,

EPSP, IPSP, 혹은 bursting 등의 조절에 중요하다(Table 3).

Sodium channel의 block은 아직까지 항경련제의 가장 중요한 기전이다. Lidocaine이나 tetrodotoxine은 sodium channel blocker로 axonal transmission을 완전히 차단한다. VPA, PHT, CBZ 등은 firing 사이의 sodium channel의 'resetting'을 delay시켜 refractory period를 증가시키고 rapid firing을 억제하게 된다.

4) Decrease brain pH

Generalized seizure에서 혈중의 pH는 6.9까지도 떨어진다. 그러나 뇌의 pH는 보존되거나 오히려 paradoxical한 반응을 보이게 된다. Hydrogen ion은 부분적으로 NMDA channel을 block하며 뇌의 excitability를 감소시키므로 간질에 대한 protective effect를 보인다.¹⁸⁾ CO₂와 H₂O의 결합은 bicarbonate와 hydrogen ion을 형성하는데 과호흡으로 CO₂가 감소하면 hydrogen ion의 생성이 감소하여 일부의 환자에서는 간질발작이 유발되기도 한다. Acetazolamide, TPM, ZNS 등은 carbonic anhydrase를 억제하여 미약하지만 항경련 효과를 보이기도 한다.

5) Disrupt synchrony/rhythmicity

6) Prevent brain injury

항경련제의 작용기전

1. Overview

최근에 사용되고 있는 항경련제의 작용기전이 모두 잘 알

Table 3. Key ions in epilepsy

Neuronal activity	Ion
Resting membrane potential	Potassium
Action potential	Sodium
EPSPs	Sodium, potassium
IPSPs	Chloride
Voltage-dependent firing	Calcium
Blockage of NMDA channel	Magnesium

Table 4. Mechanistic profile of AEDs

Proposed mechanism of action	Established AEDs	New AEDs
Limit sustained repetitive firing (Voltage sensitive Na ⁺ channel)	PHT, CBZ, VPA	FBM, GBP, LTG, TPM, OCBZ, ZNS
Enhance GABA-mediated inhibition	BZD, PB, VPA (?)	VGB, TGB, GBP, FBM, TPM, ZNS
Reduce voltage sensitive Ca ⁺⁺ channel	ESM, VPA (?)	GBP, ZNS, FBM, LTG, OCBZ
Reduce glutamate mediated excitation		FBM, TPM

려져 있지는 않다. 포괄적인 의미에서는 항경련제의 주된 기전은 흥분성 또는 억제성의 신경전달의 조절로 이루어지는데 이러한 조절은 ion channel에 작용하거나 신경전달 물질의 대사에 변화를 가져오거나 수용체의 변화를 일으켜 이루어진다. 따라서 각각의 항경련제의 기전은 상이한 경우도 있고 유사한 경우도 있다. 또한 한가지 항경련제가 다양한 기전을 갖고 있는 경우도 있으며 단일한 기전만을 갖는 경우도 있다. 이중 다양한 기전을 갖는 경우 효과나 부작용에서의 synergism을 예측할 수 있다(Table 4, 5).

2. Mechanism of actions-Established AEDs

1) BDZ & PB

두 약제 모두 GABA channel에 작용한다. Chloride influx를 통하여 항경련 효과를 나타내나 PB의 경우는 chloride channel의 opening time을 증가시키는 반면에 BDZ는 opening frequency를 증가시킨다. PB는 일부 anti-glutamate effect를 보이기도 한다.

2) PHT & CBZ

두 약제 모두 MES-induced tonic extension을 억제하며 fully expressed kindled seizure를 완화시킨다. 치료 용량에서는 extended depolarization에 의한 SRF(sustained repetitive firing)를 억제한다. 이는 세포배양에서 Na⁺ channel을 억제하여 나타나는 것으로 알려지며 이러한 작용은 hyperpolarization에 의하여 reverse된다.

3) ESM

ESM은 PTZ 피하주사에 의하여 유발된 경련을 억제한다. 즉, Ca⁺⁺ current를 억제하여 소발작에 유용하다.

4) VPA

VPA는 작용기전 면에서 가장 흥미있는 고전적인 항경련제이다. GABA transaminase를 억제하며 succinic semialdehyde dehydrogenase(SSA-DH)도 억제하고 GAD activity는 증강시키는 것으로 알려지나 실제 GABA 농도는 30~40% 증가되는데 그친다. VPA는 뇌의 intracere-

Table 5. Action of established & new AED

	Sodium channels	GABAA receptor channels	T-Calcium channels	NMDA receptor channels
CBZ	++			
PHT	++			
PRM		+		?
VPA	++	+		?/+
PB		+	+	
BDZ		+	++	
ESM			++	
FBM	++	+	+	+
GPN		+	+/?	
LTG	++	.../?	+/?	+(glu. release)
OCBZ	+			
VGB		++		
TPM	+	+	+	++
TGB		++		
ZNS	+		+	
Remacemide	+			++
Progabide		++		
Ganaxolone		+		
Losigamone		+		
Levetiracetam		+	?	
Flunarizine			+	
Nimodipine			+	
Zonisamide	+		+	

Increase GABA : Progabide, VGB, TGB
 GABA receptor modulator : PB, BDZ, Ganaxolone
 Calcium blocker : Flunarizine, Nifedipine, Nimodipine, Zonisamide, ESM
 Glutamate blocker : LTG, PTM, CGS-19755, MK-801, Dextorphan
 Sodium channel blocker : PHT, CBZ, OCBZ, VPA, LTG
 Carbonic anhydrase : Acetazolamide, TPM, Zonisamide

bral circuitries에 작용하는데 caudothalamocortical circuitry의 threshold를 증가하고 thalamocortical excitation을 완화한다. Electrophysiological studies에서 neuronal membrane과 synaptic transmission을 안정시킨다. 또한 voltagesensitive Na⁺ influx를 block하여 depolarizationinduced sustained repetitive firing을 억제하기도 한다. 또한 frequency potentiation과 paired pulse facilitation도 억제하는데 이는 Ca⁺⁺-dependent K⁺ inductance의 조절에 의한다. Audiogenic seizure mice에서는 brain aspartate 농도를 억제하여 audiogenic seizure를 억제하기도 한다. VPA는 intracellular/extracellular의 dual action을 보인다.¹⁸⁾ 즉, 초기의 extracellular action은 epileptic depolarization(reduction in frequency of PDS)을 보이는 반면 intracel-

lular injection은 epileptic activity를 즉각 억제하기도 한다(decay in PDS).¹⁹⁾

3. Mechanism of actions-New AEDs

1) FBM(Felbatol)

FBM은 1990년대 처음으로 개발된 항경련제의 하나이다. Meprobamate-receptor antagonist로 meprobamate-derivative이며 다양한 작용기전을 갖는다. Voltage-gated dihydropyridine calcium channel을 block하고 sodium channel을 억제하며 NMDA response를 block하며 KA에 의한 burst를 억제한다. Strychnine-insensitive NMDA channel도 억제한다. 또한 GABA system에도 작용하여 chloride current를 증강한다.

2) Lamotrigine(Lamictal)

Lamotrigine은 원래 folate를 억제하면 항경련 효과를 보일 것이라는 추정하에 folate antagonist로 개발되었다. 이러한 이론은 이미 폐기되었고 더구나 lamotrigine은 약한 antifolate activity를 보일 뿐이다. 그러나 lamotrigine은 뚜렷한 항경련 효과를 보이며 여러가지의 작용기전을 갖는다. 주된 작용은 sodium current blocking에 의하며 inactivated sodium channel에 slow binding을 하는 것으로 보고된다. 또한 voltage-activated calcium currents를 blocking하며 presynaptic N-type calcium channel을 억제하고 glutamate release를 억제한다.

3) Tiagabine(Gabitril)

Tiagabine은 원래 presynaptic terminal에서 GABA의 reuptake를 차단할 목적으로 design되었으며 단지 이 한가지 작용기전을 갖는다. TGB는 피질과 해마에서 neuronal GABA transporter(GAT-1)의 강력한 selective inhibitor로 작용하여 연결부에서 방출된 GABA의 reuptake 속도를 완화하여 연결부의 GABA 농도를 증가함으로써 inhibitory postsynaptic potential을 prolongation한다.

4) Gabapentin(Neurontin)

Gabapentin은 GABA molecule에 cyclohexane ring을 부착시켜 GABA를 BBB를 더 잘 통과시킬 목적으로 개발되었다. 그러나 gabapentin은 GABA_A 혹은 GABA_B receptor 모두에 결합하지 않으며 GABA를 생성하거나 대사하는 효소들과의 상호작용도 보고되지 않는다. Gaba-

pentin의 작용기전은 아직 완벽하게 알려지지 않으나 아마도 amino acid transport system에 작용할 것으로 추측되며 최근에는 Ca⁺⁺ channel의 2 subunit에 결합하는 것이 보고되었다.²¹⁾ 그러나 이 부위의 주된 작용이 아직 불명확 할 뿐 아니라 이 부위와 gabapentin에 의한 intracellular GABA 농도의 증가와의 관계도 불확실하다. 그러나 명백한 GABAergic action이나 enzymatic mechanism은 명확하지 않다고 하더라도 unknown GABAergic mechanism이 antiepileptic activity에 관여하는 것은 매우 가능성이 높을 것으로 추정된다.

5) Vigabatrin(Sabril)

Vigabatrin은 GABA의 주된 대사효소인 GABA tran-

saminase를 비가역적으로 lock up하여 신경 terminal에서의 GABA의 양을 증가시킨다.

6) Topiramate(Topamax)

Topiramate는 다양한 작용기전을 갖는다. carbonic anhydrase의 weak inhibitor일 뿐 아니라 sodium channel에 작용하여 firing neuron을 억제하며 glutamate receptor중 AMPA subtype을 억제한다. 또한 glutamate release를 차단하며 GABA system에도 작용한다.

중심 단어 : 항경련제 · 작용기전 · 이온채널 · 신경전달물질.

REFERENCES

- 1) Fisher RS. Update on the mechanisms of action of the new antiepileptic drugs. Merritt-Putnam Lecture on American Epilepsy Society, 1999.
- 2) Miles R, Wong RKS. Single neurons can initiate synchronized population discharge in the hippocampus. *Nature* 1983;306:371-3.
- 3) Traub RD, Wong RKS. Cellular mechanisms of neuronal synchroniztion in epilepsy. *Science* 1982;216:745-7.
- 4) Dingledine R, Hynes MA, King GL. Involvement of NMDA receptors in epileptiform bursting in the rat hippocampal slice. *J Physiol* 1986;380:175-89.
- 5) Prince DA, Wilder BJ. Control mechanism in cortical epileptogenic foci. 'Surround' inhibition. *Arch Neurol* 1967;16:194-202.
- 6) Miles R, Wong RKS. Inhibitory control of local excitatory circuits in guinea-pig hippocampus. *J Physiol* 1987;388:611-29.
- 7) Ribak CE, Bradburne M, Harris AB. A preferential loss of GABAergic, symmetric synapses in epileptic foci: a quantitative ultrastructural analysis of monkey neocortex. *J Neurosci* 1982;2:1725-35.
- 8) Franck JE, Kunkel DD, Baskin DG, Schwarzkoorn PA. Inhibition in kainate-induced hyperexcitable hippocampi: physiological, autoradiographic, and immunocytochemical observations. *J Neurosci* 1988;8:1991-2002.
- 9) Desiz RA, Prince DA. Frequency dependent depression of inhibition in the guinea pig neocortex in vitro by GABAB receptor feedback on GABA release. *J Physiol* 1989;412:513-41.
- 10) Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-30.
- 11) Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, Crandall PH, Levesque MF. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience* 1991;42:351-63.
- 12) Choi DW. Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. *Neuron* 1988;1:623-34.
- 13) Delgado-Escueta AV, Greenberg D, Weissbecker K, et al. Gene mapping in the idiopathic generalized epilepsy: juvenile myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy, epilepsy with grand mal seizures, and early childhood myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(suppl. 3):s19-s29.
- 14) Durner M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D. Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic patients. *Neurology* 1991;41:1651-5.
- 15) Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurons: calcium current reduction. *Br J Pharmacol* 1990;100:800-6.
- 16) Eckardt KM, Steinhoff BJ. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 1998;39:671-4.
- 17) Dutar P, Nicoll RA. A physiologic role for GABAB receptors in the central nervous system. *Nature* 1988;332:156-8.
- 18) Tang CM, Dichter M, Morad M. Modulation of N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H⁺. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6445-9.
- 19) Altrup U, Reith H, Said MN, et al. Effects of valproate in a model nervous system (buccal ganglia of Helix Poamtia): I. antiepileptic action. *Epilepsia* 1992;33(4):743-52.
- 20) Altrup U, Reith H, Speckmann E-J. Effects of valproate in a model nervous system (buccal ganglia of Helix Pomatia): II. Epileptogenic actions. *Epilepsia* 1992;33(4):753-9.
- 21) Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Oxford J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the 2 subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768-76.