

Epilepsi

Rolandisk epilepsi (SeLECTS)

Epilepsi er karakteriseret ved gentagende anfald af unormale elektriske impulser i hjernen. Anfaldene kategoriseres som enten fokale eller generaliserede anfald. Fokale anfald påvirker udelukkende en afgrænset del af hjernen, hvorimod generaliserede anfald påvirker flere dele. SeLECTS er en form for epilepsi hvor anfaldene er fokale. SeLECTS påvirker udelukkende børn, og menes at være en genetisk sygdom. ⅔ af børn diagnosticeret med epilepsi har SeLECTS, og størstedelen oplever at deres anfald ophører inden de bliver 16 år. De få, der fortsat oplever epilepsianfald efter de er fyldt 16, bliver diagnosticeret med en anden type epilepsi.

Symptomer på SeLECTS

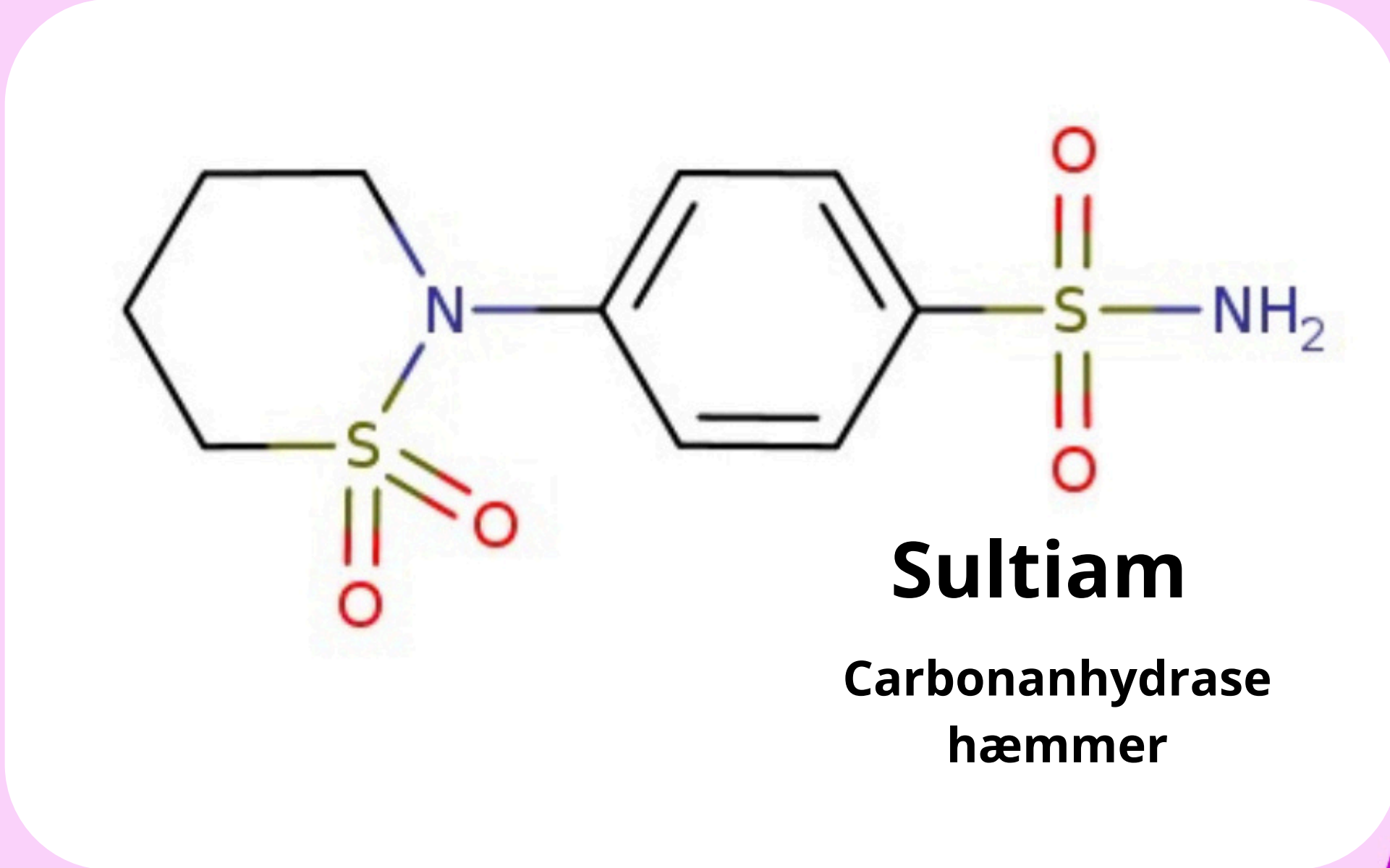
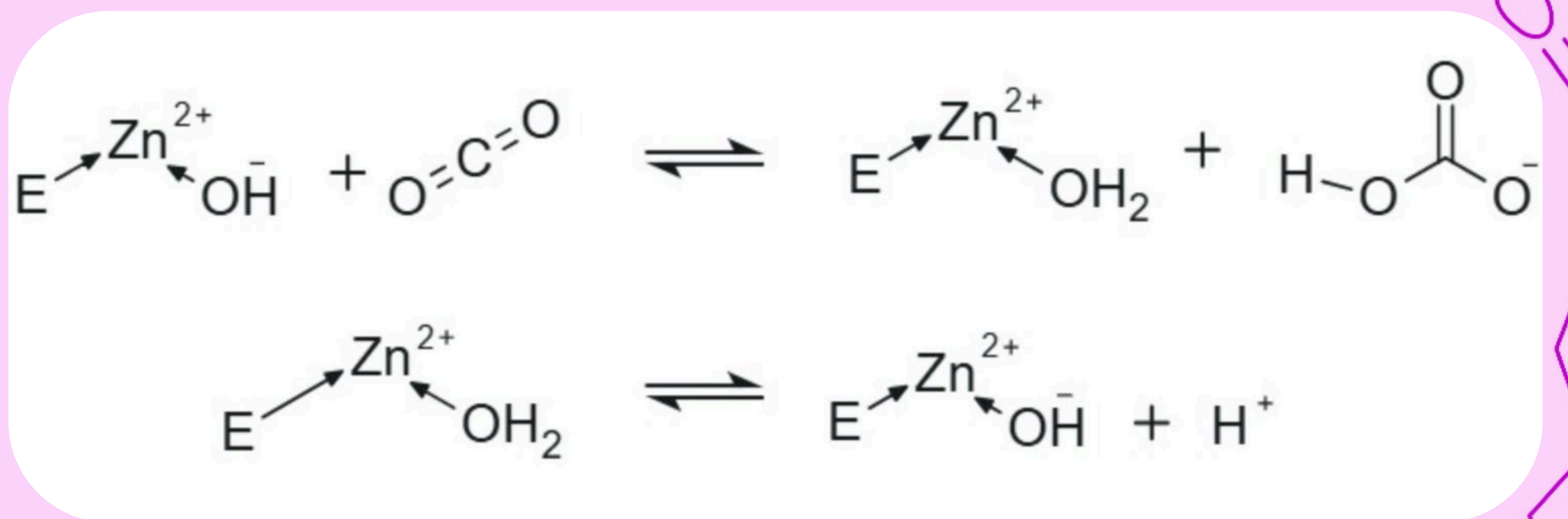
Anfaldende ved SeLECTS opstår ved overgangen mellem søvn og vågen tilstand, og varer typisk i 1-3 min. Ved SeLECTS kommer de fokale anfald til udtryk gennem bl.a. talebesvær, savlen, stivnede ansigtsmuskler eller gentagende ufrivillige bevægelser. I nogle få tilfælde kan de fokale anfald udvikle sig til generaliserede anfald der påvirker større dele af kroppen og spreder sig til begge hjernehalvdele.

Mekanisme: Carbonanhydrase (CA)

Der kan være flere årsager til at epileptiske anfald opstår. En årsag er lave niveauer af CO₂, der medfører basiske omgivelser i hjernen. Basiske omgivelser skaber ubalance i andre kemiske processer i hjernen, bl.a. øges funktionen af Ca²⁺ kanaler i nervecellerne. Øget koncentration af Ca²⁺ fremmer nervecellernes evne til at sende elektriske impulser, som medfører de epileptiske anfald. De basiske omgivelser skabes pga. enzymet carbonanhydrase. Der findes flere isoformer af carbonanhydrase, den mest relevante for epilepsi er carbonanhydrase II (CAII). I mange epilepsipatienter er antallet af CAII øget. CA er et enzym der er med til at skabe balance i bl.a. kroppens pH-værdi samt at transporterer CO₂ ud af kroppen.

CAII har to mulige tilstande, aktiv eller inaktiv. Når Zn²⁺ er bundet til en hydroxid-ion er den aktiv. Det medfører at CO₂ kan reagere med hydroxid-ionen, og danne hydrogencarbonat. Efter reaktionen har fundet sted, binder et vandmolekyle til Zn²⁺ i enzymet, som gør CAII inaktivt og forhindrer dets reaktion med CO₂. Når vandmolekylet smider en hydron, er enzymet igen aktivt.

Formålet med Sultiam, er at forhindre denne proces hos patienter med epilepsi.



Sultiams Egenskaber

Molekyle formel: C₁₀H₁₄N₂O₄S₂
Vægt: 290.4 g/mol

Smeltepunkt: 180–182 °C
Kogepunkt: Ukendt

pK_s: 10,55

Funktionelle grupper: Primær og tertiær sulfon-amider.

Struktur: 6-leddet ring med tertiær sulfonamid og en benzenring bundet til en primær sulfonamid.

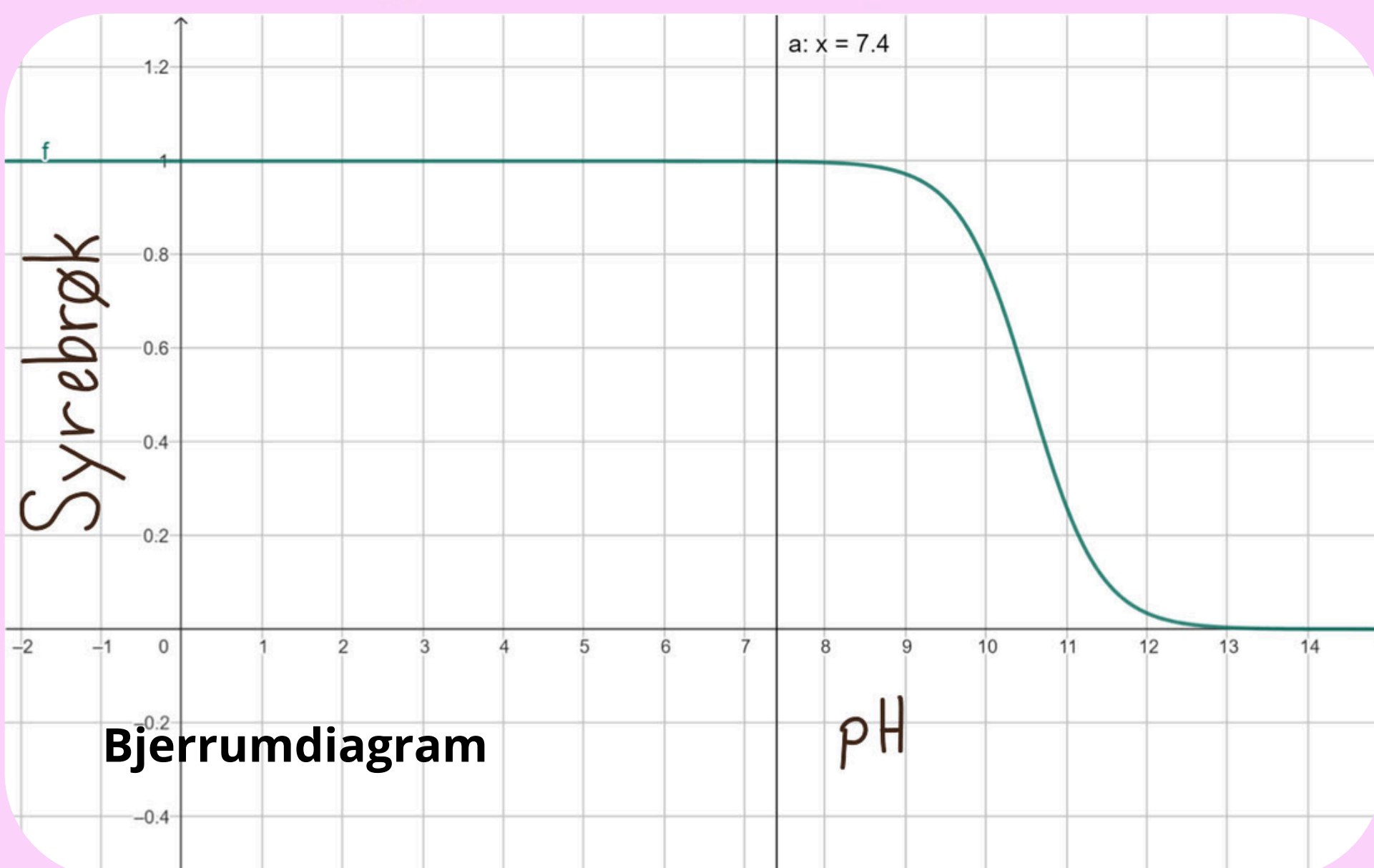
Stereoisomeri: Der er ingen asymmetriske carbonatomer, og Sultiam er dermed ikke i stand til at lave stereoisomeri.

Rumlig opbygning: Vinklet ved de 2 dobbelt-bundede oxygenatomer til svovl. Tetraeder struktur omkring svovl i den primær sulfonamid og omkring carbon i den 6-leddet ring. Benzenringen er plan.

Polaritet: Sulfonamiderne er polære grupper mens benzenringen og den cykliske carbonkæde er upolære.

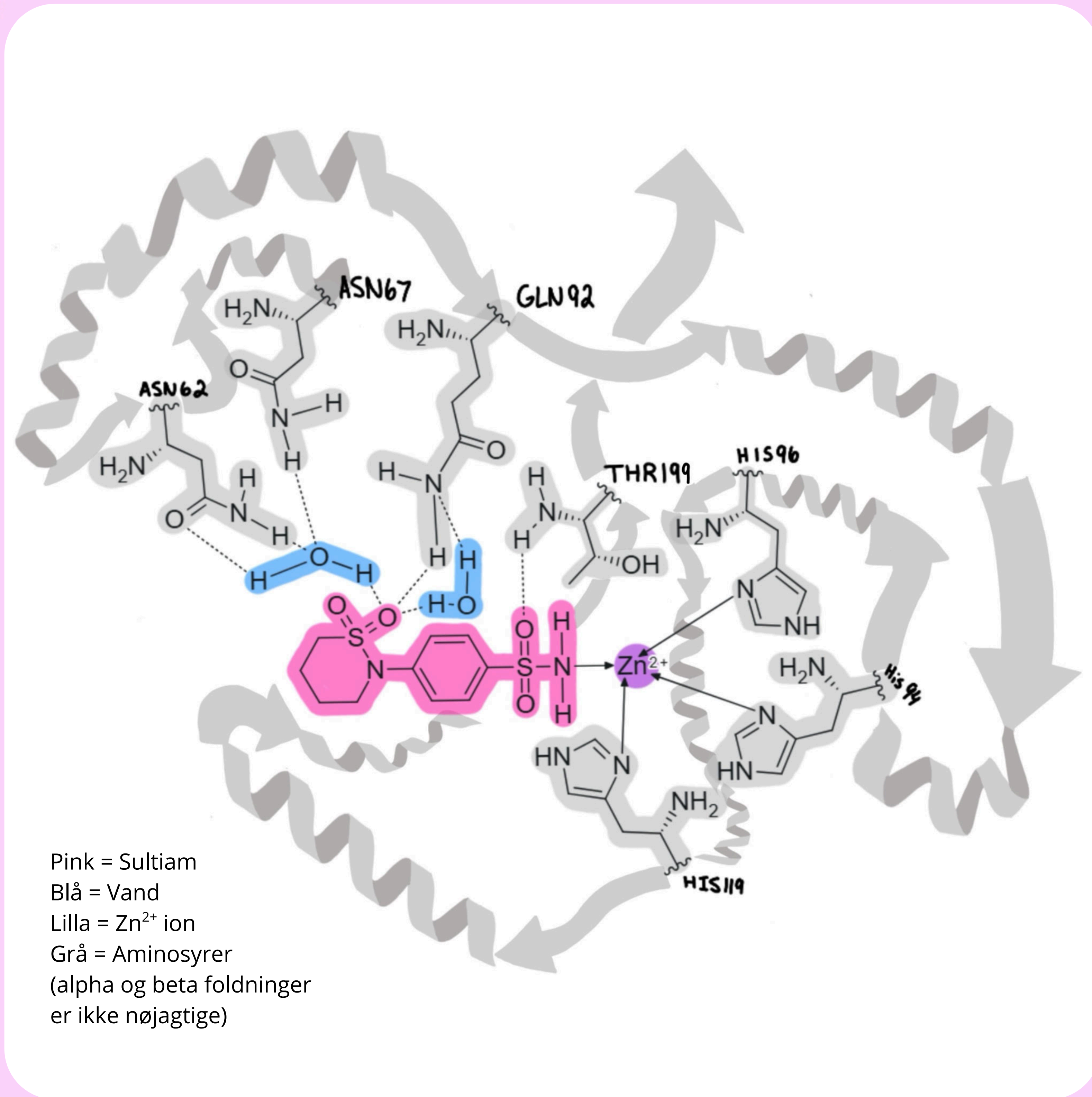
Binding til targetproteinet

Sultiam binder sig til enzymet CAII, med en kompleksbinding mellem N og Zn²⁺. Dermed forhindrer Sultiam Zn²⁺ i at binde sig til vand, hvilket er afgørende for at carbonanhydrase-processen kan finde sted. Det resulterer i en øget mængde CO₂, og stabiliserer pH. Det betyder at forholdende hvor epilepsi kan opstå, undgås. Dermed formindskes antallet af anfald. Desuden er Sultiam i stand til at danne hydrogen-bindinger til GLN92, THR199, fra sulfonamiderne. Det hjælper med at orientere Sultiam i forhold til bindingslommen.



Bivirkninger:

Kvalme
Opkast
Vejrtrækningsbesvær
Hovedpine
Angst
Hallucinationer
Kronisk nyresygdom
Paræstesier



Absorption af Sultiam

Sultiam indtages som enten filmovertrukne tabletter i forskellige doser, eller oral suspension. Efter indtagelse, passerer Sultiam uændret gennem spiserøret og mavesækken. Da mavesækkens pH er 1-3 omdanner denne pH ikke Sultiam, se Bjerrumdiagram til venstre. I den øverste del af tyndtarmen, optages Sultiam gennem epitelcellelaget i tarmen.

Distribution af Sultiam

Efter Sultiams optagelse i tarmen transporteres stoffet via blodet rundt i kroppen. Ved blodets pH (7,4) forbliver Sultiam uomodannet, se Bjerrumdiagram til venstre. Derefter passerer stoffet blod-hjerne-barrieren og binder til CAII i hjernen. Med en logP værdi på 3,2 kan stoffet både opløses i blodet og passere blod-hjerne-barrieren.

Elimination af Sultiam

Sultiam har en halveringstid på 8-15 timer, men halveringstiden kan dog være mindre i børn. Stoffet udskilles hovedsageligt gennem urin, mens en lille del bliver udskilt uomodannet gennem nyren.

Lipinskis regler

Lipinskis regler bruges til at vurdere om et stof er egnet som oralt lægemiddel i forhold til et stofs absorption, distribution og elimination. Et stof behøver ikke overholde alle Lipinskis regler for at være egnet som oralt lægemiddel.

Molekylvægt

Antallet af funktionelle grupper i et molekyle, påvirker stoffets molekylvægt. Et stof med flere funktionelle grupper, kan danne flere hydrogenbindinger hvilket øger aktiveringsenergien for transport af molekylet over cellemembranen. Sultiams molekylvægt på 290,4 g/mol overholder Lipinkis regel om en molekylvægt <500 g/mol. Sultiams molekylvægt er derfor ikke en udfordring for molekylets bevægelse over cellemembranen.

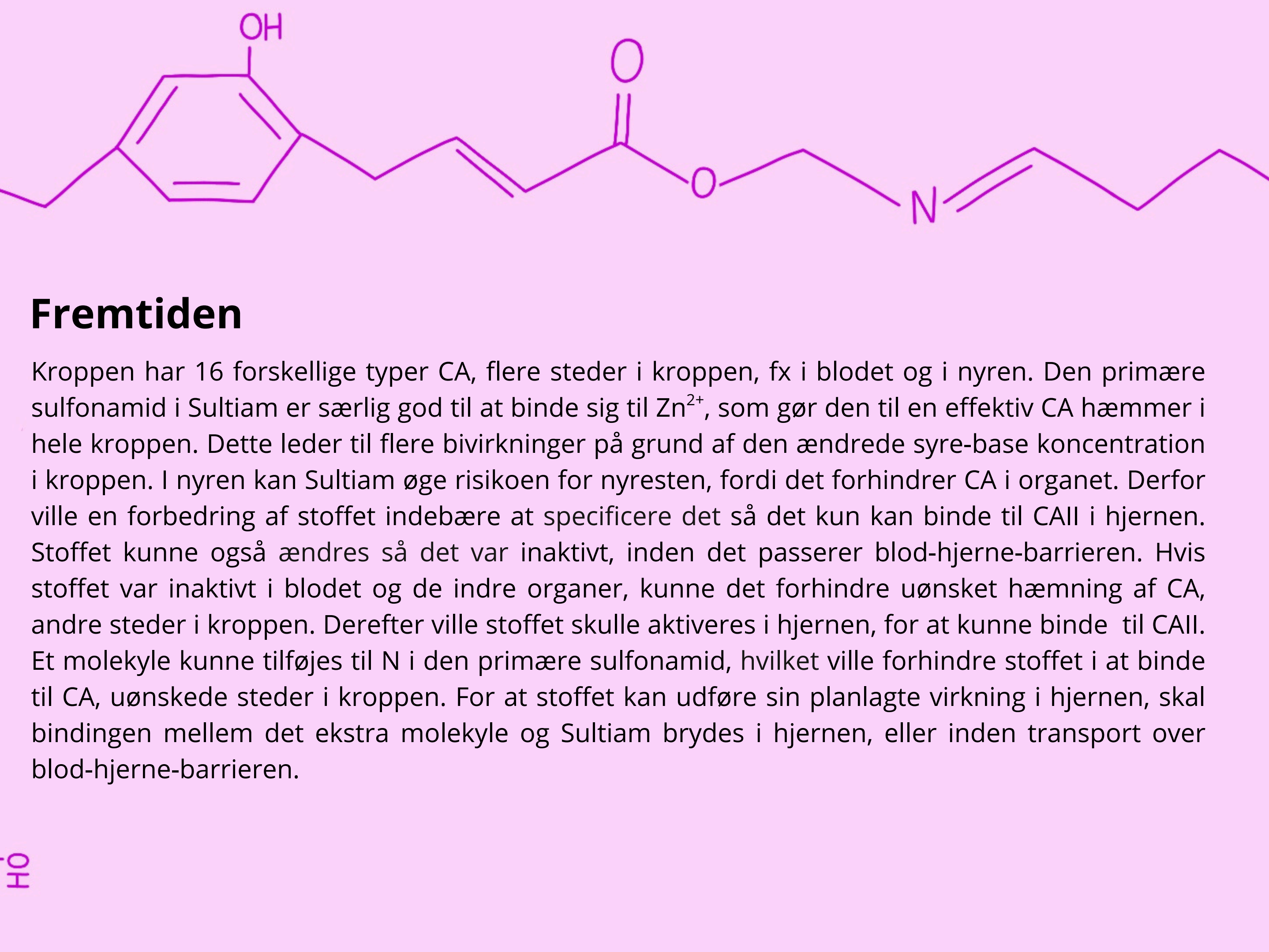
Hydrogenbindigsacceptorer (HBA) og Hydrogenbindingsdonorer (HBD)

Antallet af HBA og HBD angiver hvor mange hydrogen-bindinger et molekyle kan danne. Molekyler kan ikke krydse en cellemembran, hvis de er bundet til vand. Derfor skal et molekyles hydrogenbindinger brydes inden det kan krydse cellemembranen. For at opnå mindst mulig aktiveringsenergi skal molekylet have få HBA og HBD. Ifølge Lipinskis regler, skal et stof have <5 HBD og <10 HBA. Sultiam overholder begge kriterier, med 1 HBD og 6 HBA. Antallet af hydrogenbindinger forhindrer derfor ikke Sultiams optagelse.

LogP (lipofilitetsfordelingskoefficienten)

LogP fortæller om et stofs fordeling i fedtlag i forhold til vandlag, hvor koefficienten reflekterer stoffets evne til at passere membraner. Et molekyle med en logP over 5, vil være meget hydrofob, og ikke kunne opløses i blodet, men blive i den fedtholdige cellemembran. Et molekyle med en logP under 1 vil ikke krydse cellemembranen, men blive udskilt uden at have udført sin virkning. Sultiam har en logP værdi på 3,2 hvilket følger Lipinskis regel om en logP værdi på 1-5.

Kriterie	Lipinskis regler	Sultiam
Molekylvægt	<500 g/mol	290,4 g/mol
Hydrogenbindingsdonorer	<5	1
Hydrogenbindingsacceptorer	<10	6
LogP	1-5	3,2



Fremtiden

Kroppen har 16 forskellige typer CA, flere steder i kroppen, fx i blodet og i nyren. Den primære sulfonamid i Sultiam er særlig god til at binde sig til Zn²⁺, som gør den til en effektiv CA hæmmer i hele kroppen. Dette leder til flere bivirkninger på grund af den ændrede syre-base koncentration i kroppen. I nyren kan Sultiam øge risikoen for nyresten, fordi det forhindrer CA i organet. Derfor ville en forbedring af stoffet indebære at specificere det så det kun kan binde til CAII i hjernen. Stoffet kunne også ændres så det var inaktivt, inden det passerer blod-hjerne-barrieren. Hvis stoffet var inaktivt i blodet og de indre organer, kunne det forhindre uønsket hæmning af CA, andre steder i kroppen. Derefter ville stoffet skulle aktiveres i hjernen, for at kunne binde til CAII. Et molekyle kunne tilføjes til N i den primære sulfonamid, hvilket ville forhindre stoffet i at binde til CA, uønskede steder i kroppen. For at stoffet kan udføre sin planlagte virkning i hjernen, skal bindingen mellem det ekstra molekyle og Sultiam brydes i hjernen, eller inden transport over blod-hjerne-barrieren.

