



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8034 Zürich

## Redaktionskommission

*Thomas Dorn | Zürich  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Reinhard Ganz | Zürich  
Hennric Jokeit | Zürich  
Christian Korff | Genève  
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
Klaus Meyer | Tschugg  
Andrea O. Rossetti | Lausanne  
Stephan Rüegg | Basel  
Kaspar Schindler | Bern  
Margitta Seeck | Genève  
Gabriele Wohlrab | Zürich*

## Beirat

*Andrea Capone Mori | Aarau  
Paul-André Despland | Lausanne  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Claudio Gobbi, Lugano  
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri  
Christian W. Hess | Bern  
Kazimierz Karbowski | Bern  
Max Kaufmann | Basel  
Günter Krämer | Zürich  
Theodor Landis | Genève  
Klaus Meyer | Tschugg  
Christoph Michel | Genève  
Christoph Pachlatko | Zürich  
Andrea O. Rossetti | Lausanne  
Stephan Rüegg | Basel  
Markus Schmutz | Basel  
Franco Vassella | Bremgarten*



## Inhalt

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
<b>Hormones and Epilepsy</b> <i>Mira Katan</i>	<b>2 – 14</b>
<b>Steroids in Pediatric Epilepsy: Infantile Spasms and Beyond...</b> <i>Mary Kurian and Christian M. Korff</i>	<b>15 – 20</b>
<b>Prolaktin und Melatonin in der Epileptologie</b> <i>Dominique Flügel</i>	<b>21 – 29</b>
<b>Schilddrüse und Epilepsie</b> <i>Stephan Rüegg</i>	<b>30 – 41</b>
<b>Epilepsie, Antiepileptika und Osteoporose</b> <i>Christian Meier und Marius E. Kraenzlin</i>	<b>42 – 50</b>
<b>Femmes, hormones et épilepsie</b> <i>Anne-Chantal Héritier Barras</i>	<b>51 – 58</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>59 – 63</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>64 – 66</b>

### Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue (www.epi.ch) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

### Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

### Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
  - Papier DIN-A4, recto (interligne 1 1/2 ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
  - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
  - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribués au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
- La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ainsi que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.
- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation in-

habituelle (maximum 250 mots).

- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. Epilepsia 2002; 43: 740-743 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

### Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une CDRom (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.

PD Dr. med. Stephan Rüegg



Epilepsie ist eine Netzwerk-Erkrankung des Gehirns. Ihre Aktivität wird lokal und über Steuerstoffe auch von fernerer Körperorganen aus mitbeeinflusst. Zu diesen Substanzen gehören neben Neurotransmittern, Cytoto- und Chemokinen auch die Hormone. Wie das Nervensystem ist das Hormonsystem ubiquitär vorhanden und engst mit anderen Organsystemen vernetzt. Somit ist das Hormonsystem ebenso untrennbar mit dem Agieren (Aufrechterhaltung der Homöostase) und Reagieren („fight or flight“) auf Veränderungen hin im eigenen Körper als auch in der Umwelt verbunden wie das Nervensystem. Die vorliegende Ausgabe der „Epileptologie“ ist diesem spannenden Zusammenspiel der beiden Steuersysteme im Rahmen der Epilepsie gewidmet.

Zu Beginn bietet der Beitrag von Mira Katan eine kurze Übersicht über das komplexe Zusammenwirken von Hormon- und Nervensystem im Rahmen der Epilepsie mit besonderer Berücksichtigung der Funktion und des Einflusses der Sexualhormone. Im darauf folgenden Artikel erläutern Mary Kurian und Christian Korff Aspekte der Glukokortikoide bei der Entstehung und Behandlung der infantilen Spasmen sowie weitere Anwendungsbereiche von Steroiden bei kindlichen Epilepsiesyndromen. Dominique Flügel befasst sich in ihrem Artikel mit zwei weiteren Hormonen, die erhebliches Interesse in der Epileptologie hervorrufen: das Hypophysenhormon Prolaktin wird im Rahmen von Stressreaktionen außerhalb der zirkadianen pulsatilen Sekretion exzessive freigesetzt und könnte bei entsprechend fachgerechter Bestimmung und sachkundiger Interpretation als Marker für stattgehabte epileptische Anfälle dienen. In der Praxis ist es aber oft schwierig bis unmöglich, die entsprechenden kinetischen Untersuchungen durchzuführen. Das Epiphysen-Hormon Melatonin steuert unseren Tag-Wach-Rhythmus mit; da für viele Epilepsieformen sowohl zirkadiane Anfallshäufungen als auch eine generelle Tendenz zum Auftreten in den Übergangsphasen zwischen Wachheit und Schlaf bekannt ist, verdient der Einfluss von Mel-

tonin auf die Epilepsie Aufmerksamkeit in einer kurzen Erwähnung. Schilddrüsenerkrankungen können zu erheblichen Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem führen und auch mit Epilepsie vergesellschaftet sein. Stephan Rüegg widmet sich in seinem Beitrag besonders den Anfällen unter Hyperthyreose sowie dem seltenen und rätselhaften Krankheitsbild der „Hashimoto“-Enzephalitis oder „Steroid-responsiven Enzephalitis assoziiert mit Schilddrüsen-Antikörpern“ („SREAT“). Erst in den letzten Jahren wurde das weit erhöhte Risiko von Epilepsie-PatientInnen erkannt, an einer Osteoporose zu erkranken. Dessen Ursachen, insbesondere der Beitrag der Therapie mit gewissen Antiepileptika, sowie die fachgerechte Abklärung und Behandlung der Epilepsie-assozierten Osteoporose werden im Artikel von Christian Meier umfassend dargestellt. Das Heft schliesst mit einer Übersichtsarbeit von Chantal Héritier Barras zum wichtigen Thema der vielfältigen zu berücksichtigenden hormonellen Aspekte bei Frauen mit Epilepsie, beginnend bei der Antikonzeption über die Empfängnis, Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit bis hin zur Menopause.

Verbunden mit einem grossen Dank an die AutorInnen für ihre hervorragenden Beiträge wünsche ich den Kolleginnen und Kollegen viel Vergnügen beim Lesen dieser Ausgabe.

  
Stephan Rüegg

Mira Katan

Neurological Institute, Columbia University, New York,  
U.S.A.

### Summary

Hormones are crucial systemic players and act at different sites of the entire body including the brain. The brain is not only the target of hormone action, but also serves as the “conductor” of the “neuro-endocrine symphony”. Changes in neuronal activity, such as seizures in epileptic patients, may affect hormonal regulation and secretion. In turn, hormones modify susceptibility to develop seizures. Epilepsy itself may directly influence the endocrine control centres, the hypothalamic-pituitary axis, thus altering the release of gonadotropin releasing hormone and therefore affect gonadal hormone concentrations resulting in changed sexual function. Awareness of how hormones relieve or exacerbate seizure frequency and severity, as well as of how seizures and epilepsy may significantly affect reproductive and sexual function by interacting with hormone secretion and metabolism is important. In addition, not only changes in neuronal activity may affect hormone secretion and metabolism in patients with epilepsy, but also antiepileptic drugs may have deleterious effects.

In summary, epilepsy, antiepileptic drugs and hormones display complex interactions. Hormones may alter seizure threshold, change the frequency and severity of seizures. In turn, epilepsy and/or antiepileptic drugs can compromise the reproductive hormonal and sexual functions in women and man. A better understanding of hormone – brain interactions should promote a variety of innovative approaches to an improved treatment of epilepsy through both behavioural and pharmaceutical interventions.

Epileptologie 2011; 28: 2 – 14

**Key words:** Epilepsy, gonadal hormones, neuronal activity, interaction, stress

### Hormone und Epilepsie

Hormone sind essenzielle systemische Steuermoleküle, die an verschiedensten Orten im gesamten Körper, insbesondere auch im Gehirn ihre Wirkung entfalten. Dabei ist das Gehirn nicht nur Wirkort der Hormone, sondern es dient auch gewissermassen als “Dirigent” der “neuroendokrinen Symphonie”. Veränderungen in der neuronalen Aktivität, wie dies bei epileptischen Anfällen der Fall ist, können die Regulation und Freiset-

zung der Hormone beeinflussen. Umgekehrt verändern Hormone die Anfälligkeit, epileptische Anfälle zu erleiden. Die Epilepsie selber kann einen Einfluss auf die endokrinen Kontrollzentren, die hypothalamisch-hypophysäre Achse, ausüben und folglich die Sekretion von gonadotropem „Releasing“-Hormon verändern, was die Konzentration der Sexualhormone beeinflusst und letztlich in eine geänderte sexuelle Funktion mündet. Es ist auch wichtig, sich bewusst werden zu lassen, wie Hormone epileptische Anfälle in Frequenz und Stärke vermindern oder verstärken können, genauso wie es von Bedeutung ist, wie epileptische Anfälle und Epilepsie die sexuellen und reproduktiven Funktionen durch Interaktionen mit der Hormonsekretion und ihrem Metabolismus beeinflussen können. Zusätzlich können nicht nur Änderungen in der neuronalen Erregbarkeit einen Einfluss auf die Hormonsekretion und den -metabolismus ausüben, sondern auch Antiepileptika können entscheidende, oftmals ungünstige Effekte ausüben.

Zusammengefasst stehen Epilepsie, Antiepileptika und Hormone in einem gegenseitigen komplexen Wechselspiel von Abhängigkeiten. Hormone können die Krampfschwelle, die Häufigkeit und den Schweregrad von epileptischen Anfällen beeinflussen. Andererseits können die Epilepsie und antiepileptische Medikamente die reproduktiven hormonellen und sexuellen Funktionen bei Männern und Frauen beeinträchtigen. Ein besseres Verständnis der Wechselwirkung zwischen Hormonen und dem Gehirn dürfte eine Vielfalt von Möglichkeiten für neue, innovative, pharmakologische und verhaltensmässige Behandlungsstrategien bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie eröffnen.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Sexualhormone, neuronale Aktivität, Interaktion, Stress

### Hormones et épilepsie

Les hormones sont des molécules de commande systémique essentielles qui déplient leurs effets en différents endroits de tout le corps, en particulier dans le cerveau. Mais le cerveau n'est pas seulement un siège d'action des hormones, il est en quelque sorte le « chef d'orchestre » qui dirige la « symphonie neuroendocrinienne ». Les modifications de l'activité neuronale telles qu'on les observe lors d'une crise épileptique peuvent influencer la régulation et la libération

des hormones. A l'inverse, les hormones peuvent aussi modifier la sensibilité aux crises épileptiques. Quant à l'épilepsie elle-même, elle peut avoir une influence sur les centres de contrôle endocriniens de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de ce fait modifier la sécrétion de l'hormone de libération gonadotrope, ce qui a une incidence sur la concentration des hormones sexuelles et débouche en fin de compte sur une fonction sexuelle modifiée. Il est aussi important de comprendre comment les hormones peuvent atténuer ou intensifier les crises épileptiques tant en termes de fréquence que d'intensité, tout comme il est important de savoir comment les crises épileptiques et l'épilepsie peuvent influencer les fonctions sexuelles et reproductives par interaction avec la sécrétion d'hormones et leur métabolisme. A cela s'ajoute que la sécrétion et le métabolisme hormonal peuvent être influencés non seulement par des modifications de l'excitabilité neuronale, mais aussi par les antiépileptiques dont les effets peuvent être déterminants et souvent néfastes.

En résumé, l'épilepsie, les antiépileptiques et les hormones forment une constellation complexe d'interactions et d'interdépendances changeantes. Les hormones peuvent influencer le seuil de crampes, la fréquence et la gravité de crises épileptiques. A l'opposé, l'épilepsie et les médicaments antiépileptiques peuvent influencer les fonctions reproductives hormonales et sexuelles de l'homme et de la femme. Une meilleure compréhension des interactions entre hormones et cerveau promet de révéler une multitude de pistes et de stratégies novatrices dans le traitement pharmacologique et comportemental des patientes et des patients épileptiques.

**Mots clés :épilepsie, hormones sexuelles, activité neuronale, interaction, stress**

## Introduction

Hormones are crucial systemic players and act at different sites of the entire body including the brain. The brain is not only the target of hormone action but also acts as "conductor" of the "neuro-endocrine symphony". The endocrine and the nervous system both are systemic players which mutually interact at different levels.

Several studies performed during the last century have clearly illustrated the role of the brain as part of the endocrine system [1]. The pioneering work of Ernst and Bertha Scharrer demonstrated the presence of the so-called neurosecretory neurons in the hypothalamus of all vertebrates [2]. They discovered the pivotal neuroendocrine axis including the following structures: the hypothalamus, the pituitary and the "peripheral" glands. An important group of hormones which derive from the hypothalamus were called "releasing hormones" (e.g. gonadotropin releasing hormone (GnRH),

corticotropin releasing hormone (CRH), thyrotropin releasing hormone (TRH)) which when secreted stimulate the release of pituitary hormones (e.g. follicle stimulating hormone, prolactin, luteinizing hormone, adrenocorticotropic hormone, thyrotropin) which in turn stimulate the hormone production in peripheral glands (e.g. estrogens, testosterone, progesterone, thyroxin). At different levels, these hormones are controlled by complex feedback regulations to ensure homeostasis.

There is abundance of neuroactive hormones which contribute to the "neuro-endocrine symphony"; however, this article will focus only on gonadal hormones, specifically estrogen, testosterone and progesterone and their effect on the brain and specifically on neuronal excitability.

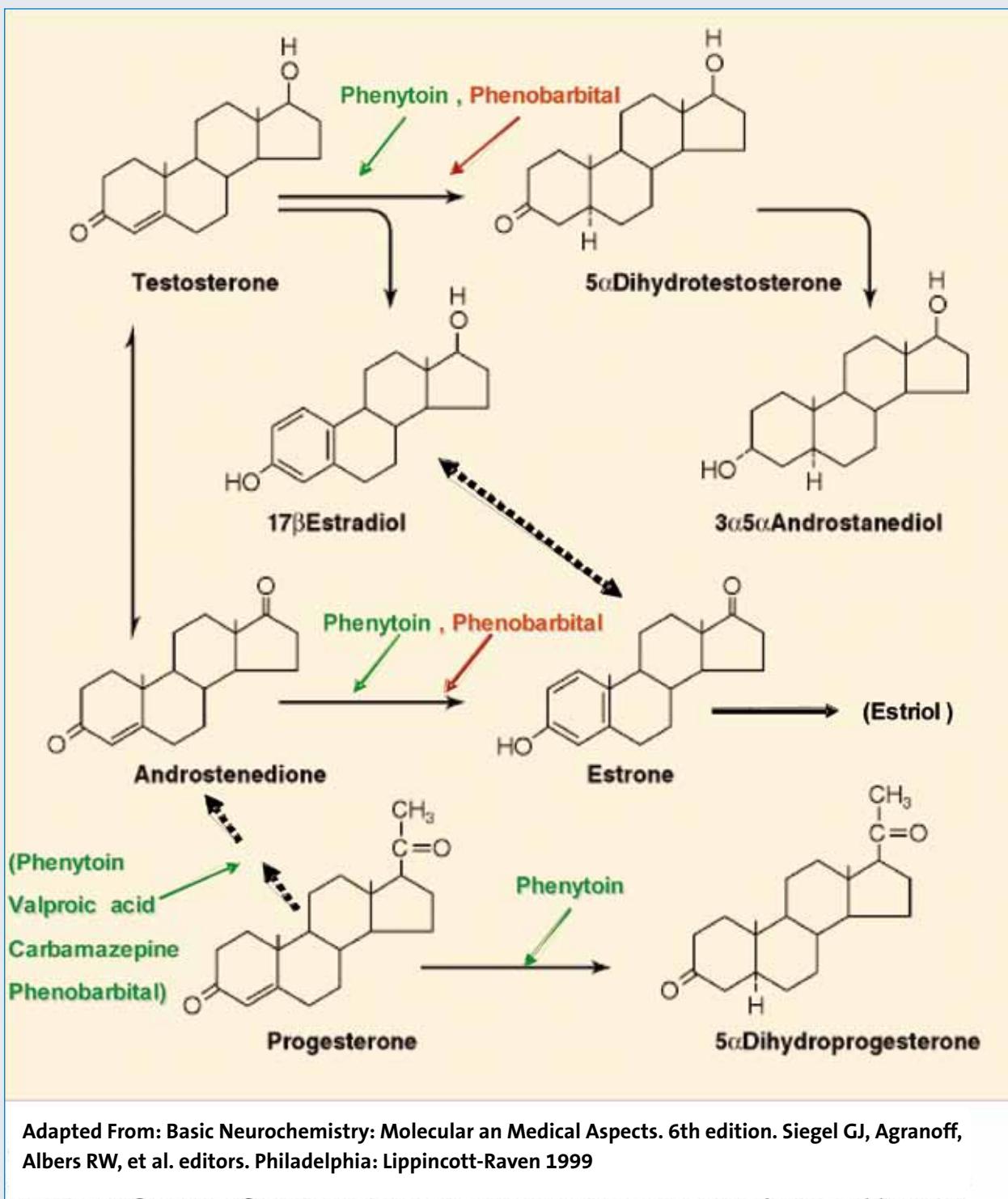
## Gonadal hormones and the brain

### General considerations

Gonadal hormones are produced mainly in the ovaries or testes, but they can also be synthesized in the brain. They belong to the family of steroid hormones together with glucocorticoids and dehydroepiandrosterone which are essentially produced in the adrenal gland [3, 4]. The effects of steroid hormones are mediated by slow genomic (classic pathway), as well as rapid non-genomic mechanisms; therefore they act on both nuclear AND membrane receptors [5]. The advent of antibodies directed against steroid receptors and steroid receptor cloning now allows for the measurement of intracellular steroid receptors themselves or their mRNAs by immunocytochemistry and in situ hybridization histochemistry [4]. Several studies investigated the presence and distribution of steroid hormone receptors within the central nervous system. Surprisingly, they found steroid receptors in variable quantities according to location and age not only in the hypothalamus or the pituitary gland, but also in several other brain regions, such as the amygdala, the hippocampus, the cerebral cortex, the midbrain, the cerebellum, the medulla, or the spinal cord [6-10].

### Estrogens

Estrogens are generated from cholesterol via testosterone in the ovaries, but also by the brain and by body fat deposits in both males and females [11]. There are several sources of estrogen formation in fat tissue and brain (**Figure 1**). The three principal circulating estrogens are estrone (E1), estradiol (E2), and estriol (E3); they all can bind at estrogen receptors, however their mode of action may differ. Estrogens act through two principal nuclear receptors, the estrogen- $\alpha$  and - $\beta$  receptors (ER- $\alpha$  and ER- $\beta$ ) which are differentially



Adapted From: Basic Neurochemistry: Molecular and Medical Aspects. 6th edition. Siegel GJ, Agranoff, Albers RW, et al. editors. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999

Figure 1: Important metabolic transformations of steroids that may also be carried out by neural tissue and the influence of anticonvulsant drugs.

expressed in the brain. Recently, the concept of membrane receptors has evolved and the nature of these types of receptors is currently under study. ER- $\alpha$  is highly expressed in the pituitary, hypothalamus, hypothalamic preoptic area, and amygdala, while ER- $\beta$  is highly prevalent within the hypothalamic preoptic area, ventromedial nucleus of the hypothalamus, paraventricu-

lar nucleus, dorsal raphe, substantia nigra, and pontine nuclei of the midbrain. Thus, estrogen is not only acting on the hypothalamus affecting ovulation and reproductive behaviour, but it also exerts many effects on brain areas that are important, for example, for learning, memory, emotions, as well as motor coordination and pain sensitivity [12]. These estrogen-targeted actions

are provided by many widely projecting neural systems such as the basal forebrain cholinergic system, the mid-brain serotonin and dopamine systems and the brain-

ticity and it may modulate neurotransmitters which leads also to neuronal excitability summarized from [29]). The above discussed mechanisms explain only

## Estrogen exerts effects on different Neurotransmitter-Systems:

Acetylcholinergic-  
Dopaminergic-  
Serotonergic-  
Noradrenergic-  
system

As well as directly on  
GABA & Glutamate release

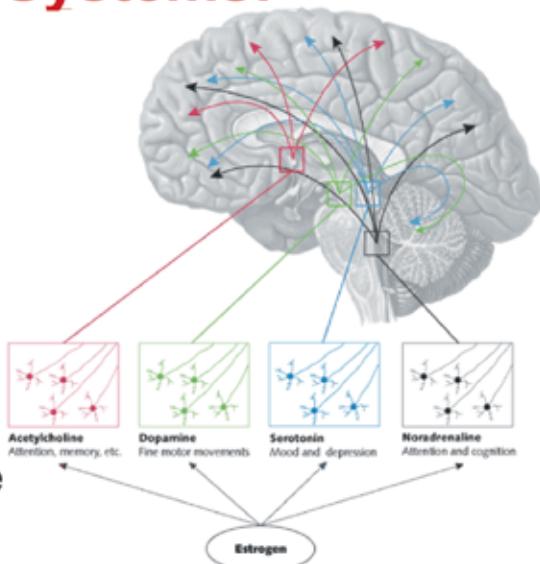


Image used from Bruce S. McEwen, Rockefeller University, New York "Estrogen Effects on the Brain: Much More than Sex ".Krager Gazzete, No 66, Hormones, online

**Figure 2: Several neurotransmitter systems which project widely into the forebrain are influenced by circulating estrogens.**

stem cholinergic and noradrenergic systems (Figure 2).

In addition it is known that estrogens have anti-oxidative effects within the brain [13, 14], promote vasodilatation and consecutive increased cerebral blood flow [15], regulate plasticity of axonal terminals, dendritic branches, spines and receptors [16-21], lead to increased mitochondrial energy production [22-24] and may reduce neuronal cell apoptosis [25]. On one hand, estrogen effects may result in an increase of neuronal excitability, on the other hand, estrogens also might protect neurons against this same glutamate excitotoxicity by reducing neuronal cell death after the firing [4, 26-28].

It is believed that estradiol may exert direct excitatory effects at the neuronal membrane, where it augments N-methyl-D-aspartate-(NMDA-)mediated glutamate receptor activity. This enhances the resting discharge rates of neurons in a number of brain areas including the hippocampus, where estradiol increases excitability of the hippocampal CA1 pyramidal neurons and induces repetitive firing. In addition, it may potentiate neuronal excitability by regulating neuronal plas-

some pathways of several in the literature, which are related to the effects of estrogen. The role of estrogens on neuronal excitability, however, is very complex and it is unlikely that estrogen would exert single, uniform actions given our understanding of its complex pharmacological and physiological relationships. The modulatory effects are likely to depend on endocrine state, relative concentration to other hormones such as progesterone, metabolism, brain region, individual threshold and many other factors [4]. For example, prior to ovulation, the rise in estrogen is followed within a few hours by an increase in progesterone levels, which – at that point in the cycle – appears to potentiate many of the neuroendocrine effects of estrogen [30, 31]. However, progesterone also antagonizes the effects of estrogen at other periods of the menstrual cycle, when progesterone is elevated while estrogen is not [32, 33].

Estrogens can clearly increase excitability; however, there are other aspects to consider: Estradiol has been shown to increase the levels of glutamic acid decarboxylase (GAD), the rate-limiting synthetic enzyme for  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), and thus may increase

levels of GABA [34, 35]. It can also induce neuropeptide Y (NPY) which has actions generally consistent with an anticonvulsant effect [36], just to mention two of them. Thus, estrogens may exert very different and even opposite effects depending on a variety of factors.

## Progesterone

Progesterone, and its immediate 5 $\alpha$ -reduced metabolite dihydroprogesterone, are two natural progestins that bind to nuclear progesterone receptors [4]. Dihydroprogesterone is further metabolized to a neuroactive steroid, allopregnanolone which is a potent modulator of GABA-A-receptor function [37]. Thus, theoretically, administration of progesterone, dihydroprogesterone, or allopregnanolone may lead to effects mediated by either progesterone receptor activation or agonist-like actions at GABA-A-receptors as well as antagonist-like actions at glutamate receptors [38]. This may result in an increase in inhibitory and a decrease in excitatory tone in the brain, respectively. There are two forms of progesterone receptors (PRs), PR-A and PR-B. They are identical to one another except for an additional 164 amino acids at the N-terminus of PR-B [4]. Remarkably, PRs are broadly expressed throughout the brain and can be detected in every neural cell type [26]. Progesterone receptors are often co-localized with estrogen receptors and estrogen may be necessary for expression of the progesterone receptors in certain areas of the brain [39]. Progesterone can act antagonistically, synergistically, or independently of the effects of estrogen [40-45]. When assessing the effects of progesterone on excitability it is important to note that the mode of action and effects of progesterone differ depending on its relative concentrations. Thus, progesterone sensitivity highly relies on prior or concurrent estrogen exposure, at least in part, because estrogens induce progesterone receptor synthesis in the brain, as well as in many other tissues [46, 47]. In addition, progesterone has multiple non-reproductive effects in the central nervous system: it works as an antioxidant, increases mitochondrial function, promotes neurogenesis and regeneration, as well as myelination and recovery from traumatic brain injury [26].

## Testosterone

Testosterone represents the primary steroid product of the testes, but it is also synthesized in the thecal interstitial cells of the ovary where it is converted to estradiol in the granulosa cells of the primordial follicle. The knowledge of the effects of testosterone on the brain is still limited when compared to estrogen and progesterone, especially in humans. The two androgen receptors AR-A and AR-B are present in different nuclei of the hypothalamus, but they are also widely

spread over the brain, including structures such as the septum, medial preoptic area, stria terminalis, frontal cortex, amygdala and premammillary nucleus [48]. Only a few studies have examined the effect of testosterone on neurotransmitter systems [49] and it has been shown that testosterone has especially effects on the dopaminergic system which mediates for example certain aspects of male behaviour [50-52]. In addition, testosterone may exert its effects directly via activation of GABA-A- and blocking glutamate receptors, what leads to reduced neuronal excitability similar to progesterone [38]. Testosterone, in contrary to estrogen, has pro-inflammatory properties and increases vascular tone [53]. Variable effects of androgens on the brain may be due to actions of its metabolites. Testosterone is aromatized to E2 which can have neuroexcitatory effects, as well as to dihydrotestosterone (DHT) which can decrease excitatory glutamatergic activity and be converted by 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase to 5 $\alpha$  androstan-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -diol (3 $\alpha$ -diol), which has inhibitory effects as well [38].

In conclusion, gonadal hormones and their metabolites exert very complex, variable, and time-sensitive effects on the brain and its neuronal excitability, either directly via specific receptors or via neurotransmitters or indirectly by, for example, stimulating the release of other peptides.

## Gonadal hormones and their influence on epileptic activity

Seizures are the clinical manifestation of abnormal, excessive excitation and synchronization of a population of cortical neurons. Neuronal excitability is not equal to clinical or purely electroencephalographic subclinical seizures. Different effects of hormones have been observed on the level of neuronal excitability, though the effects on seizures in epileptic patients are even more complex. Given this complexity and given the heterogenous study designs, the multifaceted and controversial relationship of gonadal hormones and seizures in patients with epilepsy may be partly explained.

Electrophysiological studies have shown that acute administration of conjugated equine estrogens on the cerebral cortex lead to epileptogenic effects [54]. Physiological doses of estradiol activated spike discharges [55] and lowered the thresholds of seizures in the maximal electroshock-, kindling-, ethyl chloride- and other models of experimental epileptogenensis in animals [56-58]. Clinically, Logothetis et al. showed that intravenously administered conjugated estrogens activated epileptiform discharges in 11 out of 16 patients and were associated with clinical seizures in four [56]. In contrary, other studies showed no effect on seizure activity or, conversely, even a decline in seizure frequency [59].

The studies examining the effects of progesterone on seizures point in a more uniform direction: in general, progesterone administration appears to be rather anticonvulsant. Some small clinical studies in women with seizures showed that intravenously infused progesterone or cyclic progesterone therapy suppressed interictal epileptiform discharges in the EEG and clinically improved seizure control [60-62]. However, it is not clear whether progesterone itself is responsible for these effects, or whether the effects are mediated through its metabolites, especially allopregnanolone. Interestingly, synthetic progestins, such as those used in contraceptives, do not necessarily have an anticonvulsant effect [4].

Fluctuations of the *estrogen-to-progesterone-ratio* have been suggested to be the trigger of seizure exacerbation during the menstrual cycle. Likewise, the decline in progesterone levels during menopause was associated with a decrease in seizure frequency [63]. Seizures do not occur randomly in most men and women with epilepsy [64]. They tend to cluster and these seizure clusters, in turn, may occur with temporal (circadian or menstrual) rhythmicity. For women in whom seizures cluster in relation to the menstrual cycle, the term "catamenial epilepsy" (CE) has been coined.

*Catamenial Epilepsy* is not uncommon; it was originally described by early Greek physicians and the term derives from "katamenios", meaning "monthly" [65]. A twofold increase in average daily frequency during the phase of exacerbation relative to other phases defines catamenial epilepsy for research purposes [66]. Herzog et al. additionally categorized catamenial epilepsy into three subgroups: C1: during the perimenstrual period (days -3 to 3)/ C2: ovulation days (10 to 13)/ C3: days 10 to 30 in *inadequate* luteal phase cycles and anovulatory cycles [66, 67] (see also **Figure 3**). Seizure frequency was associated with the serum estradiol/progesterone-ratio in ovulatory cycles. The hypothesis behind argues that a pro-convulsive state rises if this ratio is high (either when estrogen is high compared to progesterone or progesterone is low compared to estrogen or both). This situation occurs in the 3 subgroups C1-C3 described above by Herzog et al. whereby the most common and pathophysiologically compelling is the subgroup during ovulation, C2. In addition, specifically premenstrual exacerbation of seizures may also be related to the decline in anticonvulsant medication levels [68, 69].

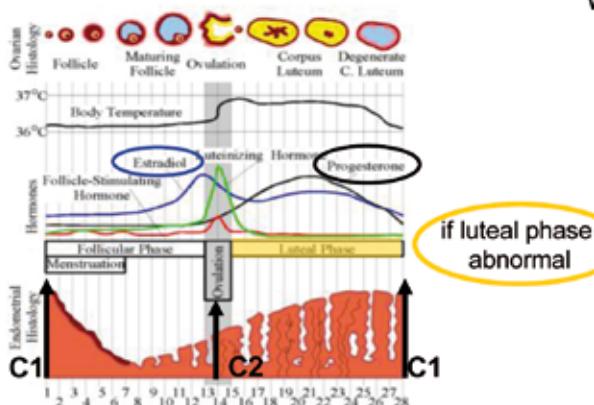
The best way of establishing the diagnosis of CE relies on a carefully documenting seizure diary in relation to the menstrual cycle of the patient, on checking mid-luteal serum progesterone to see whether the luteal phase is inadequate, and on measuring the AED levels on day 22 and day 1 because of a probably increased drug metabolism during this period (see **Figure 4**).

First line treatments of hormonal related seizures in women are AEDs (e.g. gabapentin has shown good effects in CE since it seems to affect E2-induced changes

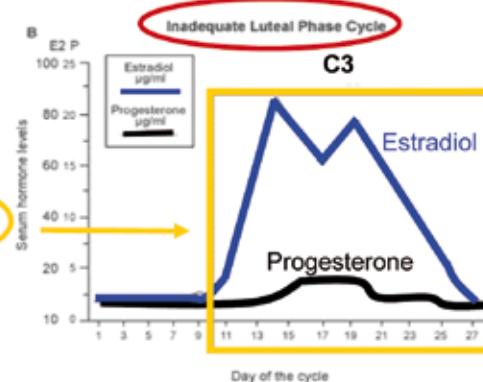
in neuronal hyperexcitability [59]) as in other epileptic patients. If low AED levels are found in certain phases of the menstrual cycles it may be helpful to increase the dose slightly around that time. However, there is some evidence that certain women with clear CE may additionally benefit from endocrine treatment. Since progesterone has shown consistently rather anticonvulsive effects throughout different studies, treatment with progesterone was evaluated as an adjunctive treatment in appropriate patients. Two main approaches have been evaluated: i) the *cyclic progesterone therapy* supplementing progesterone during the luteal phase and ii) the *Suppressive therapy* tempting to suppress the menstrual cycle usually by injectable progestins (i.e. synthetic progestational agents) or GnRH analogues. In one study of women with refractory partial seizures and normal ovulatory cycles a medroxyprogesterone dose large enough to induce amenorrhea (120 to 150 mg every 6 to 12 weeks intramuscularly) resulted in a 40% average seizure reduction [60]. Oral synthetic progestational agents have not shown any beneficial effects, but cyclic progesterone (i.e., a naturally occurring progestational compound) has been shown to reduce seizure frequency in two open label trials of adjunctive therapy [70, 71]. Progesterone was more efficient when administered during the entire second half of the cycle rather than just perimenstrually, and then tapered and discontinued gradually [71]. A 3- year follow-up study demonstrated that improved seizure control persisted during continued treatment [61]. However, potential side effects should not be underestimated, including depression, sedation and breakthrough vaginal bleedings. Concomitant therapy with AED should be monitored closely since in some cases progesterone treatment has been associated with changes in AED levels. There are only a few studies concerning GnRH analogue therapies creating a medical oophorectomy and there are no controlled clinical trials. Two reports have shown a benefit in women with CE. Bauer et al. treated 10 women who suffered from intractable seizures despite high therapeutic doses of carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and valproic acid, in monotherapy or combined, with triptorelin. Three women became seizure free within 12 months of follow-up, four had a reduction of seizure frequency up to 50%, and the duration of seizures were shortened in one patient while the two remaining patients did not experience any beneficial effect [72]. Treatment over the same time period with goserelin reduced hospital admissions from ten to three in a woman with frequent catamenial status epilepticus despite therapeutic AED levels [73]. It has been also reported that seizures frequency increases in the perimenopause in women with CE, most probably due to a reduced progesterone elevation in the luteal phase, more anovulatory cycles, and a change in the estrogen/progesterone ratio [63]. Interestingly, seizure frequency increased as well in menopausal women which are under *hormone replacement therapy* (HRT) with conju-

# Catamenial Epilepsy

Seizure exacerbation -> menstruation/ovulation -> in ♀ with "normal menstrual cycles"



Women with **abnormal** menstrual cycles may have **exacerbation** in the second half -**luteal phase**- of the cycle-> ass. with anovulatory cycles.



The **ratio** of estrogen /progesterone is essential -> especially **high** perimenstrual & periovulatory(C1 & C2) in normal cycles or in inadequate luteal phases (C3)

**NOTE:** estrogens are not only produced in the ovary but also in the adrenal gland, liver, fat, bone and the brain itself-> **other source of influence** ! Moreover changes in pharmacokinetics of AED influence seizure frequency

Figure 3: The term "catamenial epilepsy" is commonly used for women in whom seizures cluster in relation to the menstrual cycle. The three patterns of catamenial exacerbation of epilepsy in relation to serum estradiol and progesterone levels are abbreviated: C1= perimenstrual; C2= periovulatory; C3= throughout the second half of the menstrual cycle in women with an inadequate luteal phase (anovulatory cycles -> no corpus luteum-> no progesterone increase).

gated equine estrogens (CEE) and medroxyprogesterone acetate (MPA) [74]. The lack of a protective effect of MPA results probably from its pharmacology because MPA is not metabolized into allopregnanolone which is the most potent anticonvulsant metabolite of natural progesterone by acting at the GABA-A receptors. These results still demonstrate the importance of appropriately adapted AED during peri-menopause and menopause, especially, if the women are taking HRT.

Testosterone seems to have mixed effects on seizures. Testosterone-related seizure exacerbation has been attributed to the effect of its metabolites, estradiol (rather pro-convulsive effects) and  $3\alpha$ -androstane-diol, which influences ictal activity by GABA-A receptors, opens chloride channels, repolarises neuronal membranes leading to an inhibition of firing action potentials [3, 75-77]. Further testosterone metabolites (dihydrotestosterone) decrease the excitability of glutamateergic neurons [38]. It has been shown that the administration of androgens can reduce ictal activity in animal models [3]. In clinical studies, alcoholic

men with lower testosterone levels experience more seizures when compared to those with relatively higher levels [3]. Androgen treatment reduced seizure frequency in young men with posttraumatic seizures [78]. Testosterone supplementation (with or without an aromatase inhibitor (anastrozole)) for hypogonadal men with epilepsy led to an improvement in sexual functions and significantly decreased seizure activity [78-80]. Nevertheless, hormone treatment in epilepsy is still under investigation and patients should be selected carefully.

## Epileptic activity and its impact on gonadal hormones

Patients with epilepsy, women and men, suffer more often from reproductive dysfunction than the average population of similar age [81, 82]. Sexual disorders are observed in 30%-50% of patients with epilepsy [83, 84]. This results from several causes and complex multifac-

### **Kahn-Preis Epileptologie**

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

**bis zu 10'000 Franken**

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 45 Jahre.

**Einzureichen bis: Ende Mai 2011.**

### **Prix Kahn de l'Epileptologie**

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

**jusqu'à 10'000 francs.**

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 45 ans.

**A soumettre jusqu'à: fin mai 2011.**

### **Kahn Prize for Epileptology**

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

**up to 10,000 Swiss francs**

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 45.

**To be submitted by: the end of May 2011.**

Bewerbungen und Vorschläge sind bis Ende Mai 2011 unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in vierfacher Ausfertigung einzureichen an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Dr. med. Günter Krämer, Präsident  
Postfach 1084  
Seefeldstrasse 84  
CH 8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 77  
Fax 0041 43 488 67 78  
info@epi.ch

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Montreux, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en quatre exemplaires sont à soumettre jusqu'à fin mai 2011 à :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie  
Dr. Günter Krämer, Président  
Case postale 1084  
Seefeldstrasse 84  
CH 8034 Zurich  
Tél. 0041 43 488 67 77  
Fax 0041 43 488 67 78  
info@epi.ch

Collège des juges: Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Montreux, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

Candidates and applications from candidates accompanied by four copies of their file should be submitted by the end of May 2011 to:

Swiss League Against Epilepsy  
Dr. Günter Krämer, Chairman  
P.O. Box 1084  
Seefeldstrasse 84  
CH 8034 Zurich  
Tel. 0041 43 488 67 77  
Fax 0041 43 488 67 78  
info@epi.ch

Panel of Judges: Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Montreux, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.

SEIT 1.10.2009  
**20%**  
PREISREDUKTION

**100% Original**  
zum Generikapreisniveau

**TOPAMAX®**  
Topiramat

Topamax® (Topiramat) I: Epilepsie-Monotherapie ab 7 Jahren mit neu diagnostiz. Epilepsie; Umstellung; Epilepsie-Zusatzther. ab 2 Jahren bei partiel. Anfallsformen und general. tonisch-klonischen Anfällen, Lennox-Gastaut Syndrom, Migraneprophyl. über 16 Jahr. D: Beginn mit niedriger Dosis, Titr. auf wirksame Dosis gemäss Klinik. Epilepsie-Zusatzther. Erwachs.: 200mg-400mg/Tag (max. 800mg/Tag), Kinder ab 2 Jahr. 5-8mg/Kg/Tag; Epilepsie-Monother. bei Erwachs. 100mg/Tag (max. 500mg/Tag), Kinder ab 7 Jahr. 3-6mg/Kg/Tag; Migraneprophyl. 100mg/Tag. Nierenfunkt. Kh: Überempfindl. auf einen Inhaltsstoff. Schwangersch. VM: Hydrierung bei Risiko für Nephrolithiasis; Kombin. mit andern Carboanhydrase-Hemmern vermeiden, Leberfunktionsstör., akute Myopie und sek. Winkelblockglaukum, metab. Azidose, Oligohydrosis und Hyperthermie, Körpergewicht, Depression, Suizidalität, Stillzeit. UAW: Gewichtsverlust, psychische Stör. wie Schlaflosigkeit, Nervosität, psychomot. Verlangsämung, Stör. des Nervensystems wie Schwindel, Parästhesien, Ataxie, Sehstör., Übelkeit, Abgeschlagenheit/Fatigue, Angstzustände, Lebererkrank. und Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Reakt... IA: Phenytoin und Carbamazepin können die Plasmakonzentr. von Topiramat senken. Topiramat kann den Plasmaspiegel von Phenytoin anheben. Orale Kontrazeptiva, Hydrochlorothiazid, Lithium, Metformin, Pioglitazon, Diltiazem, Arzneimittel, die zu einer Nephrolithiasis prädispon., Valproinsäure, Amitriptylin, Haloperidol, Propranolol. Packungen: 60 Tab. zu 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, Kaps. zu 15mg, 50mg. Kassenzulässig. Abgabekat.: Liste B. Ausführliche Informationen: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Zulassungsinhaberin: JANSSEN-EILAG AG, Sehbruggstrasse 111, 6340 Baar (2010)

janssen

# Diagnosis of Catamenial Epilepsy

- Useful definition of **seizure exacerbation= 2fold or greater** in average daily seizure freq. during the affected part of the cycle in comparison to the rest
- Therefore -> **seizure diary** in relation to menstrual cycle :
  - menstrual ( -3 to +3)
  - follicular (+4 to +9)
  - ovulatory (+10 to +16)
  - luteal (+17 to -4)
- Check **midluteal serum progesterone** (adequate yes/no)
- **Check AED levels** if the women has perimenstrual seizure exacerbation -> it might be due to increased drug metabolism (compare AED levels on day 22 to day 1)

Figure 4: Important aspects for the diagnosis of catamenial epilepsy

tions in a network involving neurological, endocrine, iatrogenic and psychosocial factors [59]. Reproductive dysfunction generally manifests as menstrual disorders, hirsutism, diminished arousal, anorgasmia, and infertility in women [85] and loss of libido, impotence, and infertility in men [81]. In this context, ictal and interictal paroxysmal epileptic discharges contribute to the disruption of GnRH pulsatility [86, 87]. Reproductive dysfunction are typically seen in temporal lobe epilepsy (TLE), but also in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE) syndromes [59].

Women with TLE have menstrual cycle abnormalities in about 60% of cases, and include amenorrhea, oligomenorrhea or abnormally long or short menstrual cycle intervals. These abnormalities are often associated with distinct reproductive endocrine disorders [85]. Two of these disorders are polycystic ovary syndrome (PCOS) and hypothalamic hypogonadism (HH). Polycystic appearing ovaries (PCAOs) have been found in 26% of women with localization-related epilepsy and in 41% of women with IGE syndromes, significantly more than in the control group where only 16% had PCAOs [88].

Hyposexuality is also seen more often in women with (especially temporal lobe) epilepsy than in the general population, most likely due to epilepsy-related dysfunction, but also due to psychosocial stress factors and medications (estimated in 25-65%) [89]. The fertility of married women with TLE is markedly impaired in

comparison to that of the general female population which is reflected by a reduction of 69% to 85% in the expected number of offsprings [89, 90].

More than one third of menstrual cycle's in women with localization-related epilepsy are anovulatory (normally 8-10%) and these cycles in turn are known to be associated with increased seizure frequencies which may lead to a vicious circle [91-94].

The underling *pathogenic* mechanism of these disorders has not been fully elucidated. It may relate to the effect of mainly temporal lobe seizures and/or epileptiform discharges upon functioning of the hypothalamo-pituitary-gonadal-axis. Projections from the temporal lobe, the diencephalon and the amygdala may influence neurosecretory cells and their pulsatile secretion of GnRH. Gonadal steroids, in turn, bind via feedback mechanisms to receptors especially of the amygdala and influence neuronal activity. The amygdala can be divided in 2 parts, the corticomedial which stimulates gonadotropin function and ovulation and the basolateral which inhibits gonadotropin function and ovulation. In addition, it seems that also laterality plays a role. Discharges derived from the left amygdala lead to an increase in luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) while discharges issued from the right amygdala lead to a reduced LHRH activity (summarized from [85, 95-104]; see also Figure 5).

Men with epilepsy also suffer from increased sexual dysfunction [105] including hypo- and hypergonado-

# Pathophysiology

## Hypothalamus:

receives connections from the hemispheres , especially from temporolimbic structures

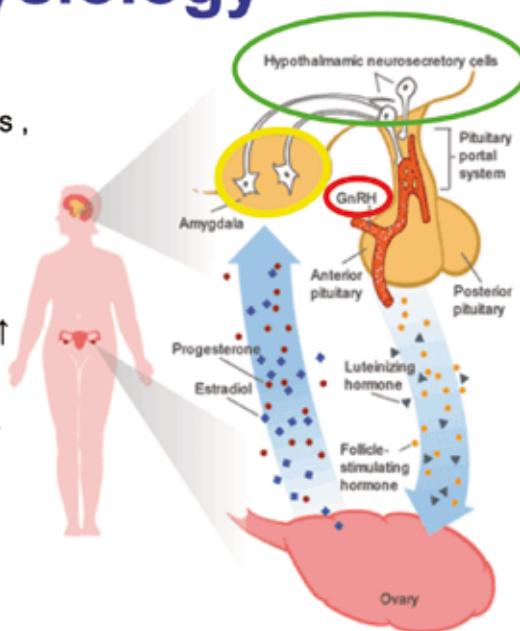
## Amygdala :

corticomedial ->hypothalamic GnRH.func. ↑  
basolateral -> hypothalamic GnRH.func. ↓  
**left** ->hypothalamic gonadotropin func. ↑ ?  
**right**->hypothalamic gonadotropin func. ↓ ?

►inadequate pulse frequency in GnRH -secretion in Epilepsy

high freq.-> probably PCOS

decreased freq.-> probably hypothalamic -hypogonadism



Adapted from: Klein P and Herzog AG. Endocrine aspects of partial seizures. In: Schachter SC, Schomer DL, eds. The comprehensive evaluation and treatment of epilepsy. San Diego, CA: Academic Press; 1997. p. 207-232.

**Figure 5:** Projections from the temporal lobe, the diencephalon and the amygdala may influence neurosecretory cells and their pulsatile secretion of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH). Gonadal steroids in turn bind to receptors especially of the amygdala and influence neuronal activity via feedback mechanisms. The amygdala itself can be divided into 2 parts, the corticomedial which stimulates gonadotropin function and ovulation, and the basolateral which inhibits gonadotropin function and ovulation. In addition, it seems that also laterality plays a role. Discharges derived from the left amygdala lead to an increase in luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) while discharges issued from the right amygdala lead to a reduced LHRH activity.

tropic hypogonadism (about 25 and 10%, respectively), and hyperprolactinemia (about 10%) [81]. The most common dysfunction is hyposexuality which is present in one- to two-thirds of all men with TLE [81]. Elevated interictal prolactin levels may additionally contribute to hyposexuality in these patients. It is also believed that epileptic activity modulates the frequency of LHRH pulses in men [86]. Men with TLE have lower levels of free testosterone and albumin-bound testosterone, as well as increased levels of estrogen, sex hormone binding hormone globulin (SHBG), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and prolactin [59, 85]. Interestingly, curing temporal lobe epilepsy by surgery leads to a normalization of testosterone levels [106].

## Antiepileptic drugs and hormone metabolism

Beyond the effects of epilepsy itself, AEDs can target a number of substrates affecting hormone levels, including peripheral endocrine glands, liver and the adipose tissue. The clinically most prominent and relevant effects of anticonvulsant medications on endocrine function are those on sexuality and reproductive functions [107, 108]. Antiepileptic drugs may also influence mood and modulate sexual behaviour in women and men. *Enzyme-inducing AEDs* (e.g. Phenobarbital (PB), phenytoin (PHT) and carbamazepine (CBZ)) elevate SHBG inducing a decrease of free gonadal steroids [107] in men and women.

*Enzyme-inhibitors*, like valproic acid, can provoke weight gain and hyperandrogenism by inhibition of the conversion of testosterone to estradiol. This increases also the risk for PCOS in women and can provoke hyperinsulinism [59, 109]. Carbamazepine might be beneficial for women with hyperandrogenism [110]. Sub-

stitution of valproic acid (VPA) with lamotrigine might result in normalization of elevated serum testosterone levels and menstrual cycles.

Valproic acid, CBZ and PHT act directly on the testis and inhibit testosterone synthesis in men. In addition, CBZ and VPA affect testosterone feedback on LH. Chronic use of CBZ and PHT leads to elevated SHBG levels and also decreased bioactive free testosterone levels in men. However, oxcarbazepine (OXC), although a weak enzyme-inducing AED at high doses, has only little or less than other AEDs effect on reproductive function in man (paragraph summarized from [109, 111, 112]). Notably, some AEDs may alter the metabolism of testosterone to estradiol and/or dihydrotestosterone or 3 $\alpha$ -diol [38, 113]. Levetiracetam has been shown to increase testosterone levels in men with epilepsy [114].

Concerning *contraception* and the use of AED, it is important to note that enzyme inducing AEDs reduce the effectiveness of all hormonal contraception which contain estrogens. These AEDs provoke an induction (via cytochrome P-450) of the liver metabolism of estrogen/progestins as well as an increase in SHBG which in turn results in a reduction of biologically active circulating hormones [107]. Therefore, it is recommended to use another contraception method or to change AEDs (to e.g. gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, tiagabine, valproate, and zonisamide). If oral contraceptives containing estrogens are used, it is important to note that they reduce lamotrigine levels (two- to threefold change in serum lamotrigine levels [115]).

Most AED levels decrease during *pregnancy* due to malabsorption, decreased plasma protein binding, increased medication clearance and noncompliance because of the fear to induce congenital malformations. Good clinical practice advises to measure biologically active levels of AEDs before conception (baseline) and then every trimester [110]. More frequent monitoring in women using lamotrigine is recommended given its markedly increased clearance during pregnancy [116]. In the first four weeks post partum close monitoring of AED levels should also be performed, because pregnancy-associated alterations of metabolism and protein-binding, as well as gestational hydremia quickly remit and AED levels subsequently may become relatively rapidly toxic if not appropriate adaptations (reductions) are made.

As in most patients with epilepsy who have been seizure-free for at least 2 - 5 years, have a normal electroencephalogram, and a normal clinical examination, AED withdrawal can be considered in women with epilepsy who wish to become pregnant [117]. The risk of recurrent seizures is cumulative, but greatest within the first 6 months of discontinuing AEDs; therefore, conception should not be planned for at least 6 months after complete withdrawal of AEDs [110, 117].

## Conclusion

Epilepsy, antiepileptic drugs and gonadal hormones have complex interactions. Hormones may alter seizure threshold, and change frequency and severity of seizures. In turn, epilepsy and/or antiepileptic drugs can compromise the reproductive hormonal and sexual functions in women and men. A better understanding of hormone-brain interactions should promote a variety of innovative approaches to an improved treatment of epilepsy through both behavioural and pharmaceutical interventions.

## References

1. Panzica GC, Melcangi RC. The endocrine nervous system: source and target for neuroactive steroids. *Brain Res Rev* 2008; 57: 271-276
2. Scharrer B. Neurosecretion: beginnings and new directions in neuropeptide research. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 1-17
3. Rhodes ME, Harney JP, Frye CA. Gonadal, adrenal, and neuroactive steroids' role in ictal activity. *Brain Res* 2004; 1000: 8-18
4. Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006; 47: 1423-1440
5. Kawata M, Nishi M, Matsuda K et al. Steroid receptor signalling in the brain – lessons learned from molecular imaging. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 673-676
6. Jordan CL, Padgett B, Hershey J et al. Ontogeny of androgen receptor immunoreactivity in lumbar motoneurons and in the sexually dimorphic levator ani muscle of male rats. *J Comp Neurol* 1997; 379: 88-98
7. Merchanthaler I, Lane MV, Numan S et al. Distribution of estrogen receptor alpha and beta in the mouse central nervous system: in vivo autoradiographic and immunocytochemical analyses. *J Comp Neurol* 2004; 473: 270-291
8. Mitra SW, Hoskin E, Yudkovitz J et al. Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor alpha. *Endocrinology* 2003; 144: 2055-2067
9. Murphy AZ, Shupnik MA, Hoffman GE. Androgen and estrogen (alpha) receptor distribution in the periaqueductal gray of the male rat. *Horm Behav* 1999; 36: 98-108
10. Ozawa H. Steroid hormones, their receptors and neuroendocrine system. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 316-325
11. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340-352
12. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279-307
13. Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 535-541
14. Etgen AM, Jover-Mengual T, Zukin RS. Neuroprotective actions of estradiol and novel estrogen analogs in ischemia: Translational implications. *Front Neuroendocrinol* 2010; epub ahead of print December 14
15. Slopien R, Junik R, Meczekalski B et al. Influence of hormonal replacement therapy on the regional cerebral blood flow in postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 46: 255-262
16. Matsumoto A, Arai Y, Osanai M. Estrogen stimulates neuronal plasticity in the deafferented hypothalamic arcuate nucleus in aged female rats.

- Neurosci Res* 1985; 2: 412-418
17. Brinton RD, Proffitt P, Tran J et al. Equilin, a principal component of the estrogen replacement therapy premarin, increases the growth of cortical neurons via an NMDA receptor-dependent mechanism. *Exp Neurol* 1997; 147: 211-220
  18. Foy MR, Baudry M, Diaz Brinton R et al. Estrogen and hippocampal plasticity in rodent models. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 589-603
  19. Naftolin F, Leranth C, Horvath TL et al. Potential neuronal mechanisms of estrogen actions in synaptogenesis and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16: 213-223
  20. Garcia-Segura LM, Cardona-Gomez P, Naftolin F et al. Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroreport* 1998; 9: 593-597
  21. Li J, Siegel M, Yuan M et al. Estrogen enhances neurogenesis and behavioral recovery after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; epub ahead of print October 13
  22. Araujo GW, Beyer C, Arnold S. Oestrogen influences on mitochondrial gene expression and respiratory chain activity in cortical and mesencephalic astrocytes. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 930-941
  23. Simpkins JW, Dykens JA. Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection. *Brain Res Rev* 2008; 57: 421-430
  24. Simpkins JW, Yi KD, Yang SH. Role of protein phosphatases and mitochondria in the neuroprotective effects of estrogens. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 93-105
  25. Tokuyama Y, Reddy AP, Bethea CL. Neuroprotective actions of ovarian hormones without insult in the raphe region of rhesus macaques. *Neuroscience* 2008; 154: 720-731
  26. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR et al. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 313-339
  27. Veliskova J. The role of estrogens in seizures and epilepsy: the bad guys or the good guys? *Neuroscience* 2006; 138: 837-844
  28. Zadran S, Qin Q, Bi X et al. 17-Beta-estradiol increases neuronal excitability through MAP kinase-induced calpain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 21936-21941
  29. Wong M, Moss RL. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1992; 12: 3217-3225
  30. Edwards DA, Pfeifle JK. Hormonal control of receptivity, proceptivity and sexual motivation. *Physiol Behav* 1983; 30: 437-443
  31. Etgen AM. Progestin receptors and the activation of female reproductive behavior: a critical review. *Horm Behav* 1984; 18: 411-430
  32. Feder HH, Marrone BL. Progesterone: its role in the central nervous system as a facilitator and inhibitor of sexual behavior and gonadotropin release. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 286: 331-354
  33. Feder HH, Landau IT, Marrone BL. Interactions between estrogen and progesterone in neural tissues that mediate sexual behavior of guinea pigs. *Psychoneuroendocrinology* 1977; 2: 337-347
  34. Hart SA, Patton JD, Woolley CS. Quantitative analysis of ER alpha and GAD colocalization in the hippocampus of the adult female rat. *J Comp Neurol* 2001; 440: 144-155
  35. Weiland NG. Glutamic acid decarboxylase messenger ribonucleic acid is regulated by estradiol and progesterone in the hippocampus. *Endocrinology* 1992; 131: 2697-2702
  36. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999; 22: 25-30
  37. Vezzani A, Ravizza T, Moneta D et al. Brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity in the limbic system of rats after acute seizures and during spontaneous convulsions: temporal evolution of changes as compared to neuropeptide Y. *Neuroscience* 1999; 90: 1445-1461
  38. Frye CA. Effects and mechanisms of progestogens and androgens in ictal activity. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3): S135-140
  39. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis – part I. *Headache* 2006; 46: 3-23
  40. Becker JB, Rudick CN. Rapid effects of estrogen or progesterone on the amphetamine-induced increase in striatal dopamine are enhanced by estrogen priming: a microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 53-57
  41. Fernandez-Ruiz JJ, de Miguel R, Hernandez ML et al. Time-course of the effects of ovarian steroids on the activity of limbic and striatal dopaminergic neurons in female rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36: 603-606
  42. Gomez-Mancilla B, Bedard PJ. Effect of estrogen and progesterone on L-dopa induced dyskinesia in MPTP-treated monkeys. *Neurosci Lett* 1992; 135: 129-132
  43. Hernandez ML, Fernandez-Ruiz JJ, de Miguel R et al. Time-dependent effects of ovarian steroids on tyrosine hydroxylase activity in the limbic forebrain of female rats. *J Neural Transm Gen Sect* 1991; 83: 77-84
  44. Attali G, Weizman A, Gil-Ad I et al. Opposite modulatory effects of ovarian hormones on rat brain dopamine and serotonin transporters. *Brain Res* 1997; 756: 153-159
  45. Dluzen DE, Ramirez VD. Progesterone enhances L-dopa-stimulated dopamine release from the caudate nucleus of freely behaving ovariectomized-estrogen-primed rats. *Brain Res* 1989; 494: 122-128
  46. Parsons B, Rainbow TC, MacLusky NJ et al. Progestin receptor levels in rat hypothalamic and limbic nuclei. *J Neurosci* 1982; 2: 1446-1452
  47. MacLusky NJ, McEwen BS. Progestin receptors in rat brain: distribution and properties of cytoplasmic progestin-binding sites. *Endocrinology* 1980; 106: 192-202
  48. Michael RP, Clancy AN, Zumpe D. Distribution of androgen receptor-like immunoreactivity in the brains of cynomolgus monkeys. *J Neuroendocrinol* 1995; 7: 713-719
  49. Zheng P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance. *Prog Neurobiol* 2009; 89: 134-152
  50. Hull EM, Du J, Lorrain DS et al. Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *J Neurosci* 1995; 15: 7465-7471
  51. Hull EM, Du J, Lorrain DS et al. Testosterone, preoptic dopamine, and copulation in male rats. *Brain Res Bull* 1997; 44: 327-333
  52. Putnam SK, Sato S, Hull EM. Effects of testosterone metabolites on copulation and medial preoptic dopamine release in castrated male rats. *Horm Behav* 2003; 44: 419-426
  53. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1252-1261
  54. Hardy RW. Unit activity in premarin-induced cortical epileptogenic foci. *Epilepsia* 1970; 11: 179-186
  55. Marcus EM, Watson CW. Bilateral synchronous spike wave electrographic patterns in the cat. Interaction of bilateral cortical foci in the intact, the bilateral cortical-callosal, and adiencephalic preparation. *Arch Neurol* 1966; 14: 601-610
  56. Logothetis J, Harner R, Morrell F et al. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959; 9: 352-360
  57. Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA et al. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male

- and female rats. *Epilepsia* 1985; 26: 252-257
58. Hom AC, Buterbaugh GG. Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylenetetrazol administration in ovariectomized female rats. *Epilepsia* 1986; 27: 103-108
59. Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *Neurologist* 2008; 14: 157-169
60. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV et al. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984; 34: 1255-1258
61. Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 1999; 52: 1917-1918
62. Backstrom T, Zetterlund B, Blom S et al. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 240-248
63. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG et al. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 451-455
64. Tauboll E, Lundervold A, Gjerstad L. Temporal distribution of seizures in epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 8: 153-165
65. Pack AM. Implications of hormonal and neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: a clinical perspective. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3): S150-S153
66. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082-1088
67. Herzog AG, Fowler KM. Sensitivity and specificity of the association between catamenial seizure patterns and ovulation. *Neurology* 2008; 70: 486-487
68. Shavit G, Lerman P, Korczyn AD et al. Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 959-961
69. Rosciszewska D, Buntner B, Guz I et al. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs, and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 47-51
70. Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986; 36: 1607-1610
71. Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995; 45: 1660-1662
72. Bauer J, Wildt L, Flügel D et al. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol* 1992; 239: 284-286
73. Haider Y, Barnett DB. Catamenial epilepsy and goserelin. *Lancet* 1991; 338: 1530
74. Harden CL. Hormone replacement therapy: will it affect seizure control and AED levels? *Seizure* 2008; 17: 176-180
75. Reddy DS. Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroids 3alpha-androstanediol and 17beta-estradiol. *Neuroscience* 2004; 129: 195-207
76. Saberi M, Jorjani M, Pourgholami MH. Effects of chronic estradiol benzoate treatment on amygdala kindled seizures in male rats. *Epilepsia Res* 2001; 46: 45-51
77. Frye CA, Ryan A, Rhodes M. Antiseizure effects of 3alpha-androstanediol and/or 17beta-estradiol may involve actions at estrogen receptor beta. *Epilepsia Behav* 2009; 16: 418-422
78. Frye CA. Role of androgens in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1061-1075
79. Herzog AG, Farina EL, Drislane FW et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 264-271
80. Herzog AG. Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. Part II: Epilepsy and reproductive steroids. *Psychosomatics* 1999; 40: 102-108
81. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL et al. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 347-350
82. Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(Suppl 2): S19-24
83. Bilo L, Meo R, Valentino R et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950-2956
84. Hamed S, Mohamed K, El-Taher A et al. The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation. *Int J Impot Res* 2006; 18: 287-295
85. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-346
86. Quigg M, Kiely JM, Shneker B et al. Interictal and postictal alterations of pulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Ann Neurol* 2002; 51: 559-566
87. Mahesh VB, Brann DW. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids* 1998; 63: 616-629
88. Morrell MJ, Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 1204-1210
89. Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia* 1980; 21: 261-271
90. Webber MP, Hauser WA, Ottman R et al. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. *Epilepsia* 1986; 27: 746-752
91. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704-711
92. Lofgren E, Mikkonen K, Tolonen U et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 77-83
93. Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 355-359
94. Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2133-2135
95. Maeda K, Tsukamura H, Ohkura S et al. The LHRH pulse generator: a mediobasal hypothalamic location. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 427-437
96. Quigg M, Smithson SD, Fowler KM et al. Laterality and location influence catamenial seizure expression in women with partial epilepsy. *Neurology* 2009; 73: 223-227
97. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1907-1910
98. Silveira DC, Klein P, Ransil BJ et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 34-41
99. Kalinin VV, Zheleznova EV. Chronology and evolution of temporal lobe epilepsy and endocrine reproductive dysfunction in women: relationships to side of focus and catameniality. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 185-191
100. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 306-

101. Canteras NS, Simerly RB, Swanson LW. Organization of projections from the medial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. *J Comp Neurol* 1995; 360: 213-245
102. Renaud LP. Influence of amygdala stimulation on the activity of identified tuberoinfundibular neurones in the rat hypothalamus. *J Physiol* 1976; 260: 237-252
103. Bilo L, Meo R, Valentino R et al. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55: 705-711
104. Klein P, Herzog A. Endocrine aspects of partial seizures. In: Schachter SC, Schomer DL (eds): *The Comprehensive Evaluation and Treatment of Epilepsy*. San Diego, CA: Academic Press, 1997: 207-232
105. Hierons R, Saunders M. Impotence in patients with temporal-lobe lesions. *Lancet* 1966; 288: 761-763
106. Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flügel D et al. Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology* 2000; 55: 820-824
107. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anti-convulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000; 55(Suppl 1): S21-31; discussion: S54-58
108. Klein P, Herzog A. Emerging applications of hormonal therapy of paroxysmal central nervous system disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6: 1337-1349
109. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-584
110. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD et al. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949-956
111. Toone BK, Wheeler M, Nanjee M et al. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 824-826
112. Pylyvanen V, Knip M, Pakarinen AJ et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 571-574
113. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 764-768
114. Harden CL, Nikolov BG, Kandula P et al. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. *Epilepsia* 2010; 51: 2348-2351
115. Sabers A, Ohman I, Christensen J et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570-571
116. Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59: 251-255
117. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 51: 944-948

**Address for correspondence:****Mira Katan, M.D.**

**710 West 186th Street  
Neurological Institute  
Columbia University  
US-New York 10032 NY  
Phone 001 / 3474972047  
mk3270@columbia.edu**

Mary Kurian and Christian M. Korff  
Pediatric Neurology, University Hospitals,  
Geneva

### Summary

In addition to their role in the treatment of infantile spasms, steroids have shown benefit in the management of various other epilepsies and seizure types. The present article briefly reviews these aspects, and summarizes the pathophysiological considerations at the basis of the use of steroids in these conditions.

Epileptologie 2011; 28: 15 – 20

**Key words:** Steroids, infantile spasms, epilepsy, intractable seizures

### Steroide bei Epilepsien im Kindesalter: Infantile Spasmen und mehr...

Ausserhalb ihrer klassischen Rolle in der Behandlung des West-Syndroms hat sich gezeigt, dass Steroide auch einen günstigen Einfluss auf eine Reihe anderer Epilepsiesyndrome und Anfallstypen aufweisen. Der vorliegende Artikel fasst dieses Thema kurz zusammen und erörtert summarisch pathophysiologische Überlegungen als Grundlage für den Einsatz von Steroiden bei diesen Erkrankungen.

**Schlüsselwörter:** Steroide, West-Syndrom, Epilepsie, unbehandelbare Anfälle

### Stéroïdes dans les épilepsies pédiatriques: spasmes infantiles et autres...

Outre leur rôle dans le traitement des spasmes infantiles, les stéroïdes peuvent apporter un bénéfice dans le traitement d'autres types d'épilepsies et de crises. Cet article décrit brièvement ces aspects, et résume les notions physiopathologiques à la base de l'utilisation des stéroïdes dans ces conditions.

**Mots clés :** Stéroïdes, épilepsie, spasmes infantiles

### Introduction

Epilepsy is one of the most common neurological disorders in childhood, with multiple etiologies, acquired or congenital, symptomatic to previous central

nervous system insults or resulting from genetic causes at the molecular level. The treatment of epilepsy has always aimed at eliminating or reducing the number of seizures, without necessarily influencing the pathophysiology of the disease itself. Several drugs with different mechanisms of action have been introduced over the last decades and used more or less successfully for seizure control. Among those, corticosteroids, known for their anti-inflammatory and anti-immune properties, have been used in different types of epilepsies and epileptic syndromes, which include West syndrome, Landau-Kleffner syndrome and electrical status epilepticus during sleep, Lennox-Gastaut syndrome, epilepsy with myoclonic-astatic seizures, as well as Rasmussen's encephalitis.

The use of steroids in the treatment of epilepsy beyond West syndrome has not been well defined, however, and is limited to a few studies. In this paper, we review the use of corticosteroids in the management of West syndrome and outline some of the proposed mechanisms of action of these drugs in this situation. We also discuss the use of steroids in the treatment of epilepsies other than those associated with infantile spasms.

### 1. Infantile spasms

Infantile spasms (IS) are age-dependent seizures characterized by a sudden flexion, extension or mixed flexion-extension of predominantly proximal and truncal muscles, usually more sustained than a myoclonic movement but not as sustained as a tonic seizure (~1-5 seconds). Although arms, legs and trunk are most commonly implicated, limited forms, such as grimacing and head nodding may occur. In addition to West syndrome (WS), a severe infantile seizure disorder presenting in the first year of life with IS, associated with a disorganized interictal EEG with slow background and multifocal high voltage spikes (hypsarrhythmia) and developmental arrest or regression, IS may be noted in epileptic encephalopathies of later onset [1, 2]. Most infants with IS exhibit some degree of cognitive impairment, and additional seizure types or epilepsy syndromes are frequently observed on evolution.

### a) The treatment of infantile spasms

Infantile spasms are classically refractory to the usual antiepileptic drugs. Much effort has been directed over the past years to evaluate the role of available anticonvulsants in the management of IS. Unfortunately, valuable comparisons among the various studies published are difficult because the schemes applied vary, the patient groups are not comparable in terms of age at onset of the spasms and of treatment choices, the criteria for evaluation of the results are different or not indicated, and the distribution of factors capable of affecting the treatment are usually distributed differently among the groups. While the optimal therapy for IS based on an understanding of its pathophysiology remains elusive, the cardinal questions of which drugs to use, at what dosage, for what duration and how to evaluate their efficacy, remain unanswered. Since the 1990s, vigabatrin, an inhibitor of GABA transaminase, has been shown to be successful in the resolution of IS, especially for those associated with tuberous sclerosis [1-5] and has been widely used as first line therapy. Its potential association with irreversible visual field constriction, which requires perimetric visual field study to identify, has restricted its use in certain parts of the world, however. Alternative treatments, including valproate, nitrazepam, pyridoxine, topiramate, zonisamide, lamotrigine, tiagabine, sulthiam, intravenous immunoglobulins, and the ketogenic diet, have been used with variable success [6].

### b) Steroids in the treatment of infantile spasms

The pioneering work of Sorel in 1958 [7] suggested that corticotropin, a neuropeptide acting directly within the brain, might suppress infantile spasms, and improve electroencephalogram findings and behavior. Early anecdotal treatment successes with ACTH were later confirmed by prospective studies, as well as randomized controlled clinical trials, in which the rate of efficacy varied from 40 to 80% [8]. The recommended doses of ACTH vary between 10 and 240 IU/kg/d of natural hormone, or 0.1 to 0.5 mg/kg of tetracosactide or tetracosactrin (synthetic analogue). Corticosteroids, including prednisolone at 2-10 mg/kg, hydrocortisone at 10 and 25 mg/kg/d and dexamethasone at 0.3- 0.5 mg/kg/day, have been used alone or in various combinations with ACTH, for durations of two weeks to many months. Relapses occur in 20-35% of patients. There is reasonable evidence from prospective, retrospective, randomized and blinded controlled studies for the efficacy of ACTH or steroids [9-20]. A Cochrane review in 2008 suggested that hormonal therapy was better than vigabatrin in the short term [21]. However, there are insufficient data to show that treat-

ment of IS with either ACTH or steroids, or any other approach, improves the long term prognosis for cognitive outcome or decreases the later incidence of epilepsy [17, 22]. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS), a collaborative multicentric approach comparing the effect of hormonal therapy including treatment with corticotropin or steroids with vigabatrin in the treatment of IS, reported that the cessation of spasms after 2 weeks of treatment in patients with no identified underlying etiology was more likely with hormonal treatment. However the proportion of infants free of spasms at the final clinical assessment (12-14 months after treatment onset) was similar in both treatment groups [23]. An international collaborative multicentre study (ICISS) is under way, designed to compare the efficacy of hormonal treatment and vigabatrin given together to hormonal treatment alone in controlling spasms and assessment of developmental progress at 18 months of age.

### c) Suggested mechanisms of action of steroids in infantile spasms

The notion that ACTH and glucocorticoids share a hormonal action that alters immune, inflammatory and other derangements in infantile spasms is well accepted [24]. However, their precise mechanisms of action remain unclear, and evidence suggests that ACTH, frequently reported to be more efficient in the treatment of IS, may have direct neurobiological effects on brain function [25]. For instance, ACTH has been shown to increase dendritic sprouting and myelination in immature animals, to regulate the action and metabolism of certain neurotransmitters, and to alter membrane permeability and signal transduction properties [25]. In addition, ACTH may reduce neuronal excitability in infantile spasms by various means:

- a) As a neuropeptide, it may have anticonvulsive properties by itself.
- b) It may act through the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stimulate glucocorticoid synthesis. Glucocorticoids are thought to interact with central nervous system steroid receptors that act as transcriptional regulators [26] to influence voltage-dependent calcium channels [27].
- c) A downregulation of the genetic expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), an endogenous neuropeptide, was demonstrated in the amygdala of rats treated with high-dose ACTH. This steroid-independent effect, supposed to be exerted through the direct interaction of ACTH with melanocortin receptors (MCR) in limbic structures [25], may be of importance given the proconvulsant activity of CRH in the devel-

- oping brain [28, 29]. An IS animal model based on this pathophysiological hypothesis has been developed.
- d) It may stimulate neurosteroid synthesis in glial cells and neurons, such as deoxycorticosterone (DOC), a precursor of dihydrodeoxy-corticosterone (DHDOC), and tetrahydrodeoxy-corticosterone (THDOC), both allosteric modulators of GABA<sub>A</sub> receptors [30].

## 2. Steroids beyond infantile spasms

The use of steroids in epilepsy beyond infantile spasms has been less clearly defined; little is known about their efficacy, their mechanism of action and their safety in such cases [31]. Unlike for IS, steroids are typically used in conjunction with other antiepileptic drugs, depending on the specific syndrome, and often in the case of acute exacerbations complicating these syndromes, including episodes of nonconvulsive status epilepticus. The following examples, without being exhaustive, illustrate some of these epilepsies and seizure types, in which steroids were reported to be effective.

### a) Epilepsies with intractable seizures other than IS

Snead et al. described their experience in 64 children with intractable seizures other than IS: 74% of those treated with ACTH became seizure free, versus none of those treated with prednisone [11]. You et al. reported their experience with prednisolone in the treatment of 41 patients with cryptogenic epileptic encephalopathies other than those with IS: 32 had Lennox-Gastaut syndrome, 4 had Doose syndrome, 1 had Ohtahara syndrome, 2 had Landau-Kleffner syndrome, and 2 had other unspecified generalized epilepsies. After prednisolone treatment, 59% of patients became seizure free and 15% showed reductions in seizure frequency of >50% [32]. Velherst et al. reported their experience with steroids in treating 32 children with intractable epilepsy not including West syndrome: 47% had a decrease in seizure frequency, 25% became seizure free and 22% had reduction in seizure frequency [33]. Sinclair reported treating 28 children older than 1 year with intractable epilepsy with prednisone: of the nine children with myoclonic epilepsy, five became seizure free, two showed reduction in seizures and the other two showed no response, while all of the seven children with absence epilepsy improved, and five became seizure free [34].

### b) Doose syndrome

Doose syndrome, otherwise known as epilepsy with myoclonic-astatic seizures, is a difficult to treat generalized epilepsy of early childhood. Corticosteroids have been reported as partially effective in controlling seizures in Doose syndrome [35], the major drawbacks of steroid use being seizure recurrence after discontinuation and significant side effects from long-term use.

### c) Dravet syndrome

O'Regan and Brown observed no improvement in their single child with Dravet syndrome treated with ACTH [36]. Oguni et al. reported only a transient improvement in the myoclonic and absence seizures in five of their 84 patients treated with ACTH [37].

### d) Epileptic syndromes with continuous spike waves during sleep

Epileptic syndromes with continuous spike waves in slow-wave sleep (CSWS), including electrical status epilepticus in sleep (ESES) and Landau-Kleffner syndrome, are true epileptic encephalopathies where sustained epileptic activity is related to cognitive and behavioral decline. Treatment extends beyond the control of the seizures; improvement of the continuous epileptiform discharges must occur to improve neuropsychological outcome. It is recognized that the response to conventional antiepileptic drugs (AEDs) is often incomplete and transitory. Corticosteroids are an effective treatment for patients with Landau-Kleffner syndrome and CSWS [38-41]. Most reported patients exhibit improvement in language, cognition, and behavior after treatment. Side effects are few and reversible, and benefits appear long lasting [40, 41]. The most recent recommendations in these syndromes include pulsatile intravenous dexamethasone [20], and high-dose long-term treatment with oral hydrocortisone [41].

### e) Absence epilepsy

Intravenous methylprednisolone pulse therapy was recently reported to be successfully used in a young girl with refractory absence epilepsy [42].

### f) Rasmussen's encephalitis

Rasmussen's encephalitis (RE) is a severe and progressive brain atrophy of unknown origin that leads to intractable focal epilepsy and deterioration of

motor and cognitive function. Hart et al. described a temporary improvement in seizure control in 10 of 17 patients with RE receiving corticosteroids [43], and Bahi-Buisson et al. reported the positive effect of high doses of steroids during the first year after the onset of RE, although long term relapse may occur among the good responders requiring delayed hemispheric surgical disconnection [44].

#### **g) Prolonged seizures**

High dose corticosteroid treatment of epilepsia partialis continua in relation with anti-GAD antibodies, and a case of successful treatment using steroids in a 17 year old with status epilepticus have been reported [45, 46].

#### **h) Acute symptomatic seizures**

Finally, corticosteroids, and specifically dexamethasone and methylprednisolone, are frequently used in the management of patients with acute symptomatic seizures complicating bacterial or viral meningitis/meningoencephalitis, demyelination (acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis), cerebral vasculitis, and brain tumors. In these situations the use of corticosteroids is largely targeted at the underlying disease process (specifically to shorten time to recovery and reduce the risk of secondary sequelae), rather than at the seizures themselves.

### **3. Neuroactive steroids and neurosteroid replacement epilepsy therapy**

Endogenous steroid hormones, mainly synthesized in the adrenal glands, the gonads and the feto-placental unit, can easily cross the blood-brain barrier, due to their high lipid solubility, and act as neuroactive steroids. Estrogens exacerbate seizures, whereas progesterone is protective. The physiological premenstrual decrease of progesterone and its metabolites may cause catamenial seizures as well as psychic changes in the premenstrual period [47]. In vivo, progesterone may be converted into highly neuroactive compounds, in particular allopregnanolone. Allopregnanolone is a very potent positive-allosteric modulator and direct activator of the GABA<sub>A</sub> receptor complex. Like other GABA<sub>A</sub> receptor modulators, allopregnanolone is a powerful anticonvulsant. All of the enzymes required for neurosteroid synthesis are expressed in the brain. Cholesterol can be converted to allopregnanolone in human hippocampus, temporal lobe and other human brain regions [48]. Inhibitory neurosteroids, molecules generated in glia from circulating steroid hormones and

de novo from cholesterol, keep seizures under control in epileptic animals because they can enhance inhibitory transmission mediated by GABA receptors [49], thus providing evidence that the availability of neurosteroids critically influences seizure propensity and supporting the concept that neurosteroid replacement may be useful in the treatment of seizures associated with neurosteroid fluctuations such as catamenial epilepsy [50, 51].

Naturally occurring neuroactive steroids undergo rapid biotransformation upon exogenous administration. Synthetic neurosteroids that exhibit better bioavailability and efficacy and drugs that enhance neurosteroid synthesis have therapeutic potential in epilepsy. Ganaxolone, a 3-beta-methylated synthetic analogue is as potent as allopregnanolone in modulating GABA<sub>A</sub> receptors but has no hormonal function. In humans, ganaxolone has shown a promising pharmacokinetic profile and was well tolerated in a trial with 96 healthy volunteers [52]. The steroid proved to be well tolerated and effective in the first clinical studies with epilepsy patients, including children with and without IS [53-55].

### **4. Side effects of steroids**

Further data are clearly required to assess not only the effectiveness, but also the relative efficacy of this potentially less "toxic" and more specific neuroactive steroid, compared to prednisolone, ACTH, or hydrocortisone and to establish the future role of ganaxolone in clinical practice. Analogs of ACTH that bind melanocortin receptors (MCR) but do not release steroids might eventually provide the best solution for therapy, free of the potentially severe systemic side effects of ACTH and high dose steroids. Indeed, prednisolone and ACTH may cause significant irritability, the development of Cushing syndrome, electrolyte disturbances (specifically hypokalaemia and hyperglycaemia), glucose intolerance, osteoporosis, infections, hypertension, and a usually reversible dilatation of the ventricular and extra-ventricular cerebrospinal fluid spaces [56]. However, the more serious side effects have been reported predominantly with ACTH, rather than prednisolone, and have included cardiac hypertrophy, gastrointestinal bleeding and severe sepsis resulting in death [57, 58]. Although these side effects are more likely to be associated, and become more marked, with prolonged use (over many weeks), they may still develop within days of administration. Synthetic rather than natural ACTH is also considered to be more frequently associated with more serious side effects [24, 59]. However, synthetic ACTH (tetracosactrin) is considered to be less antigenic than ACTH and is therefore less likely to cause allergic reactions than the natural molecule.

## References

1. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274
2. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Sabril IS Investigator and Peer Review Groups*. *Epilepsia* 1996; 37: 638-642
3. Granstrom ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 950-957
4. Fejerman N, Cersosimo R, Caraballo R et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 161-165
5. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA et al. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416-1421
6. Overby PJ, Kossoff EH. Treatment of infantile spasms. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8: 457-464
7. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. A propos de 21 cas d'hypsarrhythmie de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Berg* 1958; 58: 130-141
8. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124: 803-806
9. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P et al. A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1980; 21: 631-636
10. Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr* 1980; 96: 485-489
11. Snead OC, 3rd, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33: 966-970
12. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P et al. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103: 641-645
13. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-158
14. Snead OC 3rd, Benton JW Jr, Hosey LC et al. Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology* 1989; 39: 1027-1031
15. Sher PK, Sheikh MR. Therapeutic efficacy of ACTH in symptomatic infantile spasms with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 451-456
16. Mackay M, Weiss S, Snead OC 3rd. Treatment of infantile spasms: an evidence-based approach. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 157-184
17. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 1668-1681
18. Gross S, Farnetani M, Mostardini R et al. A comparative study of hydrocortisone versus deflazacort in drug-resistant epilepsy of childhood. *Epilepsy Res* 2008; 81: 80-85
19. Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE et al. High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 674-676
20. Haberlandt E, Weger C, Sigl SB et al. Adrenocorticotropic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 21-27
21. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD001770
22. Riikonen R. The latest on infantile spasms. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 91-95
23. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-717
24. Riikonen RS. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatr Neurol* 2000; 23: 403-408
25. Snead OC 3rd. How does ACTH work against infantile spasms? Bedside to bench. *Ann Neurol* 2001; 49: 288-289
26. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118-134
27. Joels M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 657-669
28. Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993; 33: 231-236
29. Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. *Epilepsy Curr* 2009; 9: 75-81
30. Rogawski MA, Reddy DS. Neurosteroids and infantile spasms: the deoxycorticosterone hypothesis. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 199-219
31. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 379-384
32. You SJ, Jung DE, Kim HD et al. Efficacy and prognosis of a short course of prednisolone therapy for pediatric epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 314-320
33. Verhelst H, Boon P, Buyse G et al. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. *Seizure* 2005; 14: 412-421
34. Sinclair DB. Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 194-198
35. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 988-993
36. O'Regan ME, Brown JK. Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 82-89
37. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y et al. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736-748
38. Singh MB, Kalita J, Misra UK. Landau-Kleffner syndrome: electroclinical and etiopathogenic heterogeneity. *Neuro India* 2002; 50: 417-423
39. Robinson RO, Baird G, Robinson G et al. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 243-247
40. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 300-306
41. Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): S68-72
42. Lichtenfeld R, Heyman E, Gandlerman-Marton R et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in a young girl with intractable absence seizures. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 181-182
43. Hart YM, Cortez M, Andermann F et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 1994; 44: 1030-1036
44. Bahi-Buisson N, Villanueva V, Bulteau C et al. Long term response to steroid therapy in Rasmussen encephalitis. *Seizure* 2007; 16: 485-492
45. Olson JA, Olson DM, Sandborg C et al. Type 1 diabetes mellitus and epilepsy partialis continua in a 6-year-old boy with elevated anti-GAD65

- antibodies. Pediatrics* 2002; 109: E50
46. Akanuma H, Sekijima Y, Tokuda T et al. [A case of severe status epilepticus of frontal lobe origin successfully treated with corticosteroids] (Japanese). *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38: 461-464
47. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2001; 44: 141-153
48. Stoffel-Wagner B, Beyenburg S, Watzka M et al. Expression of 5alpha-reductase and 3alpha-hydroxysteroid oxidoreductase in the hippocampus of patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 140-147
49. Lawrence C, Martin BS, Sun C et al. Endogenous neurosteroid synthesis modulates seizure frequency. *Ann Neurol* 2010; 67: 689-693
50. Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 392-401
51. Rogawski MA. Neurosteroids on the epilepsy chessboard-keeping seizures in check. *Epilepsy Curr* 2010; 10: 161-163
52. Monaghan EP, Navalta LA, Shum L et al. Initial human experience with ganaxolone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity. *Epilepsia* 1997; 38: 1026-1031
53. Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C et al. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1870-1874
54. Kerrigan JF, Shields WD, Nelson TY et al. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Res* 2000; 42: 133-139
55. Laxer K, Blum D, Abou-Khalil BW et al. Assessment of ganaxolone's anticonvulsant activity using a randomized, double-blind, presurgical trial design. *Ganaxolone Presurgical Study Group. Epilepsia* 2000; 41:1187-1194
56. Snead OC 3rd. Treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 147-150
57. Shamir R, Garty BZ, Rachmel A et al. Risk of infection during adrenocorticotropic hormone treatment in infants with infantile spasms. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 913-916
58. Lang D, Muhler E, Kupferschmid C et al. Cardiac hypertrophy secondary to ACTH treatment in children. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 121-125
59. Sorel L. [Apropos of 196 cases of infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrythmia. Treatment with purified ACTH. Hazards of synthetic ACTH] (French). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1971; 1: 112-113

**Address for correspondence:**

**Dr. Mary Kurian**  
**Neuropédiatrie**  
**Hôpital des Enfants**  
**6 Rue Willy Donzé**  
**CH 1211 Genève 14**  
**Tel. 0041 22 3824572**  
**Fax 0041 22 3825489**  
**[mary.kurian@hcuge.ch](mailto:mary.kurian@hcuge.ch)**

### Zusammenfassung

Transiente Änderungen der Serum-Hormonkonzentration nach epileptischen und psychogenen Anfällen sowie Synkopen sind in den letzten 30 Jahren vielfach untersucht worden. Das hypophysäre Prolaktin gilt dabei als Indexhormon, da es kaum von Stressfaktoren abhängt. Es zeigt allerdings eine zirkadiane Rhythmisierung mit hohen Konzentrationen im Schlaf und bis zwei Stunden nach dem Erwachen. Prolaktin wird insbesondere nach Grand mal-Anfällen und komplex-partiellen Anfällen sezerniert. Die 30-minütige Halbwertszeit bedingt die postiktale Blutentnahme zur Hormonbestimmung zeitnahe zum Anfall (am günstigsten bis 30 Minuten danach). Da postiktale Prolaktinanstiege auch nach psychogenen Anfällen und Synkopen nachgewiesen wurden, ist die differenzialdiagnostische Bedeutung der Bestimmung von geringer Relevanz.

Melatonin wird aus der Epiphyse aus Tryptophan synthetisiert. Die Ausschüttung erfolgt zirkadian unter Einfluss des Lichtes. Licht supprimiert die Ausschüttung. Nachts steigen die Spiegel an mit maximalen Spiegeln zwischen 02.00 und 04.00 Uhr.

Melatonin hat viele verschiedene Funktionen und moduliert endokrine und zirkadiane Systeme. Sedative, immunsuppressive, antioxidative, antidepressive und antikonvulsive Funktionen werden Melatonin zugeschrieben. In Tierversuchen zeigt Melatonin eine protektive Wirkung auf Anfälle. In Studien beim Menschen konnten keine überzeugenden Befunde erbracht werden. Melatonin ist weder als Biomarker für ein epileptisches Geschehen geeignet, noch haben sich in der Behandlung eindeutige antikonvulsive Eigenschaften gezeigt. Bei Kindern zeigt Melatonin eine gute schlafstössende Wirkung mit Verkürzung der Einschlafzeit, der antikonvulsive Effekt ist jedoch eher schwach und auch mit prokonvulsiven Effekten muss gerechnet werden.

Epileptologie 2011; 28: 21 – 29

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, epileptischer Anfall, Melatonin, Hormone

### Prolactin and Melatonin in Epileptology

Transient changes of neuroendocrine hormones after epileptic and psychogenic seizures and syncopes have been examined in the last 30 years. Focus has

**Dominique Flügel**

Neurologische Klinik, Kantonsspital St. Gallen

been set on prolactin which is released from the pituitary gland. Compared to other hormones prolactin is quite stable but shows circadian fluctuations with high concentrations during the night and up to 2 hours following awakening. Since prolactin levels decrease with a half-life of 30 minutes and reach normal levels 2 hours after the seizure, blood has to be taken in the first 30 minutes. Elevated serum prolactin is highly predictive of generalized tonic-clonic or complex partial seizures. However, since prolactin rise has been observed after psychogenic seizures and syncopes, its value as a useful tool differentiating epileptic from non-epileptic attacks is limited.

The pineal hormone melatonin is synthesized from tryptophan in the pineal gland. It is released in a circadian rhythm. Light suppresses its secretion while darkness releases melatonin with a peak between 02.00 and 04.00. Melatonin has many different functions and modulates endocrine and circadian systems. Sedative, immunosuppressive as well as immunoenhancing, antioxidant, antidepressive and anticonvulsive functions have been reported. In animal models melatonin has been shown to influence epileptical activity. Pinealectomy has been reported to result in seizures. In human trials melatonin has failed to act as a suitable marker of epileptic seizures. Treatment with melatonin has shown both, anticonvulsive and proconvulsive effects.

In children melatonin given shortly before sleeping time can improve sleep latency and sleep duration, this could contribute to a better seizure control. Nevertheless, even in patients with positive effect on sleep, the anticonvulsive effect may be rather poor.

**Key words:** Epilepsy, seizure, prolactin, melatonin

### La prolactine et la mélatonine dans l'épileptologie

Les modifications passagères du taux sérique d'hormones après des crises épileptiques et psychogènes ou des syncopes ont fait l'objet d'études multiples au cours des 30 ans passés. Une fonction indicielle est prêtée à la prolactine hypophysaire dans ce contexte puisqu'elle est pratiquement insensible aux facteurs de stress. Cependant, elle affiche une rythmique circadienne avec des taux élevés durant le sommeil et jusqu'à deux heures après l'éveil. La prolactine est avant tout sécrétée après des crises de grand mal et des crises partielles complexes. A cause de sa demi-vie de 30 minutes, la

prise de sang post-ictale pour l'analyse hormonale doit intervenir peu de temps après la crise (de préférence dans les 30 minutes consécutives). Comme de taux élevés de prolactine ont également été constatés après des crises psychogènes et des syncopes, l'analyse hormonale est sans grande importance pour le diagnostic différentiel.

La mélatonine est synthétisée dans l'épiphysé à partir de tryptophane. Sa sécrétion est circadienne sous l'effet de la lumière. La lumière supprime la sécrétion. De nuit les taux montent, atteignant leurs pics entre 02h00 et 04h00.

La mélatonine remplit de nombreuses fonctions et module les systèmes endocriniens et circadiens. On prête à la mélatonine des fonctions sédatives, immuno-suppressives, anti-oxydatives, anti-dépressives et anticonvulsives. Dans l'expérimentation animale, la mélatonine révèle un effet protecteur contre les crises. Les résultats obtenus dans l'étude de sujets humains n'ont pas été concluants. La mélatonine ne convient pas comme biomarqueur d'un incident épileptique et un effet anticonvulsif n'a pas non plus été établi avec certitude en cours de traitement. Chez les enfants, un bon effet somnifère de la mélatonine avec raccourcissement du temps d'endormissement a été constaté, l'effet anticonvulsif en revanche est plutôt faible et les effets proconvulsifs en peuvent être exclus

**Mots clés :** épilepsie, crise épileptique, mélatonine, hormones

## A. Prolaktin

Prolaktin, ein Polypeptid aus 198 Aminosäuren, wird vorwiegend in den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Auch im Gehirn wurde eine Prolaktinproduktion nachgewiesen, etwa in Hypothalamus, Hippokampus, Amygdala, Putamen, Kleinhirn, Hirnstamm, Rückenmark und Plexus choroideus [1].

Die Freisetzung der Prolaktinausschüttung in der Hypophyse erfolgt durch eine pulsatile Rezeptorstimulation durch das „Releasing“-Hormon. Untersuchungen zeigen, dass die Prolaktinsekretion einem zirkadianen Rhythmus folgt, mit angenommenem Generator in den suprachiasmatischen Kernen des Hypothalamus [2]. Im Schlaf steigt die Serumkonzentration an und erreicht zwei Stunden nach dem Erwachen tagesdurchschnittliche Werte [3].

Die beiden wichtigsten „Releasing“-Hormone für Prolaktin (PRF) sind das Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) und das Oxytozin. Der bedeutendste hemmende Einfluss kommt dem Dopamin als Prolaktin-Inhibitor-Faktor (PIF) zu. Dopamin entstammt den tuberoinfundibulären dopaminerigen Neuronen des Nucleus arcuatus hypothalami. Eine Hemmung der hypothalamischen Kerne führt zum Anstieg von Prolaktin im Serum [4]. Efferente Bahnen von Amygdala und

Hippokampus können solche Einflüsse ausüben [5]. Iktale epileptische Aktivität in den temporo-mesialen Strukturen können daher über die Propagation zum Hypothalamus die Prolaktinausschüttung beeinflussen [5 - 7]. Nach limbischen und extralimbischen Stimulationen konnten Sperling und Wilson erst bei ausgedehnten Nachentladungen in den limbischen Strukturen hormonrelevante Effekte erzielen, sodass eine Regulation von Prolaktin über ausgedehnte subkortikale Strukturen angenommen wird [7].

Prolaktin ist nicht nur an der Laktation und Reproduktion beteiligt, sondern auch an über 300 immunologischen und biologischen Funktionen, sodass vorgeschlagen wurde, es in „Omnipotin“ oder „Versatilin“ umzubenennen [1, 8].

Prolaktin kann bei Stress, Hypothyreose, hypophysären Erkrankungen, chronischer Niereninsuffizienz, Schwangerschaft und Stillen und unter Einnahme bestimmter Medikamente (Neuroleptika mit besonderer Affinität zu den D2-Rezeptoren, Dopaminoagonisten, Metoclopramid, Verapamil, Reserpin, trizyklische Antidepressiva, Morphin, Östrogene u. a.), ferner auch nach sexueller Aktivität und Stimulation der Brust ansteigen [4, 9 - 11]. Frauen zeigen insgesamt höhere Serum-Konzentrationen als Männer.

## Einfluss von Antikonvulsiva

Ein Effekt von Antikonvulsiva auf die Prolaktinserumkonzentration ist umstritten. Erhöhte Prolaktinwerte wurden bei Einnahme von Phenytoin [12], Phenobarbital [13] und Carbamazepin [14] gemessen; erniedrigte Werte bei Valproat [15], sowie erniedrigte oder unveränderte Konzentrationen bei einer Carbamazepintherapie [16, 17]. Unter einer antikonvulsiven Polytherapie wurden erhöhte basale und stimulierte Prolaktinkonzentrationen beschrieben [18]. Antiepileptika haben keinen Einfluss auf die zirkadiane Prolaktinausschüttung [19, 20].

## Prolaktinbestimmung

Die Bestimmung von Prolaktin kann sowohl aus Blutserum wie aus Kapillarblut erfolgen. Die „Finger-Stick“-Methode ist dabei genauso akkurat wie die venöse Prolaktinbestimmung [21].

Angegeben wird die Prolaktinkonzentration in ng/ml oder µU/l; der Umrechnungsfaktor zwischen ng/ml und µU/l kann dabei für die verschiedenen Testkits etwas variieren und wird vom Hersteller angegeben. Meist entspricht 1 ng/ml = 1 x 27,6 µU/l.

Normalwerte variieren je nach Kit und liegen bei Männern um 4,7 ng/ml (<1-20) und bei Frauen um 8 ng/ml (1-25) [22]. Bei Frauen sind die Prolaktinwerte ab Zyklusmitte erhöht. Während der Schwangerschaft steigen die Werte auf 200ng/ml und während der Still-

zeit auf 300ng [23].

## Definition eines erhöhten Prolaktinspiegels

Es finden sich unterschiedliche Wertungen hinsichtlich der Definition erhöhter Prolaktinkonzentrationen. Viele Autoren sehen eine mindestens zweifache Steigerung im Vergleich zum Vergleichswert (Serumbestimmung > 2 Stunden nach Erwachen) als signifikant an [24-29], andere legen einen Prolaktinspiegel >36 ng/ml [21] oder > 45ng/ml [30] fest.

Bauer et al. [19] definierten Prolaktinkonzentrationen als erhöht, wenn bei Frauen eine Konzentration von 700 $\mu$ U/ml, bei Männern von 500  $\mu$ U/ml überschritten wurde. Prolaktinerhöhungen wurden in 60 % bei 80 Patienten mit komplex partiellen Anfällen gemessen. Als zuverlässiges Kriterium wurde eine Differenz von >400  $\mu$ U/ml vom postiktalen Prolaktin berechnet [19, 31]. Anzola [32] bestimmte die Prolaktinerhöhung intraindividuell: Der Prolaktinwert wurde innerhalb der ersten 60 Minuten postiktal (P1), dann nach 1 Stunde postiktal (P2) und am Morgen der folgenden 2 Tage (P3,4) bestimmt. Eine postikale Erhöhung wurde dann festgestellt, wenn der P1-Wert den Mittelwert aus P2,3 und 4 um 3 Standardabweichungen überragte. Mit dieser Methode konnte ein prädiktiver positiver Wert von 89 % ermittelt werden.

## Wann soll Prolaktin gemessen werden?

Die höchsten Prolaktinkonzentrationen sind 10-20 Minuten nach einem Anfall zu erwarten, obwohl Erhöhungen direkt nach einem Anfall auftreten können [19, 25, 33-35]. Da Prolaktin eine Halbwertszeit von 32 Minuten besitzt, ist ein rascher Abfall zu erwarten, sodass Normalwerte 2 Stunden nach einem Anfall wieder bestehen [31, 34]. Im Einzelfall kann die Prolaktinerhöhung diesen Zeitraum überdauern, insbesondere bei ausgebreiteten Anfällen. So konnte bei einem Patienten mit Anfallspropagation von einfach-partiell zu einem sekundär generalisierten Grand mal-Anfall ein kontinuierlicher Anstieg von Prolaktin nach Anfallsbeginn bis zu über zwei Stunden nach Ende der Konvulsionen gesehen werden [26].

## Prolaktin und epileptische Anfälle

Öhmann et al. [36] dokumentierten erstmals 1976 bei depressiven Patienten nach epileptischen Anfällen, induziert mittels Elektrokrampftherapie, einen Anstieg von Serum-Prolaktin. In der Folge wurde dies auch nach spontanen epileptischen Anfällen nachgewiesen [33, 37].

Tierexperimentelle Untersuchungen und elektrische Stimulationen, insbesondere bei Patienten mit

intrazerebralen Elektroden, zeigten, dass Lokalisation und Intensität der epileptischen Entladungen den Prolaktinanstieg beeinflussen [5 - 7, 38]. Prolaktinanstiege wurden erst nach länger dauernder Tiefenelektroden-Stimulation von Amygdala und Hippokampus mit epileptischen Entladungen von mindestens 10 Sekunden gemessen [39]. Mit Elektrokrampftherapie behandelte Patienten zeigten einen höheren Prolaktinspiegel bei bilateraler als bei unilateraler Stimulation. Bei hoch dosierter elektrischer Stimulation war der Prolaktinwert markanter als bei niedrig dosierter Stimulation [38].

Komplex-partielle Anfälle, die bilateral den mesialen Temporallappen involvierten, waren von erhöhten Prolaktinkonzentrationen gefolgt [7]. Einfach-partielle Anfälle mit hochfrequenter Entladung temporo-mesial führten auch zu einem Prolaktinanstieg, nicht hingegen einfach-partielle Anfälle, die nicht den mesialen Temporallappen involvierten [7].

Meierkord et al. [40] fanden in einer Untersuchung bei 16 Patienten, dass 6 von 8 Patienten mit komplex-partiellen Anfällen temporalen Ursprungs einen Prolaktinanstieg zeigten, hingegen nur einer von acht mit komplex-partiellen Anfällen frontalen Ursprungs. Die Autoren schlossen daraus, dass die postiktale Prolaktinbestimmung bei der Differenzierung zwischen Temporallappen- oder Frontallappenanfällen hilfreich sein könnte. Dies konnte von Bauer et al. [41] in einer Studie mit 80 Patienten, davon 60 mit komplex partiellen Anfällen temporalen Ursprungs, und 20 frontalen Ursprungs nicht bestätigt werden. Die Autoren fanden einen postiktalen Prolaktinanstieg in 67 % der Temporallappenanfälle und 60 % der Frontallappenanfälle.

Prolaktinansteige sind nach tonisch-klonischen Anfällen häufiger als nach komplex partiellen Anfällen. Erhöhte Prolaktinserumkonzentrationen wurden bei 209 Grand mal-Anfällen in 88 %, bei 232 komplex-partiellen Anfällen in 78 % und in 22 % bei 102 einfache-partiellen Anfällen gemessen [31, 42]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren berichtet (Grand mal-Anfälle: 80 %, komplex partielle Anfälle 43 %, einfache partielle Anfälle 10 %) [43]. Eine von Chen et al. [44] aus 7 Studien gemittelte Sensitivität betrug für Grand mal 60 % und für komplex-partielle Anfälle 46,1 %. Die gemittelte Spezifität war bei Grand mal-Anfällen und komplex-partiellen Anfällen etwa gleich bei 96 %. „Kleinere“ generalisierte Anfälle wie Absencen führten nicht zu einem Prolaktinanstieg [45], ebensowenig wie myoklonische oder akinetische Anfälle [46]. Provozierte generalisierte Epilepsie-typische Potenziale bei Patienten mit fotokonvulsiver Reaktion zeigten keine Differenz in der Prolaktinkonzentration gegenüber gesunden Kontrollen [47].

## Einfluss von rezidivierenden Anfällen

Prolaktinbestimmungen nach rezidivierenden Anfällen zeigten heterogene Ergebnisse. Malkowicz et al.

[27] fanden bei kurzen anfallsfreien Intervallen (1,07-25,4 Stunden) reduzierte postiktale Prolaktinanstiege. Im Gegensatz dazu fanden Bauer et al. [48] bei 5 von 14 Patienten einen ausgeprägten und konstanten Prolaktinanstieg unabhängig vom Anfallsintervall (im Mittel 3,32 Stunden).

Siniscalchi et al. [49] fanden nach repetitiven Temporallappenanfällen Prolaktinanstiege bei allen Patienten, wobei die ersten Messungen erst innerhalb der ersten 3 Stunden durchgeführt wurden. Die Gruppe mit einer Ischämie im Temporallappen zeigte eine länger dauernde Prolaktinerhöhung von über 12 Stunden im Gegensatz zu der Gruppe ohne Ischämie.

### **Status epilepticus und Prolaktin**

Im Status epilepticus kann sich der postiktale Prolaktinanstieg graduell mindern [50, 51]. Eine postulierte Erschöpfung des Prolaktinspeichers ist vermutlich nicht die Ursache. Die Gabe von „thyreotropin-releasing-factor“ (TRH), das die Prolaktinausschüttung aktiviert, oder des Dopamin-Rezeptor-Blockers Metoclopramid am Ende eines Status epilepticus löste einen Prolaktinanstieg aus, sodass eher eine veränderte Prolaktinregulation für den fehlenden Prolaktinanstieg verantwortlich ist [52, 53].

### **Interiktale Prolaktinkonzentrationen**

Interiktale epileptische Aktivität kann zu einer Erhöhung von Prolaktin im Serum führen [19, 54, 55]. Molaie et al. [55] verglichen Prolaktin-Spiegel während des Wachzustandes, REM- und nonREM-Schlafes und fanden konkordant mit den epilepsietypischen Potenzialen erhöhte Prolaktin-Spiegel im Wachzustand und REM-Schlaf.

### **Prolaktin bei Kindern und Neugeborenen**

Untersuchungen bei Kindern und Neugeborenen sind nicht oft durchgeführt worden, häufiger wurden Kinder und Erwachsene in einer Studie untersucht (zum Beispiel Alving et al.: 14-68 Jahre, Bilo et al. 11-36 Jahre, Laxer et al. 1985: 9-54 Jahre, Rao et al.: 13-47). Untersuchungen mit EEG-Monitoring finden sich kaum. Zwei Studien untersuchten Neugeborene. Serum-Prolaktin Bestimmungen bei Neugeborenen 15 und 30 Minuten postiktal zeigten erhöhte Prolaktinwerte, jedoch waren auch schon die „baseline“-Werte erhöht und unterschieden sich nicht signifikant von den postiktalen Werten. Die Prolaktinwerte korrelierten mit dem Ausmaß der Hirnschädigung, die als Veränderung der Hintergrundaktivität im EEG erfasst wurde [56]. Morales et al. [57] fanden bei 5 von 11 Neugeborenen erhöhte Prolaktinwerte, dabei hatten die Neugeborenen mit

elektroklinischen Anfällen auch schon höhere basale Prolaktinwerte als die Kontrollen oder zwei Kinder mit Anfällen ohne EEG-Korrelat. Die Sensitivität der Prolaktinbestimmung wurde bei 40 % gesehen. Das Blutserum zur Hormonbestimmung wurde jedoch relativ spät, etwa 30 Minuten nach einem Anfall, abgenommen.

### **Prolaktin und nicht-epileptische, psychogene Anfälle**

Die Mehrheit aller Studien zeigte keinen Prolaktinanstieg nach psychogenen Anfällen [21, 24, 25, 30, 32, 33, 42, 43, 58, 59]. Prolaktin-Anstiege nach psychogenen Anfällen wurden von Laxer et al. [46] bei einem von 18 Patienten und Ehsan et al. [60] bei 2 von 14 Patienten berichtet. Alving et al. [61] fanden bei 9 von 44 Patienten, Shah [29] bei 1 von 55 Patienten und Willert [62] bei 4 von 12 Patienten falsch positiv erhöhte Prolaktinwerte. Angesichts der hohen falsch positiven Prolaktin-Konzentrationen von 42 % bei Prolaktinbestimmung nach Blutentnahme 10 Minuten postiktal wurde die Prolaktinbestimmung von letzteren Autoren zur Differenzierung epileptischer versus psychogener Anfälle nicht empfohlen. Die Autoren bewerteten erhöhte Prolaktinwerte jedoch anders als die übrigen Autoren und hatten niedrigere „Cut-offs“ von Prolaktin mit 16,5 ng/ml für Männer und 23 ng/ml für Frauen [44, 62].

### **Prolaktin und Synkopen**

Es finden sich nur wenige und kleine Studien, die Prolaktin bei Synkopen untersuchten. Mit Hilfe von Kipptischuntersuchungen konnte Oribe et al. [63] bei 11 von 21 Patienten (Durchschnittsalter 70 Jahre) eine Synkope auslösen. 9 von ihnen hatten erhöhte Prolaktinwerte (44 ng/ml) mit einem Anstieg über das 4-fache des Ausgangswertes (10 ng/ml). Zwei Patienten, die nur eine sehr kurz dauernde Hypotension und Synkope hatten, zeigten nur geringe Prolaktinerhöhungen, sodass die Dauer der Synkope mit der Prolaktinausschüttung zusammenhängen scheint. Diejenigen Patienten, die keine Synkope erlitten, hatten unauffällige Prolaktinwerte (basal 7 ng/ml, nach Kipptischuntersuchung 8 ng/ml). Theodorakis et al. [64, 65] fanden signifikante Prolaktinanstiege, wenn auch die Anstiege geringer waren als die von Oribe et al. [63]. 14 Patienten (Alter 30-40 Jahre) mit nach Kipptisch induzierten Synkopen zeigten 5-10 Minuten nach der Synkope Prolaktinwerte von 18,1 ng/ml im Vergleich zu den Basalwerten (7,7 ng/ml). Patienten mit positiver Anamnese für Synkopen, aber mit negativer Kipptischuntersuchung, zeigten die Werte wie Kontrollpersonen ohne Synkopenanamnese.

## Klinische Bedeutung

Chen et al. [44] analysierten unter der Fragestellung der Nützlichkeit der Prolaktinbestimmung bei der Diagnose epileptischer Anfälle bis März 2005 396 diesbezügliche Publikationen. Für die Fragestellung, ob die Prolaktinbestimmung bei der Diskriminierung epileptischer von dissoziativen Anfällen hilfreich ist, fanden sie acht ihren Ansprüchen genügende Arbeiten, die zeigten, dass eine Prolaktinerhöhung (mindestens 2-fach über dem Basalwert) sehr wahrscheinlich auf einen tonisch-klonischen oder komplex-partiellen Anfall hinweist. Um für einfach-partielle Anfälle Aussagen zu machen, waren die Daten nicht ausreichend. Zwei Arbeiten zeigten konsistente Befunde einer Prolaktinerhöhung bei nach Kipptisch ausgelöster Synkope. Nicht konklusive Daten fanden sich bei der Bewertung der Prolaktinbestimmung bei Status epilepticus, repetitiven Anfällen oder bei Neugeborenenanfällen.

Es wurden zusammenfassend folgende praktische Empfehlungen formuliert:

1. Prolaktinkonzentrationen, die aus einer Blutprobe 10-20 Minuten nach einem suspekten Anfall entnommen, gemessen werden, sind wahrscheinlich als additives Mittel nützlich, um Grand mal oder komplex-partielle Anfälle von einem nicht-epileptischen, psychogenen Anfall zu unterscheiden. Dies gilt für Erwachsene und ältere Kinder.
2. Prolaktin, das aus einer Blutprobe nach mehr als 6 Stunden nach einem Ereignis entnommen, gemessen wird, sollte den „baseline“-Wert repräsentieren.
3. Prolaktinwerte sind nicht geeignet, epileptische Anfälle von Synkopen zu unterscheiden.
4. Die Nützlichkeit der Serumprolaktinbestimmung bei einem Status epilepticus, repetitiven Anfällen oder neonatalen Anfällen ist nicht ausreichend belegt.

In einer Übersichtsarbeit zu Hormonveränderungen nach Anfällen unterstützt Luef [66] die Ergebnisse von Chen et al. [44] und ihre Empfehlungen. McCorry und Cavanna [67] lehnen hingegen die Prolaktinbestimmung für die routinemässige Abklärung von Anfällen ab: Die Gründe ergeben sich aus den bereits bei Chen et al. festgestellten Empfehlungen. Prolaktin kann nicht zwischen einfach-partiellen Anfällen oder Absencen und nicht-epileptischen Anfällen differenzieren. Prolaktin kann nach vasovagalen Synkopen ansteigen. Komplex-partielle Anfälle, die nicht vom Schläfenlappen kommen, müssen nicht mit Prolaktinerhöhung einhergehen. Patienten, die mehr als 2 Anfälle in 12 Stunden erleiden, haben einen geringeren Prolaktinanstieg. Ahmad und Beckett [68] bewerteten die Möglichkeit der Prolaktinbestimmung positiver, insbesondere im Setting einer Notaufnahme eines Patienten mit erst-

maliger Bewusstlosigkeit.

Die Prolaktinbestimmung ist billig und kann mit dem Routinelebor schnell bestimmt werden. Ein innerhalb der ersten Stunde nach Ereignis bestimmter Prolaktinwert, der 3-fach über dem Basalwert liegt, ist sehr wahrscheinlich Folge eines Grand mal. Die Möglichkeit einer falsch positiven Annahme ist gegeben, aber es ist wichtig, die Testergebnisse als Hinweis auf die Manifestation eines epileptischen Anfalls zu werten und nicht als sichere Diagnose. Immer zu beachten sind andere Gründe einer Prolaktinerhöhung (iatrogene, physiologische und pathologische Ursachen). Zum Vergleich sollte daher ein Basalwert bestimmt werden, vorzugsweise zu einem ähnlichen Zeitpunkt, 24 Stunden später.

Im Einzelfall kann die Prolaktinbestimmung durchaus sinnvoll sein und zusätzliche Informationen liefern, dabei ist beim Einsatz die Kenntnis der Limitationen Voraussetzung. Als Empfehlung für zukünftige Untersuchungen wurde von Chen et al. eine Standardisierung von abnormen Prolaktinwerten durch eine breit angelegte Studie an Gesunden und Epilepsiekranken empfohlen, sowie der Einsatz eines ambulanten Prolaktin-Kits, um Prolaktinveränderungen frühzeitig erfassen zu können. Ferner empfehlen sie Prolaktinbestimmungen auch bei anderen Erkrankungen, die die Hypothalamus-Hypophyse-Achse betreffen können und schliesslich kontrollierte prospektive Untersuchungen bei Kindern, repetitiven Anfällen und im Status.

## B. Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-Methoxytryptamin) wird hauptsächlich in der Epiphyse aus der Aminosäure L-Tryptophan hergestellt. Die Biosynthese von Melatonin wird von den suprachiasmatischen Kernen des vorderen Hypothalamus kontrolliert und ist vom Licht abhängig: Licht unterdrückt die Sekretion, in der Dunkelheit steigen die Spiegel mit einem Maximum zwischen 02.00 und 04.00 Uhr an. Durchschnittliche maximale Spiegel liegen zwischen 60-70 pg/ml, die Konzentrationen im Speichel entsprechen in etwa einem Drittel von denen im Plasma. Minimale Konzentrationen in beiden Flüssigkeiten liegen gewöhnlich unter 5 pg/ml. Entfernung der Epiphyse führt zu praktisch fehlenden Spiegeln. Im Alter sinkt die nächtliche Melatoninkonzentration. Bei Gesunden können manchmal auch sehr niedrige Melatoninspiegel und erhebliche Variationen der Melatonin-ausschüttung beobachtet werden [69, 70].

Melatonin ist bei der Regulation vieler biologischer und physiologischer Funktionen beteiligt. Sedative, antidepressive, anxiolytische, immunsuppressive, aber auch immunstimulierende und analgetische Eigenschaften wurden beschrieben [71, 72]. Therapeutisch wird Melatonin vor allem bei Schlafstörungen, Jet Lag, Schichtarbeitern und zum Einschlafen bei der EEG-Ableitung von Kindern [73-75] eingesetzt, sowie bei De-

pressionen [76].

In mehreren Tierstudien wurden antikonvulsive Effekte von Melatonin beobachtet [77-82]. Ratten, denen die Epiphyse entfernt wurde, zeigten eine verstärkte Epileptogenität nach Gabe von Pilocarpin im Vergleich zu Ratten ohne Pinealektomie mit verstärktem Neuronenverlust, verstärktem Aussprossen supragranularer Moosfasern und häufigeren Anfällen. Durch die Gabe von Melatonin konnte dies teilweise verhindert werden [83].

Beim Menschen wurde der Effekt von Melatonin auf epileptische Anfälle vorwiegend in sehr kleinen Studien untersucht und kontrovers gesehen. Basale Melatoninspiegel wurden sowohl normal, erniedrigt, als auch erhöht vorgefunden.

### Erniedrigte Melatoninwerte

Laakso et al. [84] fanden bei 6 (37 %) von 16 Lennox-Gastaut-Patienten (Alter 8-45 Jahre) erniedrigte Melatoninwerte im Speichel, die häufiger auch mit Störungen der Körpertemperatur und des Kortisolrhythmus einhergingen. Fauteck et al. [85] fanden bei 6 von 10 Kindern mit Epilepsie erniedrigte Melatoninwerte. Bazil [86] untersuchte 11 Patienten (Alter 26-55 Jahre) mit Temporallappenepilepsie und fand im Vergleich zu Kontrollen erniedrigte basale Spiegel. Yalyn et al. [87] untersuchten jeweils 10 Patienten mit einer Epilepsie mit nächtlichen komplex partiellen Anfällen und 10 mit tagsüber auftretenden Anfällen und 10 Kontrollen. Die im Serum um 10.00, 22.00, 01.00 und 05.00 Uhr gemessenen Melatoninwerte waren niedriger als die der Kontrollen, dabei unterschieden sich jedoch nur die um 10.00 h gemessenen Melatonininspiegel signifikant. Die zirkadiane Rhythmisierung war bei Patienten und Kontrollen normal.

### Normale Melatoninwerte

Elkhyat et al. [88] fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen nächtlichem und tagsüber gemessenem Melatonin bei 23 Kindern mit einer therapierefraktären Epilepsie und 14 Kindern mit einer kontrollierten Epilepsie mit 6-monatiger Anfallsfreiheit.

### Erhöhte Melatoninwerte

Erhöhte Melatoninwerte fanden Molina-Carballo et al. [89]. Sie untersuchten 118 Kinder (1 Monat-12 Jahre), davon 39 gesunde Kinder, 51 mit Fieberkrämpfen und 28 mit Epilepsie. Die Kinder mit Fieberkrämpfen zeigten im Vergleich zur gesunden Gruppe erhöhte Tag- wie auch Nachtwerte mit einer aufgehobenen zirkadianen Rhythmisierung, während die Kinder mit Epilepsie wie die Kontrollen eine erhaltene zirkadiane Rhythmisierung

zeigten. Schapel et al. [90] untersuchten den hepatischen Melatoninmetaboliten 6-Sulfatoxymelatonin 8-stündig im Urin bei 30 Patienten mit einer aktiven unbehandelten Epilepsie (Alter 33-50) und 19 gesunden Kontrollen. In der Patientengruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Melatoninkonzentrationen. Der Tag-Nacht-Rhythmus war erhalten, aber verschoben.

### Postiktale Melatonininspiegel

Molina-Carballo et al. [91] fanden bei 54 Kindern im Alter von 2 Monaten-14 Jahren mit Fieberkrämpfen oder epileptischen Konvulsionen signifikant erhöhte Melatonininspiegel während des Anfalls im Vergleich zu Messungen 1 und 24 Stunden postiktal mit normalen Melatoninwerten. Auch Bazil et al. [86] konnte in seinen 11 Patienten nach Anfällen in den nächsten 24 Stunden einen Anstieg um das 3-fache beobachten. Rao et al. [92] sahen dagegen keine Erhöhung von Melatonin nach epileptischen (6 Patienten) als auch nach psychogenen Anfällen (5 Patienten) Anfällen.

### Therapeutische Melatoningabe

Sheldon [93] berichtete über 5 mg Melatoningabe bei 6 Kindern (9 Monate-18 Jahre) mit multiplen neurologischen Defiziten. Während der Effekt auf Schlafstörungen gut war, zeigten 4 von 6 Kindern eine erhöhte Anfallsaktivität. Reduktion der Dosis auf 1 mg zeigte keinen Effekt, mit Beendigung der Behandlung ging die Anfallsfrequenz wieder zurück. Fauteck et al. [85] gaben 10 Kindern mit Epilepsie 5-10 mg Melatonin, dies führte bei 8 zu einer Verbesserung des Schlafes und bei 6 zu einer verbesserten Anfallsfrequenz. Peled et al. [94] gaben 6 Kindern (2-15 Jahren) mit schwerer pharmakoresistenter Epilepsie 3 mg Melatonin 30 Minuten vor Bettzeit für 3 Monate. Mit Ausnahme von einem Kind wurde von allen Eltern eine signifikante Verbesserung angegeben, insbesondere während der Nacht, auch der Schlaf besserte sich, aber nicht signifikant. Coppola et al. [95] gaben 25 Patienten (Alter 3,6-26 Jahre) mit mentaler Retardation und grösstenteils auch mit epileptischen Anfällen (72 %) 3 mg Melatonin zur Nacht, das nach Bedarf auf 9 mg erhöht werden konnte. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Einschlafzeit. Melatonin wurde gut vertragen und keine Nebenwirkungen angegeben. Der Einfluss auf die Anfallsfrequenz war jedoch gering und ohne signifikanten Effekt. Teils wurde unter Melatonin ein Wiederauftreten von Anfällen oder eine Verschlechterung der Anfallssituation (22,2 %) registriert, eine Anfallskontrolle (5,5 %) wurde 1 Monat nach Melatoningabe beobachtet. Elkhyat et al. [88] gaben ihren therapierefraktären 23 Kindern mit Schlafstörungen und Epilepsie Melatonin und beobachteten bei 87 % eine Besserung

# Lamotrin-Mepha®

Lamotrigin

Für Mono- und Kombinationstherapie  
der Epilepsie

kassenzulässig

bis zu **42%**  
günstiger als das Original<sup>1</sup>



Tabletten  
zu 5, 25  
und 50mg



Tabletten  
zu 100 und  
200mg



Geschmack  
«Schwarze  
Johannisbeere»

Lamotrin-Mepha®, Z-Wirkstoff: Lamotriginum. I: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Mono- oder Kombinationstherapie der partiellen Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Kinder ab 17kg bis 40kg KG: Zusatztherapie zur Behandlung einer partiellen Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Bipolare Störung (Erwachsene ab 18 Jahren). D: Mono-Therapie: Initial 25mg 1 x tagl. über 2 Wochen, dann 50mg 1 x tagl. für 2 Wochen, schrittweise Dosiserhöhung um 50–100mg. Erhaltungsdosis 100–200mg/Tag in 1–2 Dosen. Add-on-Therapie: In Abhängigkeit von den jeweiligen Kombinationspartnern siehe Arzneimittel-Kompendium. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin, schwere Niereninsuffizienz. V: Gefahr von unerwünschten Hautreaktionen. Die empfohlene Initialdosis sollte nicht überschritten und die vorgeschriebene langsame Dosissteigerung eingehalten werden. Patienten, bei denen es zum Auftreten eines Hautoausschlages kommt, sollten umgehend untersucht werden. Lamotrin-Mepha® muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, die Hautreaktion steht in keinem Zusammenhang mit der Medikation. Plötzliches Absetzen kann Rebound-Anfälle auslösen. Schwangerschaft, Stillzeit. UW: Hautexanthem, Diplopie, Sehtrübung, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Nystagmus, Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Erbrechen, Reizbarkeit/Aggression, Verwirrtheit, Müdigkeit. Weitere seltener unerwünschte Wirkungen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. IA: Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin, hormonale Kontrazeptiva, Primidon und Valproat beeinflussen die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin, Fieber, Lymphadenopathie. Liste: B: [1010] Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Mepha Pharma AG, CH-4147 Aesch/BL, Tel.: 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

<sup>1</sup> BAG, SL, 1.1.2011

Die mit dem Regenbogen

mepha



[www.epilepsie-graz2011.at](http://www.epilepsie-graz2011.at)

7. GEMEINSAME  
JAHRESTAGUNG  
DER DEUTSCHEN,  
ÖSTERREICHISCHEN UND  
SCHWEIZERISCHEN  
LIGA GEGEN EPILEPSIE

1.-4. JUNI 2011

GRAZ



ÖSTERREICHISCHE  
SEKTION DER ILAE



Schweizerische Liga gegen Epilepsie

der Anfallsfrequenz und/oder -stärke. Bei 3 von 23 (13 %) wurde jedoch eine Anfallszunahme beobachtet, so dass Melatonin gestoppt werden musste. Signifikant häufiger führte die Einnahme von Melatonin zu einer Schlafverbesserung.

## Zusammenfassung

Melatonin hat in den durchgeföhrten Studien, die jedoch häufig sehr klein und nicht kontrolliert waren, kontroverse Ergebnisse gezeigt. Positiv ist bei Kindern ein schlafanstoßender Effekt, die schnellere Einschlafzeit kann für Untersuchungszwecke gut genützt werden. In Bezug auf den Einfluss auf epileptische Anfälle ist jedoch kein eindeutiger Effekt zu sehen, sowohl pro- als auch antikonvulsive Effekte können auftreten.

## Referenzen

1. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631
2. Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN et al. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1483-1487
3. Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED et al. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972; 177: 1205-1207
4. Boyd AE III, Reichlin S. Neural control of prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology* 1978; 3: 113-130
5. Parra A, Velasco M, Cervantes C et al. Plasma prolactin increase following electric stimulation of the amygdala in humans. *Neuroendocrinology* 1980; 31: 60-65
6. Renaud LP. Influence of amygdala stimulation on the activity of identified tuberoinfundibular neurones in the rat hypothalamus. *J Physiol* 1976; 260: 237-252
7. Sperling MR, Wilson CL. The effect of limbic and extralimbic electrical stimulations upon prolactin secretion in humans. *Brain Res* 1986; 371: 293-297
8. Bern HA, Nicoll CS. The comparative endocrinology of prolactin. *Recent Prog Horm Res* 1968; 24: 681-720
9. Rossier J, French E, Guillemin R et al. On the mechanisms of the simultaneous release of immunoreactive beta-endorphin, ACTH, and prolactin by stress. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 22: 363-375
10. Wilson JD, King DJ, Sheridan B. Tranquillisers and plasma prolactin. *Br Med J* 1979; 1: 123-124
11. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008; 11: 209-218
12. Elwes RD, Dellaportas C, Reynolds EH et al. Prolactin and growth hormone dynamics in epileptic patients receiving phenytoin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23: 263-270
13. Bonuccelli U, Murialdo G, Martino E et al. Effects of carbamazepine on prolactin secretion in normal subjects and in epileptic subjects. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 165-174
14. Macphee GJ, Larkin JG, Butler E et al. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 1988; 29: 468-475
15. Melis GB, Paoletti AM, Mais V et al. The effects of the gabaergic drug, sodium valproate, on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 485-489
16. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Effects of carbamazepine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1989; 30: 446-452
17. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. A prospective study of serum sex hormones during carbamazepine therapy. *Epilepsy Res* 1991; 9: 139-144
18. Franceschi M, Perego L, Cavagnini F et al. Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 1984; 25: 46-52
19. Bauer J, Stefan H, Schrell U et al. Serum prolactin concentrations and epilepsy. A study which compares healthy subjects with a group of patients in presurgical evaluation and circadian variations with those related to seizures. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 365-371
20. Matthew E, Woods JF. Growth hormone and prolactin in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 16: 1993; 215-222
21. Fisher RS, Chan DW, Bare M et al. Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures. *Ann Neurol* 1991; 29: 187-190
22. Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978; 298: 201-207
23. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992; 11: 851-856
24. Rao ML, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 33-39
25. Collins WC, Lanigan O, Callaghan N. Plasma prolactin concentrations following epileptic and pseudoseizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 505-508
26. Meierkord H, Shorvon S, Lightman SL. Plasma concentrations of prolactin, noradrenaline, vasopressin and oxytocin during and after a prolonged epileptic seizure. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 73-77
27. Malkowicz DE, Legido A, Jackel RA. Prolactin secretion following repetitive seizures. *Neurology* 1995; 45: 448-452
28. Pritchard PB III. The effect of seizures on hormones. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl 6): S46-S50
29. Shah AK, Shein N, Fuerst D et al. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia* 2001; 42: 1472-1475
30. Wroe SJ, Henley R, John R et al. The clinical value of serum prolactin measurement in the differential diagnosis of complex partial seizures. *Epilepsy Res* 1989; 3: 248-252
31. Bauer J. Epilepsy and prolactin in adults a clinical review. *Epilepsy Res* 1996; 24: 1-7
32. Anzola GP. Predictivity of plasma prolactin levels in differentiating epilepsy from pseudoseizures: a prospective study. *Epilepsia* 1993; 34: 1044-1048
33. Trimble MR. Serum prolactin in epilepsy and hysteria. *Br Med J* 1978; 277: 1682
34. Dana-Haeri J, Trimble M, Oxley J. Prolactin and gonadotrophin changes following generalised and partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 331-335
35. Pritchard PB III, Wannamaker BB et al. Endocrine function following complex partial seizures. *Ann Neurol* 1983; 14: 27-32
36. Ohman R, Walinder J, Balldin J et al. Prolactin response to electroconvulsive therapy. *Lancet* 1976; 308: 936-937
37. Abbott RJ, Browning MC, Davidson DL. Serum prolactin and cortisol concentrations after grand mal seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 163-167
38. Lisanby SH, Devanand DP, Prudic J et al. Prolactin response to electrocon-

- vulsive therapy: effects of electrode placement and stimulus dosage. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 146-155
39. Gallagher BB, Flanigin HF, King DW et al. The effect of electrical stimulation of medial temporal lobe structures in epileptic patients upon ACTH, prolactin, and growth hormone. *Neurology* 1987; 37: 299-303
40. Meierkord H, Shorvon S, Lightman S et al. Comparison of the effects of frontal and temporal lobe partial seizures on prolactin levels. *Arch Neurol* 1992; 49: 225-230
41. Bauer J, Kaufmann P, Elger CE et al. Similar postictal serum prolactin response in complex partial seizures of temporal or frontal lobe onset. *Arch Neurol* 1994; 51: 645-646
42. Bauer J, Stefan H, Schrell U et al. [Neurophysiologic principles and clinical value of post-convulsive serum prolactin determination in epileptic seizure] (German). *Fortschr Neurol Psychiatr* 1989; 57: 457-468
43. Wyllie E, Luders H, MacMillan JP et al. Serum prolactin levels after epileptic seizures. *Neurology* 1984; 34: 1601-1604
44. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 668-675
45. Bilo L, Meo R, Striano S. Serum prolactin evaluation after "minor" generalised seizures monitored by EEG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 308-309
46. Laxer KD, Mullooly JP, Howell B. Prolactin changes after seizures classified by EEG monitoring. *Neurology* 1985; 35: 31-35
47. Aminoff MJ, Simon RP, Wiedemann E. The effect on plasma prolactin levels of interictal epileptiform EEG activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 702-705
48. Bauer J, Kaufmann P, Klingmuller D et al. Serum prolactin response to repetitive epileptic seizures. *J Neurol* 1994; 241: 242-245
49. Siniscalchi A, Gallelli L, Mercuri NB et al. Serum prolactin levels in repetitive temporal epileptic seizures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 365-368
50. Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY et al. Serum prolactin during status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1435-1437
51. Bauer J, Uhlig B, Schrell U et al. Exhaustion of postictal serum prolactin release during status epilepticus. *J Neurol* 1992; 239: 175-176
52. Lindbom U, Tomson T, Nilsson BY et al. Serum prolactin response to metoclopramide during status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 685-687
53. Lindbom U, Tomson T, Nilsson BY et al. Serum prolactin response to thyrotropin-releasing hormone during status epilepticus. *Seizure* 1993; 2: 235-239
54. Molaie M, Culebras A, Miller M. Nocturnal plasma prolactin rise in patients with complex partial seizures. *Ann Neurol* 1985; 18: 719-722
55. Molaie M, Culebras A, Miller M. Effect of interictal epileptiform discharges on nocturnal plasma prolactin concentrations in epileptic patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1986; 27: 724-728
56. Legido A, Lago P, Chung HJ et al. Serum prolactin in neonates with seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 682-686
57. Morales A, Bass NE, Verhulst SJ. Serum prolactin levels and neonatal seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 349-354
58. Pritchard PB III, Wannamaker BB, Sagel J et al. Serum prolactin and cortisol levels in evaluation of pseudoepileptic seizures. *Ann Neurol* 1985; 18: 87-89
59. Yerby MS, van Belle G, Friel PN et al. Serum prolactins in the diagnosis of epilepsy: sensitivity, specificity, and predictive value. *Neurology* 1987; 37: 1224-1226
60. Ehsan T, Fisher RS, Johns D et al. Sensitivity and specificity of paired capillary measurement in diagnosis of seizures. *J Epilepsy* 1996; 9: 101-105
61. Alving J. Serum prolactin levels are elevated also after pseudo-epileptic seizures. *Seizure* 1998; 7: 85-89
62. Willert C, Spitzer C, Kusserow S et al. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 318-323
63. Oribe E, Amini R, Nissenbaum E et al. Serum prolactin concentrations are elevated after syncope. *Neurology* 1996; 47: 60-62
64. Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG et al. Hormonal responses during tilt-table test in neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1692-1695
65. Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG et al. Central serotonergic responsiveness in neurocardiogenic syncope: a clomipramine test challenge. *Circulation* 1998; 98: 2724-2730
66. Luef G. Hormonal alterations following seizures. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 131-133
67. McCorry DJ, Cavanna AE. New thoughts on first seizure. *Clin Med* 2010; 10: 395-398
68. Ahmad S, Beckett MW. Value of serum prolactin in the management of syncope. *Emerg Med J* 2004; 21: e3
69. Arato M, Grof E, Grof P et al. Reproducibility of the overnight melatonin secretion pattern in healthy men. In: Brown GM, Wainwright SD (eds): *The Pineal Gland: Endocrine Aspects*. Oxford: Pergamon Press, 1985; 53: 277-282
70. Laakso ML, Porkka-Heiskanen T, Stenberg D et al. Interindividual differences in the responses of serum and salivary melatonin to light. In: Fraschini F, Reiter RJ (eds): *Role of Melatonin and Pineal Peptides in Neuroimmunomodulation*. New York: Plenum Press, 1991: 307-311
71. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 383-410
72. Rios ER, Venancio ET, Rocha NF et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. *Int J Neurosci* 2010; 120: 583-590
73. Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P. The therapeutic potential of melatonin: a review of the science. *Med Gen Med* 2004; 6: 46
74. Wassmer E, Fogarty M, Page A et al. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures: MRI and EEG. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 136
75. Eisermann M, Kaminska A, Berdugo B et al. Melatonin: experience in its use for recording sleep EEG in children and review of the literature. *Neuropediatrics* 2010; 41: 163-166
76. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239-247
77. Yehuda S, Mostofsky DI. Circadian effects of beta-endorphin, melatonin, DSIP, and amphetamine on pentylenetetrazol-induced seizures. *Peptides* 1993; 14: 203-205
78. Champney TH, Hanneman WH, Legare ME et al. Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils. *J Pineal Res* 1996; 20: 79-83
79. Giusti P, Lipartiti M, Franceschini D et al. Neuroprotection by melatonin from kainate-induced excitotoxicity in rats. *FASEB J* 1996; 10: 891-896
80. Yamamoto H, Tang HW. Preventive effect of melatonin against cyanide-induced seizures and lipid peroxidation in mice. *Neurosci Lett* 1996; 207: 89-92
81. Mevissen M, Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 1998; 257: 13-16

82. Lapin IP, Mirzaev SM, Ryzov IV et al. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA, and pentylenetetrazole in mice. *J Pineal Res* 1998; 24: 215-218
83. de Lima E, Soares J Jr, del Carmen Sanabria Garrido Y et al. Effects of pinealectomy and the treatment with melatonin on the temporal lobe epilepsy in rats. *Brain Res* 2005; 1043: 24-31
84. Laakso ML, Leinonen L, Hatonen M et al. Melatonin, cortisol and body temperature rhythms in Lennox-Gastaut patients with or without circadian rhythm sleep disorders. *J Neurol* 1993; 240: 410-416
85. Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A et al. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept* 1999; 8: 105-110
86. Bazil CW, Short D, Crispin D et al. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology* 2000; 55: 1746-1748
87. Yalyn O, Arman F, Erdogan F et al. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 542-546
88. Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY et al. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 249-254
89. Molina-Carballo A, Acuna-Castroviejo D, Rodriguez-Cabezas T et al. Effects of febrile and epileptic convulsions on daily variations in plasma melatonin concentration in children. *J Pineal Res* 1994; 16: 1-9
90. Schapel GJ, Beran RG, Kennaway DL et al. Melatonin response in active epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 75-78
91. Molina-Carballo A, Munoz-Hoyo A, Sanchez-Forte M et al. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 2007; 38: 122-125
92. Rao ML, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 33-39
93. Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet* 1998; 351: 1254
94. Peled N, Shorer Z, Peled E et al. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia* 2001; 42: 1208-1210
95. Coppola G, Iervolino G, Mastrosimone M et al. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev* 2004; 26: 373-376

**Korrespondenzadresse:**

**Dr. med. Dominique Flügel**

**Neurologische Klinik**

**Kantonsspital St. Gallen**

**Rorschacherstrasse 95**

**9007 St. Gallen**

**Tel. 0041 71 4941661**

**Fax 0041 71 4942895**

**Dominique.Fluegel@kssg.ch**

**Stephan Rüegg,**  
Abteilung für klinische Neurophysiologie,  
Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

### Zusammenfassung

Schilddrüsenhormone sind massgeblich an der Bildung und an der Funktionsfähigkeit des zentralen Nervensystems beteiligt. Diese Aufgaben werden durch komplexe Regelkreise, Transport- und Enzymsysteme sichergestellt. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage wurde gezeigt, dass die Krampfschwelle gesenkt wird und bei bekannten Epileptikern vermehrt Anfälle, bei Nicht-Epileptikern akut symptomatische epileptische Reaktionen auftreten können bis hin zum vor allem initial meist konvulsiven generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus. Eine Hypothyreose scheint keine anfallsauslösende Wirkung auszuüben, sondern führt viel eher bei ausgeprägter Form zu einer starken Bewusstseinseinschränkung bis hin zum Koma. In ganz seltenen Fällen tritt im Rahmen einer Hashimoto-Thyroiditis und meist eu- bis subklinisch hypothyreoter Stoffwechsellage eine pathogenetisch noch ungeklärte Enzephalopathie mit Bewusstseinseintrübung, Verwirrung, psychiatrischen Symptomen, Schlaganfall-ähnlichen fokalen neurologischen Defiziten, Bewegungsstörungen und insbesondere epileptischen Anfällen bis hin zum Status epilepticus auf. Da die Rolle der antithyroidalen Antikörper und der Schilddrüsenhormone bei dieser rätselhaften Erkrankung immer noch weitgehend ungeklärt ist und sie andererseits wie kaum ein anderes neurologisches Krankheitsbild ausgezeichnet und rasch auf Steroide anspricht, wurde die frühere Bezeichnung „Hashimoto-Enzephalopathie“ zunehmend durch den Begriff „Steroid-Responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyroiditis“ (SREAT) ersetzt. Im Zusammenhang von Schilddrüse und Epilepsie ist auch zu berücksichtigen, dass vor allem die enzyminduzierenden Antiepileptika und solche mit hoher Proteinbindung Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel hervorrufen können, diese aber oft subklinisch bleiben.

Epileptologie 2011; 28: 30 – 41

**Schlüsselwörter:** Schilddrüse, Epilepsie, Hormone, Antiepileptika, Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyroiditis (SREAT)

### Thyroid and Epilepsy

Thyroid hormones are essential for the development and normal function of the central nervous system. Complex feedback control-, transport- and enzyme systems grant for the exact production, secretion and action of these hormones. Hyperthyroidism has been shown to be associated with lowered seizure threshold and an increased seizure frequency in epileptic patients while acute symptomatic seizures up to mainly generalized tonic-clonic status epilepticus can be observed in non-epileptic patients with hyperthyroidism. In contrast, seizures are very rare in patients with hypothyroidism; these patients rather enter a state of substantially impaired consciousness up to coma. Very rarely, autoimmune thyroiditis („Hashimoto's thyroiditis“) may be associated with a severe (sub-)acute encephalopathy of unknown pathogenic origin. Despite having euthyroidism or only subclinical hypothyroidism, these patients suffer from marked encephalopathy with impaired consciousness, confusion, psychiatric symptoms, stroke-like focal neurological deficits and especially seizures up to status epilepticus. Since the pathogenic role of anti-thyroid autoantibodies and thyroid hormones is largely unknown in this context and the encephalopathy responds extremely well and quickly to high-dose steroids, it has been proposed to change the former term „Hashimoto's encephalopathy“ into the acronym SREAT („Steroid-Responsive Encephalopathy associated with Auto-immune-Thyroiditis“). Eventually, the influence of particularly the enzyme-inducing and highly protein bound antiepileptic drugs on the levels of thyroid hormones has to be mentioned albeit this effect only rarely becomes clinically relevant.

**Key words:** Thyroid, epilepsy, hormones, antiepileptic drugs, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)

### Glande thyroïde et épilepsie

Les hormones de la glande thyroïde jouent un rôle déterminant dans la constitution et à la capacité fonctionnelle du système nerveux central. Des cycles régulateurs, des systèmes de transport et enzymatiques complexes leur permettent d'assumer leurs tâches. Il a été établi que dans une situation d'hyperthyroïdie métabolique, le seuil de crampe était abaissé et que

les crises pouvaient se multiplier chez les épileptiques connus, tandis que chez les non épileptiques pouvaient surgir des réactions épileptiques à symptomatique aiguë pouvant aller, surtout en phase initiale, jusqu'à un statut épileptique généralisé tonico-clonique souvent convulsif. Aucun effet déclencheur de crise n'a été associé à l'hypothyroïdose qui semble plutôt conduire dans sa forme prononcée à des obnubilations pouvant aller jusqu'au coma. Dans des cas très rares de thyroïdite de Hashimoto généralement associée à une situation métabolique d'hypothyroïdose nouvelle à subclinique, il se manifeste une encéphalopathie à la pathogénèse encore inexpliquée avec troubles de la conscience, confusion, symptômes psychiatriques, déficits neurologiques focaux apparentés à la syncope, troubles moteurs et en particulier, crises épileptiques jusqu'au statut épileptique. Comme on ignore encore presque tout du roule joué par les anticorps antithyroïdiens et les hormones de la glande thyroïde dans cette maladie mystérieuse et qu'elle réagit vite et mieux aux stéroïdes que pratiquement toute autre symptomatique neurologique, on abandonne aujourd'hui de plus en plus la dénomination « encéphalopathie de Hashimoto » pour parler d'une « encéphalopathie stéroïd-réactive et thyroïdite auto-immune associée (SREAT) ». Dans le contexte de la glande thyroïde et de l'épilepsie, il convient aussi de retenir que les antiépileptiques, surtout les inducteurs d'enzymes et ceux à forte fixation protéique, peuvent provoquer des modifications du taux d'hormones dans la grande thyroïde qui restent cependant souvent subcliniques.

**Mots clés :** glande thyroïde, épilepsie, hormones, antiépileptiques, encéphalopathie stéroïd-réactive et thyroïdite auto-immune associée (SREAT)

## Schilddrüsenhormone und zentrales Nervensystem

Schilddrüsenhormone (SDH) sind zentrale, unverzichtbare Steuersubstanzen sowohl bei der Ontogenese des Nervensystems, als auch bei dessen Funktionserhaltung im späteren Leben. Hauptsächlich wirken SDH über nukleäre SDH-Rezeptoren (SR), wo sie positive und negative Regulationseffekte in Gang setzen. Die SR sind im Gehirn weit (in Neuronen, Oligodendrozyten, Astrozyten) verbreitet. Der eigentliche TR-Ligand ist Trijodthyronin (T3), welches meist aus dem in der Schilddrüse (SD) produzierten und in die Blutbahn freigesetzten Thyroxin (T4) mittels Dejodinasen vor Ort durch Dejodinierung gebildet wird. Im Gehirn wird dieser Schritt durch die in Astrozyten, Tanyzyten und gewissen sensorischen Neuronen vorhandene Dejodinase-2 (D2) katalysiert, während die Inaktivierung von T4 zu reversem T3 (rT3) oder T2 durch die in Neuronen vorhandene Dejodinase-3 (D3) erfolgt. Ganz wichtig sind zusätzlich die Transporter, welche die SDH (vor allem T4) durch

die Blut-Hirn- bzw. (Plexus)-Liquor-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem transportieren (ZNS). Dabei spielen vor allem die beiden Transporter Monocarboxylat-Transporter-8 (MCT8) und das Natrium-unabhängige organische anionische Transporter-Polypeptid ICl (OATPcl) die wichtigste Rolle [1] (**Abbildung 1**). Bei einem Ausfall der D2 scheinen diese Transporter so effektiv zu sein, dass im Gehirn dank Co-Transport des wenigen Serum-T3 doch weiterhin genügend aktives T3 verfügbar ist [2]. Ab der 18. SSW produziert der Fetus selber SDH, zuvor ist er essenziell auf mütterliche SDH angewiesen [3].

Physiologischerseits werden durch SDH im ZNS vor allem das Lernen, Emotionen (ängstliches Verhalten), das Farbsehen und die sensiblen Funktionen multigennisch kontrolliert [4]. Ein Mangel an SDH während der Schwangerschaft und peripartal führt zu schwerster Hirnschädigung mit Ausbildung des klinischen Bildes eines Kretinismus (Retardierung, spastische Zerebralparese, mutistische Taubheit und Schielen) [5]. Eine hypothyroide Stoffwechselleage führt zu einer veränderten neuronalen Migration mit entsprechend gestörter Neokortikogenese [6].

Trijodthyronin (T3) ist ein essenzieller Proliferations- und Differenzierungsfaktor für die oligodendrozytäre Zellreihe [7], was bei Mangel zu Myelinisierungsstörungen führt [8], umgekehrt aber durch SDH-Gabe zumindest tierexperimentell rückgängig gemacht werden kann [9]. Ebenso wird bei ungenügender SDH-Versorgung die Synaptogenese und hippokampale synaptische Aktivität gestört [10].

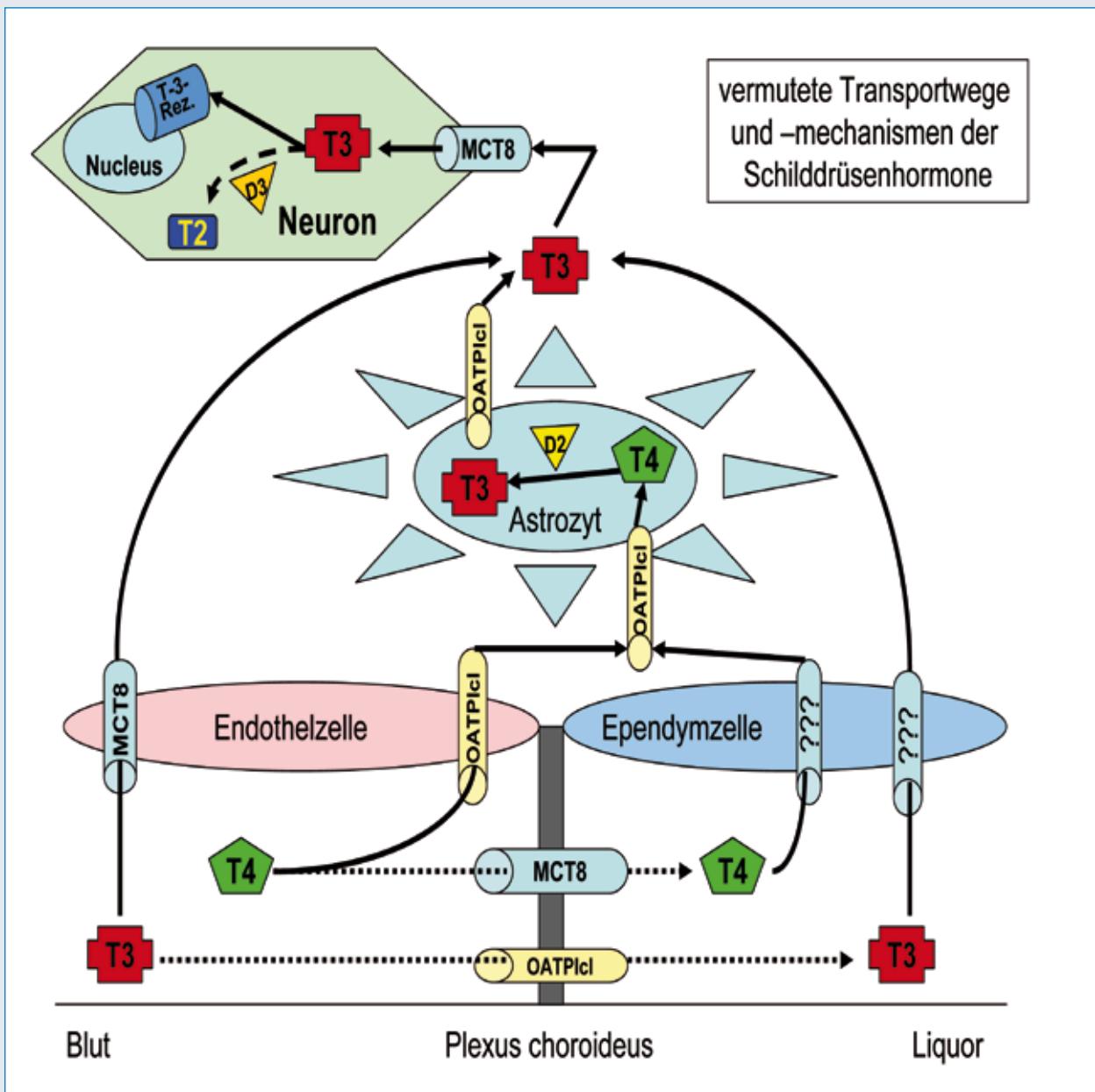
Neuropsychiatrische Erkrankungen, vor allem affektive, und SD-Erkrankungen können eng miteinander interagieren [11]. Insgesamt wird jedoch die SDH-Wirkung(sweise) im Gehirn trotz grosser Fortschritte immer noch erst unvollständig verstanden [12, 13].

## Schilddrüse und Epilepsie

### Allgemeines

Während epileptischer Anfälle kommt es zu einer vermutlich unspezifischen kurzfristig erhöhten Freisetzung von Neuropeptiden und hypophysären Stimulationshormonen, also auch von TRH und TSH, wobei der Effekt dieser Freisetzung auf die Anfälle nicht ganz geklärt ist, aber vor allem bei TRH tierexperimentell in gewissen Modellen ein antikonvulsiver Effekt vermutet wird [14,15].

Während eine Hypothyreose meist ohne Effekt auf den Verlauf einer Epilepsie bzw. die Anfälle bleibt, so scheint eine hyperthyreote Stoffwechselleage die Krampfschwelle zu senken und bei Epileptikern die Anfälle zu vermehren sowie bei Nicht-Epileptikern zu akuten symptomatischen Anfällen zu führen. Allerdings konnte tierexperimentell kein direkt die Hirnerregbar-



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Schilddrüsen-Hormonpassage im Gehirn. Normalerweise werden T4 (grün) und T3 (rot) aus dem Blut von Endothelzellen (rosa) der Blut-Hirn-Schranke aufgenommen oder aber gelangen durch die Blut-Liquor-Schranke der Plexus choroidei via ventrikuläre Ependymzellen (hellblau) ins Gehirn. Nach Aufnahme von T4 in Astrozyten (grau) wird dieses dort durch die Dejodinase-2 (D2; gelb) in T3 umgewandelt. Danach verlässt T3 die Astrozyten, wird in Nervenzellen (hellgrün) aufgenommen und besetzt dort entweder den nukleären Schilddrüsenhormone-Rezeptor (violett) oder wird durch die Dejodinase-3 (orange) in T2 (dunkelblau) inaktiviert. Abkürzungen: MCT8: Monocarboxy-Transporter-8; OATPcl: Natrium-unabhängiges organisches anionisches Transporter-Polypeptid Icl.

keit steigernder Effekt von T3 beobachtet werden [16].

Ein seltenes und immer noch sehr schlecht verstandenes Krankheitsbild stellt die meist mit epileptischen Anfällen einhergehende „Steroid-Responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmuner Thyroiditis“ (SREAT) dar, welche auch als „Hashimoto-Enzephalopathie“ bezeichnet wird. Nicht zu vergessen sind im Rahmen von Schilddrüse und Epilepsie die Effekte von Antiepileptika (AED) auf die Schilddrüse(nhormone).

### Hyperthyreose und Epilepsie

Ab Mitte 50er Jahre wurde in seltenen Fällen erhebliche konvulsive epileptische Aktivität unter Hyperthyreose beobachtet [17-22], wobei die meisten epileptischen Anfälle im Rahmen einer Thyrotoxikose bei Patienten ohne bekannte Epilepsie auftraten. Umgekehrt wurde beschrieben, dass eine hyperthyreote Stoffwechselleage bei bekannter Epilepsie, insbesondere bei

der juvenil myoklonischen, die Krampfschwelle senken kann [23], gelegentlich auch nur schon im Zusammenhang mit einer überschüssenden L-Thyroxin-Substitution [24-26], selbst bei dabei resultierender lediglich subklinischer Konstellation [27]. Bei hyperthyreoten Patienten wurden Veränderungen im EEG im Sinne einer schnelleren Grundaktivität mit parazentraler beta-Vermehrung sowie einer abnormalen Reaktivität („sharp waves“ und „slow wave patterns“) auf Fotostimulation hin festgestellt und als unspezifische zerebrale Übererregbarkeit gedeutet [28]. Bei fortgeschrittenen Hyperthyreose kann sich eine schwere Enzephalopathie mit offenem Status epilepticus, initial oft ausgesprochen hartnäckig konvulsiv, später nicht-konvulsiv („subtle“) manifestieren [29], wie das in **Abbildung 2** zusammengefasste klinische Beispiel illustriert.

## Hypothyreose und Epilepsie

Üblicherweise führen hypothyreote Stoffwechselstörungen nicht zu einer Vermehrung von epileptischen Anfällen bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder zu akut symptomatischen Anfällen bei Nicht-Epileptikern. Interessanterweise wurde beobachtet, dass Kinder mit einer kongenitalen Hypothyreose unter adäquater L-Thyroxin-Substitution signifikant weniger Fieberkrämpfe erleiden [30]. Klinisch manifeste Hypothyreosen sind oft neurologisch assoziiert mit einer lethargischen Enzephalopathie bis hin zum Myxödem-Koma als Maximalvariante.

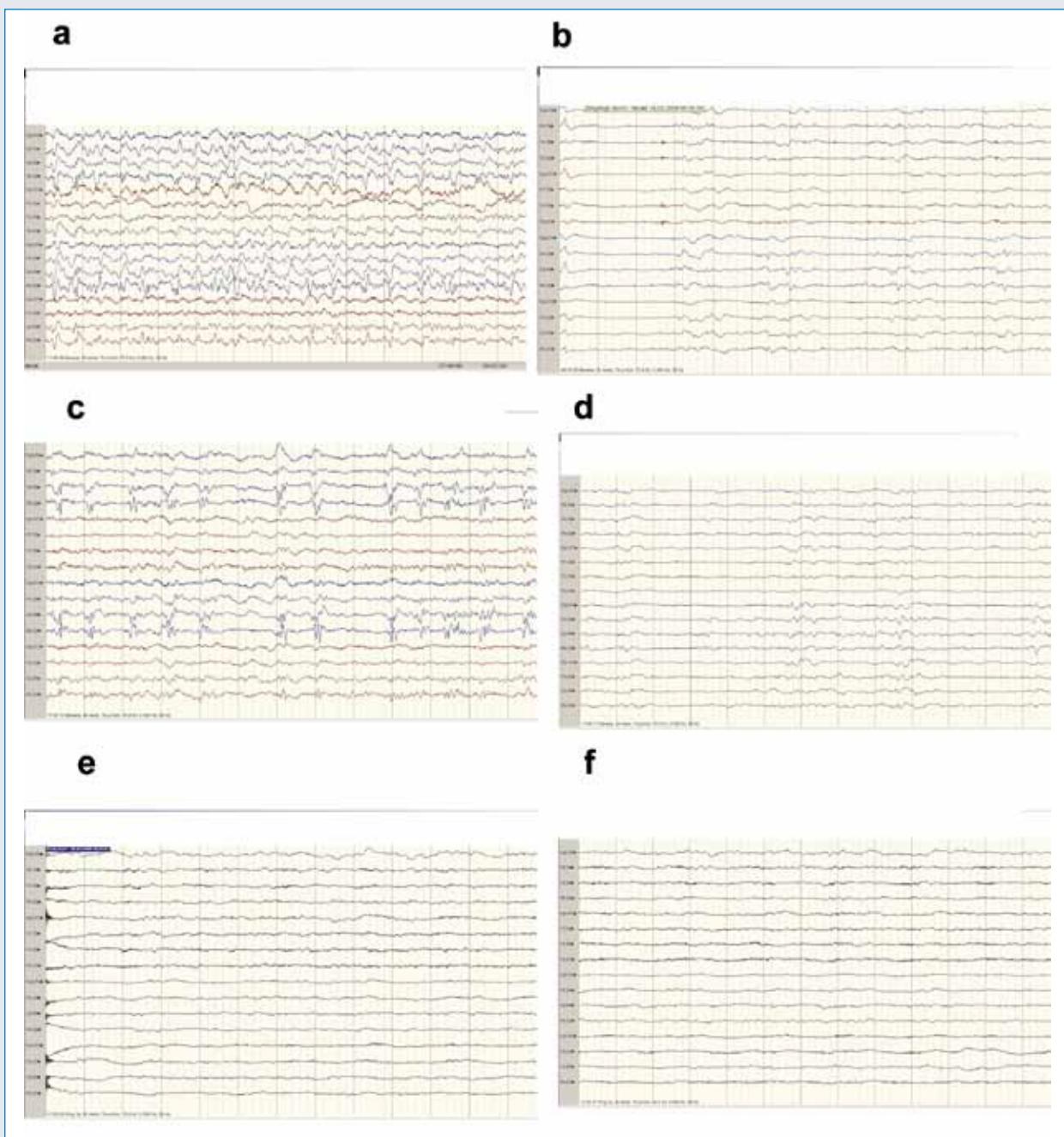
Die Hypothyreose ist eine der häufigsten endokrinologischen Störungen überhaupt und meist autoimmun-vermittelt im Sinne der 1912 erstmals beschriebenen Hashimoto-Thyroiditis (HT) (Zusammenfassung bei [31]). Diese Erkrankung ist bei Frauen sieben Mal häufiger als bei Männern und tritt doppelt häufiger bei Kaukasiern auf. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter nach einem ersten Gipfel um 55 Jahre ab 65 Jahren fast exponentiell zu und erreicht bis zu 1500/100'000 im Alter zwischen 70-75 Jahren [32]. Pathologische SD-Antikörper(AK)-Titer sind bei bis zu einem Drittel der über 70-jährigen Frauen beschrieben [33]. Die SD-AK sind bei der HT vor allem gegen die mikrosomale SD-Peroxidase (anti-TPO-AK) und etwas weniger häufig gegen das Träger- und Transportprotein Thyroglobulin (anti-TG-AK) gerichtet. Sie rufen eine Entzündungsreaktion hervor, die zur Zerstörung der SD-Follikel und damit zur Hypothyreose führt. Trotz der hohen Prävalenz der HT entwickeln Patienten aber nur extrem selten eine Enzephalopathie (etwas über 200 beschriebene Fälle in der Literatur; geschätzte Prävalenz 2/100'000[34]).

## Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Schilddrüsen-Autoantikörpern (SREAT) („Hashimoto-Enzephalitis“)

Im Jahr 1966 veröffentlichte Lord Brain im Lancet einen detaillierten Bericht einer Frau mittleren Alters mit einer Hashimoto-Thyroiditis und einer außergewöhnlichen rezidivierenden Enzephalopathie, gekennzeichnet vor allem durch Schlaganfall-ähnliche fokale neurologische Ausfälle, psychotische Wesensveränderung und schwere Bewusstseinsbeeinträchtigungen bis hin zum Koma, welche teils innert Tagen bis Wochen spontan oder unter Steroidtherapie und Antikoagulation regredient waren. Ein klarer Zusammenhang des Krankheitsverlaufes mit den SDH-Werten konnte nicht beobachtet werden [35].

In der Folge erschienen Fallberichte sowie zwei grössere Fallserien 1991 und 1996 von Shaw et al. bzw. Kothbauer-Margreiter et al. [36, 37]. 2003 fassten Chong und Mitarbeiter die bis damals publizierten 85 Fälle zusammen [38] und zur gleichen Zeit präsentierte Chaudhuri und Behan 18 Patienten mit Hashimoto-Enzephalopathie (HE) und schlugen aufgrund von klinischen und paraklinischen Überlegungen den Begriff der „rekurrenden akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis“ („recurrent ADEM“) vor [39]. Die aetiopathogenetische und klinische Rätselhaftigkeit des Krankheitsbildes („syndrom or myth“[38]) führte im gleichen Jahr dazu, dass bei der Veröffentlichung einer Fallserie von 17 Patienten aus der Mayo-Clinic der Begriff der „Steroid-responsiven Enzephalopathie assoziiert mit autoimmuner Thyroiditis“ („SREAT“) vorgeschlagen und verwendet wurde [40]. Nicht genug damit: 2006 kreierten Chong und Rowland in einem Editorial zu einer Fallserie von 20 Patienten aus den Mayokliniken den Begriff „nicht-vaskulitische autoimmune Meningoenzephalitis“ („NAIM“) [41, 42]. Im besagten Artikel forderten die Autoren erstmals konzise diagnostische Kriterien für die HE, die in der Folge auch vom Schreibenden aufgrund des am wenigsten irreführenden Namens als SREAT bezeichnet werden wird (**Tabelle 1**). Die Einhaltung dieser strengen Kriterien (vor allem der Ausschluss der anderen Auto-AK, aber auch dasjenige der Bildgebung) dürfte dazu führen, dass a) einige der früheren Fälle heute vermutlich nicht mehr als SREAT bezeichnet werden können und b) in Zukunft eine vermutlich homogener Patienten-Kohorte entsteht [43].

Das Altersspektrum umfasst Menschen im Alter zwischen 9-86 Jahren (Median: 46 Jahre). Klinisch hat eine Enzephalopathie vorzuliegen, wobei 90-100 % Verhaltensveränderungen und ca. 80 % der Patienten Sprach- und Gedächtnisschwierigkeiten aufweisen. Epileptische Anfälle treten in 70-90 % der Fälle auf, ein Status epilepticus in 10-20 % [40]. Kopfschmerzen, zum Teil auch migräniform, sind in 80-90 % vorhanden. Psychotische Episoden wurden in 30-40 % beobachtet; gleich häufig waren generalisierte oder mutlifokale



**Abbildung 2:** EEG-Kurven im Verlauf von 22 Tagen bei 81-jähriger Patientin mit Exazerbation eines bekannten M. Basedow nach Unterbruch der thyrostatichen Medikation und konsekutiv florider schwerster Hyperthyreose, thyrotoxischer Krise, später Koma und Status epilepticus. Initial konvulsiver Status, Hypertonie, Tachykardie mit Benzodiazepinen, Beta-Blocker und höchstdosiertem Valproat (am ersten Tag 9000 mg; Spiegel darunter 652 µMol (392-697)). Übergang in Koma. Dejodinase-D3-Hemmung durch Verabreichung des früher verwendeten Röntgenkontrastmittels Iopansäure, welches alle Dejodinasen hemmt. Erstes EEG (Tag 1; fT4 unmessbar hoch (>1000)) zeigt eine praktisch kontinuierliche epileptische Aktivität rechts hemisphärisch über den temporo-(okzipitalen) Abschnitten betont, weniger ausgeprägt auch links mit Sharp Waves und (Poly-)Spike-Aktivität, sowie rechtshemisphärisch triphasischen Wellen (a). Knapp 24 h später (Tag 2; fT4 132 (12-27) unter täglich 12 mg Lorazepam, 3000 mg Valproat, 3000 mg Levetiracetam), Burst-Suppression-Aktivität mit triphasischen Wellen und rechts parazentral ganz vereinzelten epileptiformen Entladungen (b). Zwei Tage später (Tag 4; fT4 27 unter täglich 8 mg Lorazepam, 3000 mg Valproat, 3000 mg Levetiracetam, 400 mg Topiramat) erneutes Auftreten von pseudoperiodischen (Poly-)Spike-Wave-Komplexen im rechten hinteren Quadranten mit zum Teil kontralateralen minimalen Hemimyoklonien (c). Wegen Anstieg des Ammoniaks und persistierender fokaler Armkloni links wurde am Tag 5 von Valproat auf Phenytoin gewechselt (unter Beibehaltung der restlichen Medikation). Am Tag 8 (fT4 23) flache Burst-Suppression-Kurve mit noch gelegentlichen epileptiformen Entladungen rechts (d). Unter Monitoring Ausschleichen der Benzodiazepine; danach unter Phenytoin, Levetiracetam und Topiramat am Tag 12 (fT4 13) areagible Kurve mit schwerer Allgemeinveränderung und triphasischen Wellen als Zeichen der Enzephalopathie (Ammoniak 60 µMol (9-34)) (e). Wegen Hyperammonämie Ausschleichen von Topiramat. Am Tag 22 (fT4 14; Ammoniak 25) nach Ausschleichen aller Antiepileptika blieb die Patientin klinisch komatos, aber selbst atmend und das EEG areagibel mit einer mäßig bis schweren Allgemeinveränderung (f). Sie verstarb kurz danach an Herz-Kreislaufversagen.

**Tabelle 1:** Diagnostische Kriterien für die Steroid-reponsive Enzephalopathie assoziiert mit autoimmuner Thyroïditis (SREAT) gemäss Castillo et al. [Castillo.2006]

1. Enzephalopathie gekennzeichnet durch kognitive Beeinträchtigung, neuropsychiatrische Symptome, Myoklonien, partielle oder generalisierte tonisch-klonische epileptische Anfälle und fokale neurologische Defizite
2. Vorhandensein von anti-TPO-AK und allenfalls anti-TG-AK und/oder anti-TSH-Rezeptor-stimulierende AK (anti-TRAK-AK)
3. Euthyroide, subklinische oder milde bis mässige klinische Hypothyreose (mit entsprechenden TSH-Werten)
4. Kein Nachweis einer infektiösen, toxischen, neoplastischen oder (anderen als Schilddrüsen-assoziierten) metabolischen Erkrankung
5. Kein Nachweis von spezifischen anti-neuronalen Antikörpern, welche mit bekannten autoimmunen Enzephalitiden im Zusammenhang stehen:
  - anti-Hu-AK
  - anti-Yo-AK
  - anti-Ri-AK
  - anti-Ma-AK
  - anti-Tr-AK
  - anti-CV2/CRMP-AK
  - anti GAD-AK
  - anti-NMDA-AK
  - anti-LGI-1-/ anti-Caspr-AK (früher anti-VGKC-AK)
  - anti-AMPA-AK
  - anti-GABAB1-AK
  - anti-NMO-/Aquaporin-4-AK
6. Keine für eine andere bekannte ZNS-Erkrankung typischen kernspintomographischen Veränderungen
7. Vollständige oder fast vollständige Remission unter Steroidtherapie

Abkürzungen: AK: Antikörper; AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; Caspr: Contactin-associated protein; CRMP: Collapsin-responsive membrane protein; GABAB1:  $\gamma$ -amino-Buttersäure-Rezeptor-Typ B1; GAD: Glutamat-Decarboxylase; LGI: Leucin-rich glioma-inactivated; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; NMO: neuromyelitis optica; TG: Thyroglobulin; TPO: Thyroidea-Peroxidase; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon; VGKC: voltage-gated potassium channel;

Die Bezeichnungen „Hu“, „Yo“, „Ri“, „Ma“ und „Tr“ haben keine spezifische Bedeutung, sondern sind die ersten beiden Buchstaben der Patienten, bei denen erstmals der AK entdeckt worden war.

Myoklonien oder aber ein Tremor. In ca. einem Drittel der Patienten treten Schlaganfall-ähnliche fokale neurologische Defizite auf [35, 44, 45]. Seltener Manifestationen umfassen primär depressive Symptome [46] oder eine langsam progressive zerebelläre Ataxie [47], wobei andernorts in diesem Zusammenhang über ein Binden der TPO-AK an zerebelläre Astrozyten berichtet wurde [48]. Sogar eine Triggerung einer SREAT nach Radio-Jod-Therapie im Rahmen eines M. Basedow wurde beobachtet [49]. Assoziationen mit einer fulminanten Myokarditis [50] oder Trisomie-21 [51] sind ebenfalls beschrieben. Ausgezeichnete Übersichtsarbeiten fin-

den sich bei [34] und [52].

Das EEG ist bei der SREAT in 90-99 % verändert, wobei kein absolut einheitliches Muster ausgemacht werden kann. Meist liegt eine mässige bis schwere Allgemeinveränderung vor, welche den Schweregrad der zugrunde liegenden Enzephalopathie widerspiegelt. Zusätzlich können auch triphasische Wellen als deren Abbild vorliegen. Epileptische Entladungen, fokal (zum Beispiel mit mesiotemporalem Anfallsursprung [53]) oder generalisiert bis hin zu Anfällen und einem Status epilepticus (SE) (zum Beispiel als Epilepsia partialis continua [54], partiell-komplexer SE [55], rekurrierender SE

[56]) können beobachtet werden. Als Zeichen der allgemeinen Hyperexzitabilität können auch fotomyogene und -paroxysmale Reaktionen auftreten [40]. Das EEG korreliert im Allgemeinen gut mit der Klinik und normalisiert sich oft unter Steroiden innerhalb weniger Wochen bis Monate [40, 57]. Die direkte Ursache der EEG-Veränderungen ist unklar, aber am ehesten multifaktoriell bedingt. Insgesamt dürften vor allem Entzündungsmediatoren (Cytokine wie Interleukin- $\beta$ 1, TNF $\alpha$ , etc.) im Rahmen der Autoimmunerkrankung eine wichtige Rolle bei der Iktogenese haben [58].

Der Nachweis von anti-TPO-AK ist bei der Diagnosestellung einer SREAT obligatorisch, anti-TG-AK sind in 80-90 % ebenfalls vorhanden, weit seltener (10-20 %) auch stimulierende AK gegen den TSH-Rezeptor (anti-TRAK-AK). Insgesamt darf dabei aber nicht vergessen werden, dass TPO-AK in beträchtlichem Masse (bei 14 % der Männer, bzw. 27 % der Frauen) der euthyroiden Normalbevölkerung vorhanden sind [59]. Die Korrelation der AK-Titer-Höhe und auch deren Verlauf gehen oft nicht parallel mit der Schwere und dem Verlauf der Erkrankung [40]. Die Rolle der SD-AK bei der Aetiopathogenese der SREAT ist ungeklärt; einerseits ist eine direkte immunvermittelte Schädigung des Hirngewebes denkbar, andererseits können die AK nur ein unbeteiligtes Begleitphänomen oder einen Marker für das Vorhandensein anderer, bisher nicht identifizierter, direkt pathogener Auto-AK darstellen [52]. Die SDH-Stoffwechselleage bei der SREAT ist in der Mehrheit der Fälle (60-80 %) eu- oder subklinisch hypothyreot. Klinisch manifeste Hypothyreosen sind nur in etwa 20 % aller Fälle dokumentiert [34, 38, 52].

Der Liquor kann ausnahmsweise normal ausfallen. Meist ist aber eine deutliche Proteinerhöhung zwischen 1-4 g/l und oft (20-80 %) eine milde (lymphozytäre) Plesozytose zwischen 10-100 Zellen vorhanden. In weniger als 50 % der Patienten finden sich oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung. Letztere und die Proteinerhöhung persistieren oft, während sich die Zellzahl rascher normalisiert. Selten sind die anti-SD-auto-AK auch im Liquor bestimmt worden; eine Studie fand eine autochthone AK-Produktion in allen 6 Patienten mit SREAT, jedoch nicht in 21 Kontrollpersonen [60]; über den direkten pathogenetischen Einfluss dieser Liquor-anti-SD-AK kann nur spekuliert werden.

Während die Bildgebung in der CT-Aera meist negativ war, sind in den MRI-Befunden heute bei gut 50 % der Aufnahmen meist subkortikale oder juxtakortikale Hyperintensitäten, vor allem in den FLAIR-Sequenzen ersichtlich; erstaunlicherweise fehlt oft eine KM-Aufnahme dieser Läsionen. Lokalpositorisch können mehrheitlich supratentorielle Veränderungen beobachtet werden; dennoch sind auch infratentorielle und sogar spinale Läsionen beschrieben worden. Diese Veränderungen sind mehrheitlich reversibel; Residuen sind aber möglich [61, 62]. MR- oder konventionell angioradiographisch konnte gelegentlich, vor allem bei akuten fokalen Ausfällen, eine Gefässstenosierung bis zu einem

Verschluss nachgewiesen werden [44]. SPECT-Untersuchungen zeigen meist eine vollkommen reversible, gelegentlich punktförmige (vaskulitische? [63]) Hypoperfusion [64, 65], welche im Gegensatz dazu bei isolierter Hypothyreose nicht beobachtet werden kann [66].

Gelegentlich führt die rasche Entwicklung schwerster Symptome oder gar der Tod (zum Beispiel auch bei fatalem SE) zu einer Hirnbiopsie oder Autopsie, wobei 4 unterschiedliche Pathologien festgestellt werden konnten: Gliose [67], Demyelinisierung [62], venöse Vaskulitis [67, 68] und spongiforme Veränderungen [69, 70]. Dabei ist grundsätzlich am ehesten von einer zugrunde liegenden venösen Vaskulitis auszugehen, während die Demyelinisierung und Gliose wohl eher Folgen und Zeichen einer ungenügenden Regeneration der akut gesetzten Schädigung widerspiegeln. Die perivenuläre lymphozytäre Entzündung stellt wegen ihrer Ähnlichkeit zu den Vorgängen bei einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) ein Hauptargument von Chaudhuri und Behan dar, die SREAT als „rekurrentes“ ADEM (an sich ein paradoxer Begriff, da das ADEM per definitionem monophasisch ist) zu betrachten [39]. Dierätselhaften spongiformen Veränderungen gleichen stark einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) und aufgrund der Dokumentation kann eine solche auch nicht ausgeschlossen werden; da diese Fälle meist Steroid-resistant waren, vermuten Castillo et al. zurecht, dass dort keine SREAT, sondern eher eine zufällige Assoziation einer häufig vorkommenden HT mit der sehr seltenen CJD vorlag [42].

Die Behandlung der SREAT besteht essenziell in der sofortigen Gabe von hochdosierten Steroiden, worauf die Patienten in der Regel fulminant (innert weniger Tage) klinisch ansprechen und von einem Koma richtig gehend „auferstehen“ können. Diese eindrückliche Therapieantwort hat nicht nur zur inhaltlich korrekten Bezeichnung der Erkrankung als SREAT geführt, sondern ist auch ein eigentliches Diagnose-Kriterium geworden [42] (siehe auch **Tabelle 1**). Üblicherweise wird bei akuter Enzephalopathie, epileptischen Anfällen/Status epilepticus oder Schlaganfall-ähnlichen Symptomen sofort hochdosiert 500-1000 mg Methylprednisolon während 3-7 Tagen verabreicht, und danach werden die Steroide peroral innerhalb eines halben bis maximal ganzen Jahres ausgeschlichen. Eine über Steroide hinausgehende immunmodulierende Therapie ist in der Regel nicht notwendig; in akuten schweren Fällen und bei hartnäckigem Rezidivieren kann die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, einer Serie Plasmapheresen oder gar der Einsatz von Cyclophosphamid oder Rituximab erwogen werden, wobei über die Verwendung der beiden letzteren Medikamente bisher noch kein Bericht erschienen ist. Empirisch wurden auch Azathioprin, ganz selten Methotrexat zur Steroid-Ersparnis eingesetzt [71, 72]. Bei einer Hypothyreose sollte L-Thyroxin substituiert werden, ebenso müssen wiederkehrende epileptische Anfälle und insbesondere ein Status epilepticus entsprechend

unverzüglich und resolut antiepileptisch behandelt werden. Nach Abklingen der Krankheitsaktivität kann die antiepileptische Therapie ebenfalls ausgeschlichen werden. Der Wert einer Plättchenaggregationshemmung oder gar einer oralen Antikoagulation ist umstritten und höchstens bei nachgewiesener Grossgefäß-Stenose-/Verschluss zu erwägen. Ein allgemeiner Therapie-Algorithmus zur Behandlung der SREAT findet sich zum Beispiel in den DGN-Leitlinien von 2008 [73] oder bei [71].

In der Mehrheit der Fälle verläuft die SREAT akut beginnend; ein primär schleichernder („enzephalopathischer“) Beginn ist seltener. In ca. einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle rezidiviert die Erkrankung schon beim Auschleichen bzw. nach dem Absetzen der Steroide. In diesem Falle können diese erneut mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Mehr als 3-4 Rezidive in einem Patienten sind eine grosse Ausnahme [34, 38, 39, 42, 52].

Eine illustrative Patientengeschichte ist in **Abbildung 3** zusammengefasst.

## Wirkungen einer antiepileptischen Therapie auf Schilddrüsenhormone

### Antiepileptika

Bereits 1961 stellte Oppenheimer fest [74], dass das gebundene Serum-Jodid in Patienten unter Phenytoin-(PHT-)Therapie abnahm, und seither wurden viele Studien mit zum Teil konkordanten, zum Teil widersprüchlichen Resultaten zum Einfluss einer AED-Therapie veröffentlicht. Allgemein wurde eine Tendenz von Carbamazepin (CBZ) und PHT, weniger ausgeprägt von Phenobarbital (PB) festgestellt, T4 und T3 zu erniedrigen. Dabei führen diese Veränderungen jedoch nicht zum erwarteten Anstieg des TSH, so dass labormässig die Patienten nur subklinisch hypothyreot waren. Umgekehrt erhöhte Valproat (VPA) oft die TSH-Spiegel, ohne dass es zu einer signifikanten Veränderung der peripheren SDH-Werte kam, die Patienten also ebenfalls subklinisch hypothyreot waren (zusammengefasst bei [75]). Dieser Effekt konnte sowohl bei Kindern [76], als auch bei Erwachsenen nachgewiesen werden [77]; ebenso traten diese Veränderungen schon nach kurzer Zeit, aber auch unter lang andauernder Therapie auf [76, 78, 79]. Die Arbeit von Surks und DeFesi zeigte auf, wie die seltsame Konstellation von erniedrigtem T3 und T4 mit jedoch normalem TSH zustande kommt: So-wohl CBZ als auch PHT verdrängen T3 und T4 aus der Bindung an Thyroglobulin, was den Spiegel an freiem T3 (fT3) und T4 (fT4) erhöht; da gleichzeitig durch die hepatische Enzyminduktion die Clearance der SDH erhöht wird, ist letztlich wieder ein ungefähr normaler Spiegel an fT3 und fT4 im Serum vorhanden, und somit erfolgt auch kein Anstieg des TSH. So weisen die Auto-

ren auf die Wichtigkeit hin, den SDH-Status unter CBZ und PHT anhand des TSH zu beurteilen, und betonen ebenso, dass bei jeglicher SDH-Bestimmung auf das Bestimmungsverfahren und dessen Validierung zu achten ist [80, 81]. Umgekehrt scheint bei VPA der assozierte Anstieg des TSH auf einem zentralen Mechanismus, nämlich der GABAergen Wirkung von VPA zu beruhen, welche die Somatostatin-Freisetzung, die sonst die Sekretion von TSH reduziert, verringert [82]. Nur selten wurde bisher über eine klinisch manifeste Hypothyreose berichtet [83].

Andere Autoren weisen darauf hin, dass von den enzyminduzierenden AED vor allem das CBZ markante Veränderungen des Lipidprofils (erhöhtes LDL-Cholesterin und besonders ausgeprägt erniedrigtes HDL-Cholesterin) hervorruft, was bei allenfalls gleichzeitig vorhandener Hypothyreose zu einer weiteren ungünstigen Verschiebung des Lipidprofils mit verbundenem erhöhtem Risiko für Atherosklerose und letztlich vaskulären Ereignissen führen kann [77].

Ein umfassender Review 2005 [75] ergab, dass CBZ, PHT und PB zu eindeutigen Veränderungen der SDH-Lage führen, oft aber ohne begleitenden TSH-Anstieg aus oben bereits erwähntem Grund. Für VPA konnte kein eindeutiger Effekt festgestellt werden, was sich später in einer anderen Arbeit bestätigte [79]; bei anderen AED (Felbamat, Pregabalin und Zonisamid) fehlten Daten; bei Topiramat und Gabapentin müssten weiterführende Studien durchgeführt werden. Bei Oxcarbazepin (OXC) war allenfalls mindestens ein Trend zu Veränderungen feststellbar – wie später auch bei Kindern beobachtet werden konnte [78]; immerhin zeigte sich aber in einer anderen Arbeit, dass ein Wechsel von CBZ zu OXC die SD-Funktionsveränderungen weitgehend revertierte [84]. Bei Lamotrigin, Levetiracetam, Tiagabin und Vigabatrin konnten keine Veränderungen der SDH-Spiegel nachgewiesen werden [75].

Eine neuere Studie belegte bei Männern und Frauen die Reversibilität der SDH-Spiegel-Veränderungen nach Absetzen der Therapie. Zusätzlich ergab sich, dass bei beiden Geschlechtern CBZ zu einer Abnahme von fT4 führte, während ein Anstieg des fT3 unter VPA nur bei Frauen auftrat [85]. Insgesamt lässt sich somit eine Veränderung der SDH-Spiegel nur unter CBZ, PHT und PB nachweisen, wobei das begleitende normale TSH auf keine ausgeprägte Hypothyreose hinweist, genauso wie der geringe Anstieg des TSH unter VPA zwar definitionsgemäss einer subklinischen Hypothyreose entspricht, aber offensichtlich kaum je klinische Relevanz erlangt. Bei sehr spärlicher Datenlage scheinen neuere AED wie Lamotrigin und Levetiracetam bezüglich Einfluss auf die Schilddrüsenfunktionen bis anhin unbedenklich zu sein [75, 86].

Abbildung 3

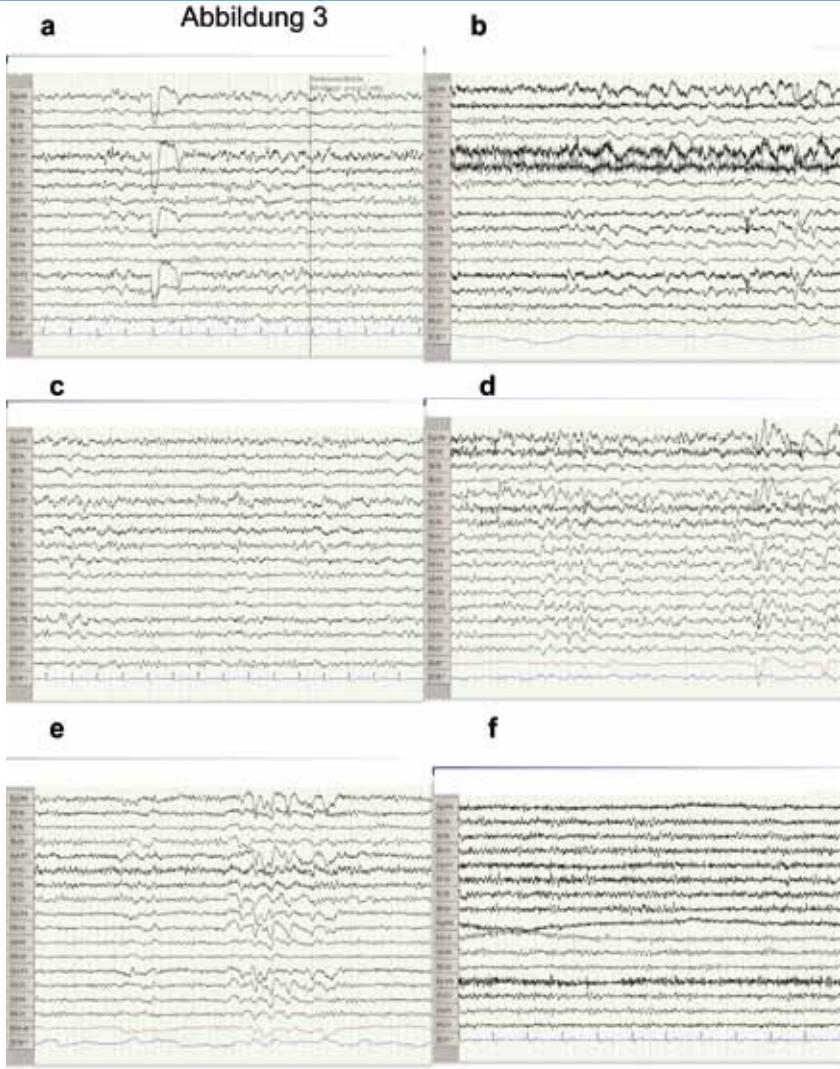


Abbildung 3: 63-jährige Patientin mit 4 Monate zuvor diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie. Nach 2. Induktionschemotherapiezyklus Episode mit Wortfindungsstörungen über ca. 2 Tage; als ARA-C-Nebenwirkung im Rahmen der Chemotherapie beurteilt. Weitere 8 Wochen seit 5 Tagen immer wieder starrer Blick, Wortfindungsstörungen, zunehmende Desorientierung, am Vortag vorübergehende Armparese rechts. Medikamentöse Prophylaxen mit Valaciclovir, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Fluconazol, Pantoprazol. Zuweisung bei Stroke-Verdacht. Klinisch bei Eintritt sensomotorische, inkomplette Aphasie ohne rechtsseitige Hemiparese; Patientin partiell desorientiert. Im MRT keine Hinweise auf Tumor, Infektion, Entzündung, Blutung oder Ischämie, Sinusvenenthrombose. Im EEG Herd links mit rhythmisierender delta-Aktivität sowie gelegentlichen epilepsietypischen Potenzialen (a). In der LP 0,7 Zellen, 784 mg/l Gesamtprotein. Beurteilung: Globale Aphasie, möglicherweise postiktal bei unklarer Grundpathologie DD: Vasculitis, GvHD, metabolisch-toxisch, medikamentös. Beginn mit Levetiracetam 2 x 250 mg. in den Folgetagen: Zunahme der Aphasie und Desorientierung; mehrfaches Verlaufen und nachts Sturz aus dem Bett, jedoch keine klaren Paresen. Steigerung Levetiracetam auf 2 x 500 mg. Im EEG weiterhin ausgedehnter Herd linkshemisphärisch sowie brüsk Hypovigilanzseinbrüche mit auch angedeuteten triphasischen Wellen, jedoch kaum mehr epileptischer Aktivität (b). Beurteilung: enzephalopathisches Zustandsbild unklarer Aetologie. Meningoësis leucaemica? LP inkl. FACS: unauffällig, HSV, EBV, HHV-6, Cryptokokken, Cysticercose, Toxoplasmose, Bartonella etc. alle neg. In der Knochenmarkpunktion: komplette Remission. Patientin wird komatös, uriniert und stuhlt ins Bett. Nächtliches neurologisches Notfall-Konsil, Aktenstudium; auf Zeile 88 der ausgedehnten Diagnoseliste: „7. subklinische Hypothyreose bei Autoimmun-Thyreoiditis (TSH 6.28 U/l; fT4 und T3 normal; TPO-AK: 287 IU/ml (< 100); TG-AK: 1451 IU/ml (< 100))“. Bei hochgradigem Verdacht auf Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyreoiditis (SREAT) unverzügliche Gabe von 500 mg Methylprednisolon i/v tgl. über 5 Tage. Rasche Aufklärung der Patientin und EEG-Verbesserung (c). Patientin kann nach 9 Tagen nach Hause entlassen werden. Da die Nachkontrolle der Schilddrüsen-Werte normal ausfällt, wird im Austrittsbericht die Diagnose verworfen. Steroide und Levetiracetam werden über 3 Monate ausgeschlichen. 6 Monate später wird Patientin völlig desorientiert, aphasisch, apraktisch am Freitagabend auf Notfall gebracht. Erstbeurteilung: „völlig unklares Krankheitsbild“. In Notfall CT, MRI, Doppler, LP: kein pathologischer Befund. Im EEG: erneut Herd linkshemisphärisch mit Ausbreitung nach rechts, Rhythmisierungstendenz der delta-Aktivität, epilepsietypischen Potenzialen und angedeuteten triphasischen Wellen (d, e). Beurteilung: Rezidiv der SREAT; labormässig: TPO-AK: 540, TG-AK: 320. Sofortige hochdosierte Methylprednisolongabe und orales Ausschleichen. Patientin kann nach einer Woche wieder nach Hause. EEG 3 Wochen später weitgehende Normalisierung des Befundes (f).

## Epilepsiechirurgie/ Stimulationsverfahren

Obwohl seit Jahrzehnten durchgeführt, fehlen bis anhin Untersuchungen, die den Einfluss epilepsiechirurgischer Eingriffe, insbesondere am mesialen Temporallappen mit seinen Verbindungen über das limbische System zu den autonomen und vegetativen Zentren, auf die zentrale SDH-Produktion und -Freisetzung abgeklärt hätten. Aktuell stehen ebenfalls Daten zu einem allfälligen Einfluss von Stimulationsverfahren wie Vagus-Nerv-Stimulator und insbesondere der tiefen Hirnstimulation aus, wo zumindest theoretisch ein Einfluss auf die zentrale (über die hypothalamisch-hypophysäre Achse) SDH-Steuerung und -Sekretion vermutet werden könnte.

## Schlussfolgerungen

Zusammenfassend spielen die Schilddrüsenhormone und ihre zentralen Steuerhormone eine wichtige Rolle in der Entstehung und Funktions-Aufrechterhaltung des zentralen Nervensystems. Dementsprechend führen Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Spiegel zu neurologischen Veränderungen, die auch epileptische Anfälle umfassen. Dabei treten solche vor allem bei hyperthyreoter Stoffwechselbelastung auf, während eine Hypothyreose eher zu einem „stillen“ Koma, aber kaum je zu Anfällen führt. In ganz seltenen Fällen ist eine autoimmune Thyroiditis von einer schweren Enzephalopathie mit fast immer EEG-Veränderungen und epileptischen Anfällen und oft Schlaganfall-ähnlichen, psychiatrischen und hyperkinetischen Symptomen begleitet. Diese auch „Hashimoto-Enzephalopathie“ genannte Erkrankung spricht außerordentlich rasch und gut auf hochdosierte Steroide an, weshalb sie heute eher „Steroid-responsive Enzephalopathie“ assoziiert mit Autoimmun-Thyroiditis“ (SREAT) genannt wird, zumal die exakte Pathophysiologie der Krankheit und die Rolle der Schilddrüsen-Auto-AK sowie der Schilddrüsenhormone weitgehend unklar geblieben ist. Nicht zuletzt muss erwähnt werden, dass vor allem die enzyminduzierenden Antiepileptika die Schilddrüsenhormon-Spiegel reversibel beeinflussen können.

## Referenzen

1. Heuer H. The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 265-276
2. Galton VA, Schneider MJ, Clark AS et al. Life without thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion: studies in mice avoid of the 5'-deiodinases. *Endocrinology* 2009; 150: 2957-2964
3. Kester MHA, Martinez de Mena R, Obregon MJ et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of idiothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3117-3128
4. Nunez J, Celi FS, Ng L et al. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 287: 1-12
5. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784-794
6. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortogenesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037-4047
7. Harsan LA, Steibel J, Zaremba S et al. Recovery from chronic demyelination by thyroid hormone therapy: myelinogenesis induction and assessment by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2008; 28: 14189-14201
8. Franco PG, Silvestroff L, Soto EF et al. Thyroid hormones promote differentiation of oligodendrocyte progenitor cells and improve remyelination after cuprizone-induced demyelination. *Exp Neurol* 2008; 212: 458-467
9. Calzà L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *J Mol Endocrinol* 2010; 44: 13-23
10. Schweizer U, Weitzel JM, Schomburg L. Think globally: act locally. New insights into local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 289: 1-9
11. Gilbert ME, Sui L. Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency. *Brain Res* 2006; 1069: 10-22
12. Bauer M, Goetz T, Glenn T et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1101-1114
13. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315: 19-26
14. Nie Y, Schoepp DD, Klaunig JE et al. Thyrotropin-releasing hormone (porcirelin) inhibits potassium-stimulated glutamate and aspartate release from hippocampal slices in vitro. *Brain Res* 2005; 1054: 45-54
15. Kubek MJ, Domb AJ, Veronesi MC. Attenuation of kindled seizures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 259-271
16. Tauboll E, Lindström S, Stokke KT, Gjerstad L. Triiodothyronine and brain excitability. *Epilepsia* 1990; 31: 713-717
17. Skanse B, Nyman E. Thyrotoxicosis as a cause of cerebral dysrhythmia and convulsive seizures. *Acta Neuroendocrinol* 1956; 22: 246-263
18. Chapman E, Maloof F. Bizarre clinical manifestations of hyperthyroidism. *New Engl J Med* 1956; 254: 1-5
19. Wohl M, Shuman C. Atypical syndromes in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1957; 46: 857-867
20. Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1980; 21: 91-96
21. Li Voon Chong JSW, Lecky BRF, Macfarlane IA. Recurrent encephalopathy and generalized seizures associated with relapses of thyrotoxicosis. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 621-622
22. Maeda T, Izumi T. Generalized convulsions with diffuse spike and wave bursts emerging with Graves' disease. *Neuropediatrics* 2006; 37: 305-307
23. Su YH, Izumi T, Kitsu M, Fukuyama Y. Seizure threshold in juvenile myoclonic epilepsy with Graves' disease. *Epilepsia* 1993; 34: 488-492
24. Sundram MBM, Hill A, Lowry N. Thyroxine-induced petit mal status epilepticus. *Neurology* 1985; 35: 1792-1793
25. Obeid T, Awada A, Al Rajeh S et al. Thyroxine exacerbates absence seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 605-606
26. Aydin A, Cemeroğlu AP, Baklan B. Thyroxine-induced hypermotor sei-

- zures. *Seizure* 2004; 13: 61-65
27. Rüegg S. Subclinical hyperthyroidism provoking seizure recurrence in idiopathic generalised epilepsy of the generalised tonic-clonic seizures (on awakening)-type. *Schweiz Arch Neurol Psychiatrie* 2009; 159: 455
  28. Leubischer HJ, Herrmann F, Hamsbsch K et al. EEG changes in untreated hyperthyroidism and under the conditions of thyreostatic treatment. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 92: 85-90
  29. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 307-318
  30. Asami T, Sasagawa F, Kyo S et al. Incidence of febrile convulsions in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1998; 87: 623-626
  31. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl J Med* 1996; 335: 99-107
  32. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68
  33. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339: 1506-1508
  34. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799-811
  35. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 288: 512-514
  36. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK et al. Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-233
  37. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-593
  38. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy – syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-171
  39. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; 10: 1945-1953
  40. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BR, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32-37
  41. Chong JY, Rowland LP. What's in NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Arch Neurol* 2006; 63: 175-176
  42. Castillo P, Woodruff B, Caselli R et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197-202
  43. Crino PB, Vincent A. Systemic and neurological autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl); in press
  44. Becker H, Hofmann M, von Einsiedel H et al. [Circumscribed vasculitis with posterior infarct in Hashimoto encephalopathy.] (German). *Nervenarzt* 2002; 73: 376-379
  45. Bonnemann E, Prumbaum M, Stippich C et al. Hashimoto encephalopathy: rare cause of stroke in young patient. *Neurologist* 2009; 15: 342-344
  46. Hommet C, Mondon K, Huc M et al. Atypical neuropsychiatric symptoms revealing Hashimoto's encephalopathy. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1144-1146
  47. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 196-197
  48. Blanchin S, Coffin C, Viader F et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* 2007; 192: 13-20
  49. Dinhé M, Schuier FJ, Schuier M et al. Hashimoto encephalopathy following Iodine 131 (131I)radiotherapy of Graves disease. *Arch Neurol* 2008; 282-283
  50. Podberezin M, Meriggioli MN, Locante A et al. Hashimoto encephalopathy with fulminant myocarditis. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 720-722
  51. Brodtman A. Hashimoto encephalopathy and Down syndrome. *Arch Neurol* 2009; 66: 663-666
  52. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 254-265
  53. Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001; 10: 438-441
  54. Aydin-Özdemir Z, Tütün E, Baykan B et al. Autoimmune thyroid encephalopathy presenting with epilepsia partialis continua. *Clin EEG Neurosci* 2006; 37: 204-209
  55. Tsai MH, Lee LH, Chen SD et al. Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Seizure* 2007; 16: 713-716
  56. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 328-330
  57. Hartmann M, Schaner B, Schehlmann K et al. [Hashimoto encephalopathy: steroid-sensitive encephalopathy in Hashimoto thyroiditis.] (German). *Nervenarzt* 2000; 71: 489-494
  58. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31-40
  59. Zöphel K, Sailer B, Wunderlich G et al. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals. *Clin Lab* 2003; 49: 591-600
  60. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 712-714
  61. Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A et al. Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol* 2002; 249: 1063-1065
  62. Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggeri P et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* 2005; 228: 3-5
  63. Zettini G, Asenbaum S, Fueger BJ et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 637-643
  64. Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49: 623-626
  65. Kalita J, Misra UK, Rathore C et al. Hashimoto's encephalopathy: clinical, SPECT and neurophysiological data. *QJM* 2003; 96: 455-457
  66. Piga M, Serra A, Deiana L et al. Brain perfusion abnormalities in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1639-1644
  67. Duffey P, Yee S, Reid IN et al. Hashimoto's encephalopathy: post mortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1124-1126
  68. Paulus W, Nolte KW. Neuropathology of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1009
  69. Seipelt M, Zerr I, Nau R et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1997; 66: 172-176
70. Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N et al. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 601-602
71. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 14-20
72. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J et al. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 2010; 288: 194-196
73. Bien CG, Rüegg S, Schmutzhard E et al. Chronische Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems. In: Diner HC, Putzki N (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2008: 388-389
74. Oppenheimer JH, Fisher LV, Nelson KM, Jailer JW. Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 2: 252-262
75. Strolin Benedetti MS, Whomsley R, Baltes E et al. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 863-872
76. Eirís-Puñal J, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S et al. Long-term treatment of children with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999; 40: 1761-1766
77. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR et al. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 66: 173-183
78. Cansu A, Serdaroglu A, Camduran O et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006; 47: 1855-1859
79. Verrotti A, Laus M, Scardapane A et al. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 81-86
80. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1998; 275: 1495-1498
81. Simko J, Horácek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317-321
82. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 793-800
83. Simko J, Horácek J, Waberzinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia* 2004; 45: 292-293
84. Isojärvi JT, Airaksinen KEJ, Mustonen JN et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbazepine. *Epilepsia* 1995; 36: 810-816
85. Lossius MI, Tauboll E, Mowinckel P et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 64-68
86. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res* 2010; 89: 89-95

**Korrespondenzadresse:**

**PD Dr. med. Stephan Rüegg**

**Abteilung für klinische Neurophysiologie**

**Neurologische Klinik**

**Universitätsspital Basel**

**Petersgraben 4**

**CH 4031 Basel**

**Tel. 0041 61 265 41 66**

**Fax 0041 61 265 56 38**

**sruuegg@uhbs.ch**

**Christian Meier und Marius E. Kraenzlin,**  
**Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus,**  
**Universitätsspital Basel**

### Zusammenfassung

In den letzten Jahren mehrt sich die Evidenz, dass eine Epilepsie und ihre Behandlung die Knochenmineralisation und den Kalziummetabolismus negativ beeinflussen können. In vielen Studien wurden eine signifikante Reduktion der Knochenmineraldichte und ein erhöhtes Frakturrisiko für Patienten nachgewiesen, die mit enzyminduzierenden Antiepileptika (Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) behandelt wurden. Man nimmt an, dass CYP450-induzierende Antiepileptika die für den Vitamin D-Stoffwechsel zuständigen Enzyme hochregulieren, was eine Umwandlung von 25(OH) VitaminD in inaktive Metaboliten zur Folge hat und in einer verminderten Kalziumresorption mit konsekutivem sekundärem Hyperparathyroidismus resultiert. Daten zu den knochenspezifischen Wirkungen neuerer Antiepileptika liegen kaum vor; allerdings wurden für Oxcarbazepin, Gabapentin und – in präklinischen Studien – für Levetiracetam über Veränderungen des Knochenmetabolismus berichtet. Für alle Patienten wird die prophylaktische Gabe adäquater Mengen von Kalzium und Vitamin D empfohlen. Für Patienten mit lang andauernder Antiepileptika-Exposition ist im Rahmen der Osteoporosebasisabklärung die Durchführung einer Knochendichte-Messung zu empfehlen (besonders bei mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten Patienten und bei Vorliegen weiterer klinischer Osteoporose-Risikofaktoren). Eine medikamentöse Behandlung (zum Beispiel Bisphosphonate) ist für die Behandlung von Patienten mit hohem Frakturrisiko reserviert; spezifische Interventionsstudien bei Patienten mit Epilepsie liegen nicht vor.

**Epileptologie 2011; 28: 42 – 50**

**Schlüsselwörter:** Osteoporose, Epilepsie, Antiepileptika, Frakturen, metabolische Knochenerkrankung

### Epilepsy, Antiepileptic Drugs and Osteoporosis

In recent years there has been increasing evidence suggesting that epilepsy and its treatment can have an adverse effect on bone mineralization and calcium metabolism. Many studies have shown a significant reduction in bone mineral density (BMD) and an increased fracture risk in patients treated with enzymeinducing antiepileptics (phenobarbital, carbamazepine, pheny-

toin). It is assumed that CYP450-inducing antiepileptics upregulate the enzymes which are responsible for vitamin D metabolism, with the effect of converting 25(OH) vitamin D into inactive metabolites, resulting in reduced calcium absorption with consecutive secondary hyperparathyroidism. Data on bone-specific effects of newer antiepileptic drugs (AEDs) is limited; nevertheless, alterations of bone metabolism have been reported for oxcarbazepine, gabapentin and – in preclinical studies – for levetiracetam. Prophylactic administration of adequate amounts of calcium and vitamin D is recommended for all patients. For patients with long-term antiepileptic exposure, bone density measurement is recommended as part of osteoporosis assessment (especially for patients treated with enzyme-inducing AEDs and where there is increased fracture risk). Drug therapy (e.g. bisphosphonates) is reserved for the treatment of patients who have a high risk of fracture; there are no specific intervention studies available in patients with epilepsy.

**Key words:** Osteoporosis, epilepsy, antiepileptics, fracture, metabolic bone disease

### Epilepsie, antiépileptiques et ostéoporose

Les indices d'une éventuelle influence négative de l'épilepsie et de son traitement sur la minéralisation osseuse et le métabolisme calcique se multiplient depuis quelques années. De nombreuses études ont permis de retracer une diminution significative de la densité minérale osseuse et un risque accru réel de fractures chez les patients traités aux antiépileptiques réducteurs d'enzymes (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne). On suppose que les antiépileptiques inducteurs de CYP450 règlent à la hausse les enzymes responsables du métabolisme vitaminique D, ce qui a pour conséquence la transformation de 25-OH vitamine D en métabolites inactifs et résulte dans une diminution de la résorption de calcium et une hyperparathyroïdie secondaire consécutive. Il n'existe pratiquement pas de données fiables concernant l'action spécifique des antiépileptiques plus récents sur les os ; cependant, des modifications osseuses ont été associées à l'oxcarbazépine, la gabapentine et – dans des études précliniques – au lévétiracétame. L'administration prophylactique de quantités adéquates de calcium et de vitamine D est recommandée pour tous les patients.

Chez les patients sous traitement prolongé aux antiépileptiques, il est recommandé de procéder à une mesure de la densité osseuse dans le cadre des mesures de dépistage de base d'une ostéoporose (surtout chez les patients traités aux anti-épileptiques induiteurs d'enzymes et présentant d'autres facteurs de risque cliniques d'une ostéoporose). Un traitement médicamenteux (bisphosphonates) sera réservé aux patients avec un risque élevé de fractures ; il n'existe pas d'études d'intervention spécifiques sur les patients épileptiques.

**Mots clés :** ostéoporose, épilepsie, antiépileptiques, fractures, maladies osseuses métaboliques

## Einleitung

Die Krankheit Epilepsie zählt zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen; in Industrieländern sind schätzungsweise zwischen 5 und 10 von 1000 Einwohnern von einer Epilepsie betroffen [1]. Eine Epilepsie tritt vorwiegend bei Kindern und älteren Menschen auf [2], ihre Folgen reichen über das Auftreten von epileptischen Anfällen hinaus. In der Vergangenheit haben metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit der Langzeiteinnahme von Antiepileptika wenig Aufmerksamkeit erfahren. Eine dieser Veränderungen wirkt sich auf den Knochenstoffwechsel mit Verminderung der Knochendichte (BMD, „bone mineral density“) und erhöhtem Frakturrisiko aus. Dies ist besonders für Menschen mit Epilepsie ungünstig, da sie ohnehin schon aufgrund anderer Arzneimittelnebenwirkungen (zum Beispiel Ataxie), gleichzeitig bestehender neurologischer Defizite (zum Beispiel Zerebralparese) und anfallsbedingter Stürze eine erhöhte Frakturgefährdung aufweisen [3].

Osteoporose-bedingte Frakturen werden häufig bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern beobachtet. Wie andere Industriestaaten ist die Schweiz ein Land mit hoher Osteoporoseprävalenz; die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens eine Osteoporose-bedingte Fraktur zu erleiden („Lebenszeitrisiko“) beträgt in der Schweiz im Alter von 50 Jahren für den Mann 20 % und für die Frau 51 % [4]. Die Abschätzung des Osteoporoserisikos ohne bereits eingetretene Fraktur ist schwierig. Heute wird eine „Case-Finding“ Strategie, die auf Erfassung von Personen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko ausgerichtet ist, empfohlen [5, 6]. Das Frakturrisiko ist dabei nicht alleinig von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, die unabhängig der Knochendichte zum Frakturrisiko beitragen (zum Beispiel Alter, vorbestehende Frakturen, familiäre Belastung, Life-style-Faktoren wie Nikotinkonsum und extraossäre Risiken wie Sturzneigung). In der Abklärung sekundärer Osteoporoseursachen spielt die Medikamentenanamnese eine wichtige Rolle. Glukokortikoide, Aromatasehemmer, oder Antiandrogene werden häufig mit Osteoporose

assoziiert. Im Gegensatz dazu sind die potenziell knochenabbauenden Wirkungen von Antiepileptika weniger bekannt. Dies veranschaulicht eine Erhebung unter 624 Neurologen: nur 28 % von ihnen war bekannt, dass Antiepileptika mit einer reduzierten Knochenmasse assoziiert sind und lediglich 9 % der pädiatrisch orientierten sowie 7 % der Erwachsenen behandelnden Neurologen verabreichten ihren Epilepsiepatienten prophylaktisch Kalzium und Vitamin D-Supplemente [7].

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll den Zusammenhang zwischen Epilepsie und Frakturrisiko darstellen, fasst die Wirkungen von Antiepileptika auf den Knochenstoffwechsel zusammen und schliesst mit praktischen Empfehlungen für die Betreuung von Patienten mit Epilepsie.

## Epilepsie und Frakturrisiko

Menschen mit Epilepsie haben ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2- bis 6-mal höheres Frakturrisiko [8-10], wobei vorwiegend Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen gehäuft auftreten [11-13]. Frakturen sind nicht ausschliesslich die Folge von Anfällen; es wird geschätzt, dass ca. 35 % der Frakturen direkt anfallsbedingt sind, dies sowohl bei selbständig lebenden als auch bei institutionalisierten Personen [10]. Darüber hinaus werden Frakturen mit der antiepileptischen Behandlung in Zusammenhang gebracht. Beachtenswert ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: mit der kumulativen Dauer der Antiepileptika-Exposition steigt das Frakturrisiko signifikant an [14]. Beispielsweise hat eine dänische pharmakoepidemiologische Studie gezeigt, dass die Einnahme von Antiepileptika mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist. Das Risiko war grösser bei denjenigen Patienten, die enzyminduzierende Präparate einnahmen als bei denjenigen, die mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt waren. In dieser Arbeit war das Frakturrisiko unter Antiepileptika mässig erhöht: die Odds Ratio (OR) für Carbamazepin (CBZ) betrug 1,18, für Phenobarbital (PB) 1,79, für Oxcarbazepin (OXC) 1,14, für Valproat (VPA) 1,15 und für Clonazepam (CLN) 1,27. Im Gegensatz dazu war in dieser Studie das Frakturrisiko für Lamotrigin (LTG), Primidon (PRM), Tiagabine (TGB), Ethosuximid (ESM), Topiramat (TPM) und Vigabatrin (VGB) nicht signifikant erhöht [15]. Diese unerwünschte Wirkung enzyminduzierender Antiepileptika wurde in einigen anderen [16], aber nicht allen [14] Studien bestätigt.

Die meisten Studien, welche den Einfluss von Antiepileptika auf das Osteoporoserisiko untersucht haben weisen methodische Schwächen (zum Beispiel kleine Populationen, Bias bei der Wahl der Versuchspersonen, Mangel an adäquaten Kontrolldaten und Nichtberücksichtigung von Störfaktoren) auf, was die Studieninterpretation erschwert [17]. Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass sich das Frakturrisiko bei Epilepsiepatienten zwar nicht eindeutig präzisieren lässt,

dass es aber zweifellos erhöht ist. Sowohl die Epilepsie selbst als auch die knochenabbauende Wirkung von Antiepileptika tragen unabhängig zum erhöhten Frakturrisiko bei.

## Epilepsie und niedrige Knochenmasse

Die Knochenmasse in einem bestimmten Alter wird bestimmt durch den Knochenmassenaufbau während der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter sowie dem Ausmass des anschliessenden Knochenmassenverlustes. Die Knochenmineraldichte wird densitometrisch mittels DXA („dual energy X-ray absorptiometry“) bestimmt, nach der WHO-Definition unterscheidet man je nach Schweregrad eine Osteopenie (T-score -1 bis -2,5 SD) von einer Osteoporose (T-score <-2,5 SD). Der Begriff primäre Osteoporose umfasst den Knochenmassenverlust in der Postmenopause sowie eine verminderte Knochenmasse bei älteren Männern und Frauen. Eine sekundäre Osteoporose tritt in Verbindung mit Erkrankungen oder Arzneimittelwirkungen auf, die einen Knochenmassenverlust zur Folge haben.

Von Antiepileptika-assoziiertem Knochenmassenverlust sind Patienten beider Geschlechter und jeden Alters betroffen. Ein erhöhter Knochenumsatz während der kritischen Periode des Knochenwachstums und der Knochenmineralisation in der Kindheit und Adoleszenz kann zu einer erniedrigten maximalen Knochenmasse („peak bone mass“) im frühen Erwachsenenalter führen. Andererseits können Antiepileptika den altersbedingten Knochenmassenverlust unterstützen [18]. In einer italienischen Studie an 96 Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (mit oder ohne Zerebralparese und/oder mentaler Retardierung) wurde bei 58 % (n=56) der Patienten densitometrisch eine verminderte Knochen-dichte beobachtet, wobei in 75 % eine Osteopenie und in 25 % eine Osteoporose vorlag [18]. In verschiedenen Studien wurde bei Erwachsenen eine erniedrigte Knochendichte an verschiedenen Körperregionen inklusive Schenkelhals und Lendenwirbelsäule gemessen [19]. Es handelt sich allerdings zumeist um Querschnittsstudien ohne Kontrollpopulationn, was ihre Interpretierbarkeit einschränkt.

Eine longitudinale Studie wies darauf hin, dass die Verwendung von Antiepileptika bei über 65-jährigen Frauen mit Epilepsie zu einem akzelerierten Knochenabbau am proximalen Femur führt. Die Autoren folgerten, dass der Knochenmassenverlust, sofern er unvermindert anhalten würde, ausreichen würde, um im Verlauf von 5 Jahren das Risiko einer Hüftfraktur um 29 % zu erhöhen. Einer Schätzung zufolge besteht bei der PHT-Behandlung das Risiko, dass die Knochendichte jährlich um 1,8 % abnimmt [20].

In ihrer Metaanalyse beurteilen Vestergaard et al. die Auswirkungen einer Epilepsie auf das Frakturrisiko und die Veränderungen der Knochenmasse bei Patienten mit Epilepsie. Die Knochenmineraldichte war

an der Wirbelsäule und Hüfte signifikant niedriger. Die beobachtete Zunahme des relativen Frakturrisikos war jedoch höher (RR 2,18; 95 % CI: 1,94-2,45) als nach den BMD-Werten zu erwarten gewesen wäre (RR, 1,2–1,3) [10]. Nach der Korrektur für verschiedene Co-Variablen, inklusive Einnahme von Antiepileptika, sank das relative Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden auf 1,57 (95 % CI: 1,30-1,90) ab [15]. Dies könnte darauf hinweisen, dass Antiepileptika zwar zur Abnahme der Knochen-dichte beitragen, aber ein höheres Frakturrisiko nicht im vollen Umfang erklären. Daher dürften auch andere Faktoren wie Stürze bzw. epileptische Anfälle zum erhöhten Frakturrisiko beitragen. Wie bereits erwähnt, sind ungefähr 35 % der Frakturen nachweislich Episoden von Anfällen zuzuordnen [10]. Dieser Sachverhalt wird gestützt durch die Beobachtung, dass der Anfallstypus das Frakturrisiko beeinflusst: Patienten mit tonisch-klonischen Anfällen erleiden häufiger Frakturen als Patienten mit anderen Anfallsarten [21].

Die Dauer der Antiepileptikabehandlung ist mit der Häufigkeit von Arzneimittel-induziertem Knochenmas-senverlust assoziiert [22]. Von den Patienten, die lange Zeit Antiepileptika verwenden, ist ein verminderter Mineralgehalt in 20 bis 65 % der Betroffenen festzustellen [23, 24].

Die Frage stellt sich, welche Antiepileptika einen Knochenmassenverlust begünstigen. Bereits in älteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass enzyminduzie-rende Antiepileptika mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind [25] und dass PHT der Wirkstoff mit dem grössten Potenzial zur Beeinflussung des Knochen- und Mineralstoffwechsels zu sein scheint [26]. Die Daten zu CBZ, ebenfalls einem Enzyminduktor und VPA, einem Enzyminhibitor, sind etwas widersprüchlich, in einigen Studien wurde festgestellt, dass beide Wirkstoffe mit dem Vorliegen einer Osteopenie assoziiert sind [27, 28]. Valproat und/oder LTG waren besonders bei kom-binierter Anwendung mit reduzierter Knochenbildung, niedriger BMD und Minderwuchs bei Kindern vergesell-schaftet [29].

Inwieweit neuere Antiepileptika den Knochenstoff-wechsel beeinträchtigen, ist noch ungeklärt. Wirk-stoffe, welche die Carboanhydrase inhibieren (TPM, Zonisamid [ZNS], Acetazolamid) können den Knochen-stoffwechsel ungünstig beeinflussen, indem sie eine metabolische Azidose bewirken [30]. Kürzlich publi-zierte tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass Levetiracetam (LEV) die Widerstandskraft des Knochens reduziert, ohne die Knochenmasse zu verändern [31]. Es sind sicherlich weitere Studien erforderlich, um die potenziellen Wirkungen neuerer Antiepileptika auf die Knochenqualität zu untersuchen.

## Auswirkungen der Antiepileptika auf den Stoffwechsel

Antiepileptika, die das Cytochrome-P450-Enzym induzieren, werden am häufigsten mit negativen Auswirkungen auf die Knochen in Verbindung gebracht. Man nimmt an, dass CYP450-induzierende Antiepileptika (zum Beispiel PB, PHT, CBZ, OXC), die für den Vitamin D-Stoffwechsel zuständigen Enzyme hochregulieren, was eine Umwandlung von 25(OH)VitaminD in inaktive Metaboliten zur Folge hat (**Abbildung 1**). Die daraus

züglich keine signifikanten Unterschiede fest.

In einer kontrollierten Längsschnittuntersuchung zur Beurteilung der Auswirkungen von Antiepileptika auf Knochendichte und -stoffwechsel verfolgten Pack et al. über ein Jahr Frauen, die eine Antiepileptika-Monotherapie mit PHT, CBZ, LTG oder VPA erhielten. Sie stellten bei den mit PHT behandelten Patientinnen einen signifikanten Knochenmassenverlust am Schenkelhals fest, welcher mit verminderter 25(OH)D-Spiegel und erhöhten Knochenumbauparametern korreliert war. Allerdings zeigten sich entgegen den Erwartungen

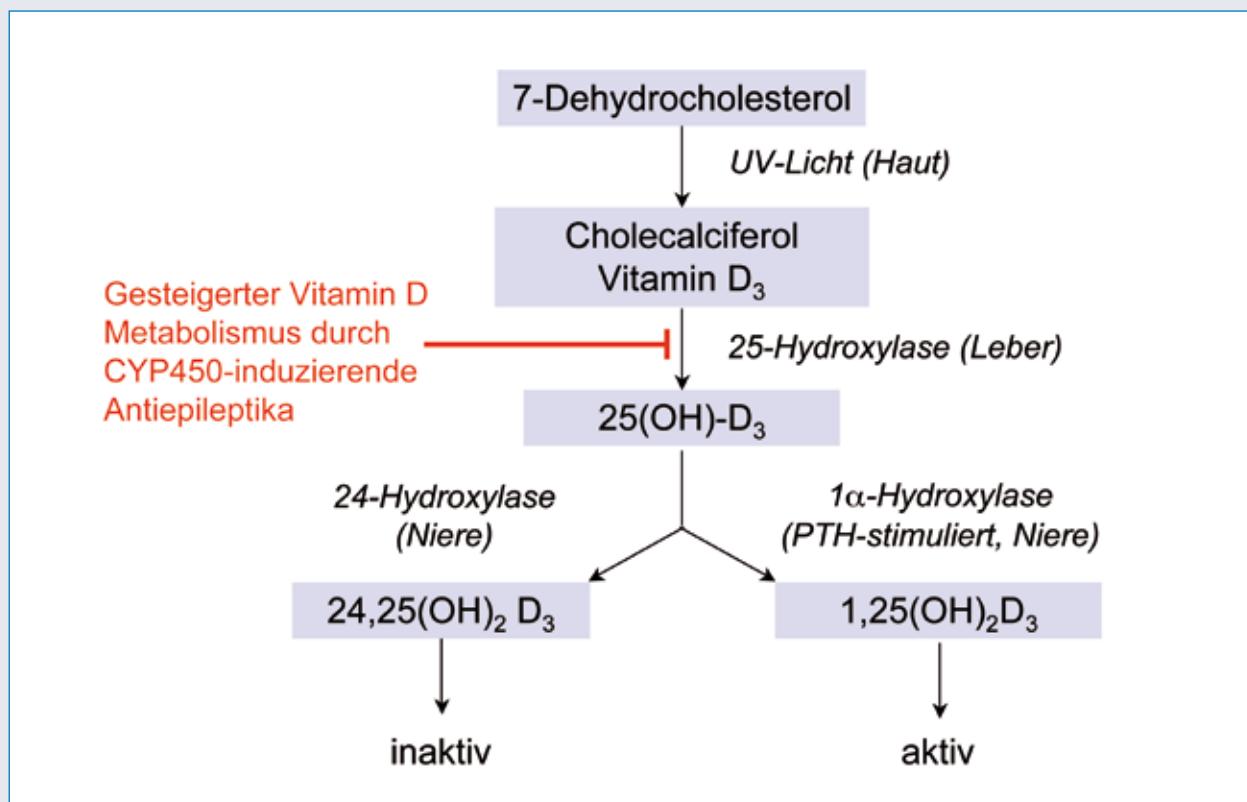


Abbildung 1: Vitamin D-Metabolismus

resultierende Senkung von 1,25-(OH)<sub>2</sub>VitaminD führt zu einer verminderten Kalziumresorption mit konsekutivem sekundären Hyperparathyroidismus, gesteigerter Knochenresorption und akzeleriertem Knochenmassenverlust (**Tabelle 1**) [32]. In der schwersten Form des Vitamin D-Mangels, der Osteomalazie, liegt eine ausgeprägte Mineralisationsstörung des Knochens vor [33] (**Abbildung 2**).

Mehrere Studien haben aufgezeigt, dass enzyminduzierende Antiepileptika mit reduzierten 25(OH)D-Spiegeln assoziiert sind [26, 34-38]. Diese Theorie wurde auch in einigen Querschnittsstudien bestätigt [25, 27, 39], in denen im Vergleich zu Kontrollpersonen von höheren Parathormonspiegeln bei mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten Patienten berichtet wurde. Andere Autoren dagegen [37] stellten diesbe-

weder bei den mit CBZ noch bei den mit LTG behandelten Patientinnen derartige Veränderungen. Diese Studie legt den Schluss nahe, dass sich die einzelnen enzyminduzierenden Antiepileptika unterschiedlich auf den Knochenstoffwechsel auswirken können [40].

Antiepileptika können auch ohne Vitamin D-Defizienz auf den Knochen ungünstig wirken. Valproat, welches keine CYP-450-Leberenzyme induziert, beeinträchtigt nachweislich die skeletale Integrität [29, 41, 42]. Als mögliche Mechanismen werden eine verminderte intestinale Kalziumabsorption (PHT), eine Parathormonresistenz (CBZ), eine Calcitonin-Defizienz (PHT, PRM), eine Störung des Vitamin K-Stoffwechsels (PHT) und eine direkte Medikamentenwirkung auf Knochenzellfunktionen (PHT, CBZ, VPA) vermutet [3]. Andere, indirekte Arzneimittelwirkungen, wie hormonelle

**Tabelle 1: Einfluss von Antiepileptika auf den Knochenmetabolismus (modifiziert nach [48])**

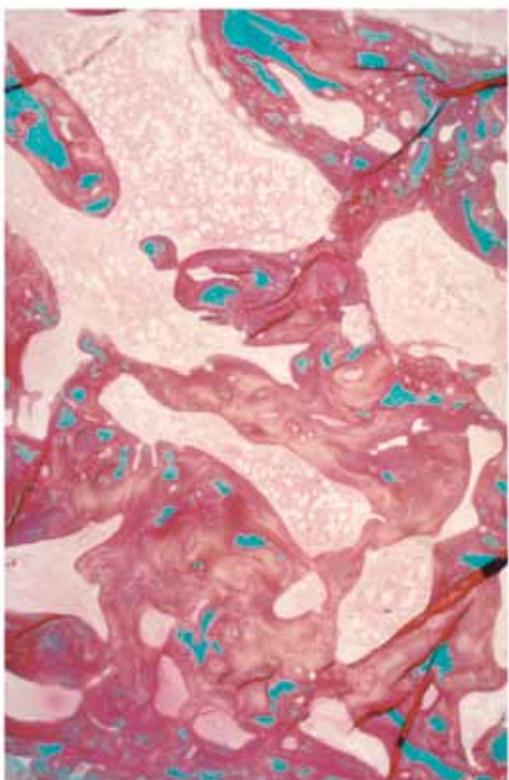
Medikament	BMD	25(OH)VD	Ca / P	PTH	Knochenumbaumarker
<b>Klassische Antiepileptika</b>					
<b>Benzodiazepine</b>	↓	↓	↔	↔	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
<b>Carbamazepin</b> (Tegretol®, Carsol®, Neurotop®)	↓	↓	↔	↑	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
<b>Phenytoin</b> (Phenytoin®)	↓	↓	↓	↑	↑bALP, ↑NTX
<b>Phenobarbital</b> (Luminal®, Phenobarbital®)	↓	↓	↔		↑bALP, ↑ICTP
<b>Valproinsäure</b> (Depakine®, Orfirl®, Convulex®),	↓	↔	↔	↔	↑ALP, ↑OC
<b>Neuere Antiepileptika</b>					
<b>Gabapentin</b> (Gabantin®, Neurontin®)	↓				
<b>Lamotrigin</b> (Lamictal®, Lamotrin-Mepha®, Lamotrigin-...®)	↔	↔	↔	?	
<b>Levetiracetam</b> (Keppra®)	↔	↔	↔		?
<b>Oxcarbazepin</b> (Trileptal®)	↓	↓	↔	↑	↑bALP
<b>Knochenformationsmarker:</b> ALP (alkalische Phosphatase), bALP (knochenspezifische alkalische Phosphatase), OC (Osteocalcin)					
<b>Knochenresorptionsmarker:</b> ICTP (C-terminales quervernetztes Typ-I Kollagen-Telopeptid), NTX (N-terminales quervernetztes Typ-I-Kollagen-Telopeptid)					

Veränderungen (zum Beispiel verminderte Testosteronspiegel infolge erhöhter SHBG-Spiegel durch PB, PHT, CBZ), Zunahme des Homocysteins oder eine Abnahme der IGF-I-Konzentrationen können ebenfalls den Knochenstoffwechsel ungünstig beeinflussen [40].

Zu neueren Antiepileptika liegen bisher kaum Daten vor. *Gabapentin* (GBP) wird nicht metabolisiert, und Leberenzyme werden von GBP weder induziert noch inhibiert. Bisher hat noch keine Studie die Beziehung zwischen dem Knochenmetabolismus und einer GBP-Monotherapie untersucht. Allerdings deuten mehrere

Studien an erwachsenen epileptischen Patienten, die mit verschiedenen AEDs, darunter GBP, behandelt wurden, darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit GBP zu Knochenmassenverlust an der Hüfte und Lendenwirbelsäule führen kann [11, 22]. Erst kürzlich haben Ensrud et al. in einer prospektiven Studie bestätigt, dass GBP bei älteren Männern einen Knochenmassenverlust am Schenkelhals auslösen kann [43].

Es gibt keine Daten über einen direkten Zusammenhang zwischen *Lamotrigin* (LTG) und Frakturen, aber einige Studien haben LTG hinsichtlich seiner Wirkung



**Abbildung 2: Mineralisationsstörung bei Osteomalazie (Osteoidose): Verminderter mineralisierter Knochen (grün), stark vermehrtes unmineralisiertes Osteoid (rot). Goldner-Färbung.**

auf die Knochendichte bei Kindern [29, 44] und prämenopausalen Frauen [45] untersucht. LTG induzierte allgemein keinen beschleunigten Knochenmassenverlust, wie dies bei Patienten der Fall ist, die mit anderen Antiepileptika behandelt werden.

Klinische Daten zur Wirkung von *Levetiracetam* (LEV) auf die Skelettintegrität sind limitiert. Eine präklinische Studie an Ratten fand eine verminderte Knochenstärke am Schenkelhals von Ratten, die mit niedrig dosiertem LEV behandelt wurden. Im Gegensatz dazu blieben Knochenmineralgehalt und Knochenmasse unverändert [31].

*Oxacarbazepin* (OXC), ein schwacher Leberenzyminduktor, scheint mit gesenkten 25(OH)D-Spiegeln assoziiert zu sein sowie mit erhöhten Knochenresorptionsmarkern, die zu einem erhöhten Knochenumsatz führen [36, 46, 47].

*Topiramat* (TPM) schliesslich scheint nicht mit Änderungen des Knochenmetabolismus assoziiert zu sein, aber es liegen nur wenige klinische Untersuchungen vor. Bei mit TPM behandelten Patienten kann sich eine leichte bis mittelschwere Stoffwechselazidose ausbilden, was zu Auftreten von Nierensteinen, Osteomalazie und/oder Osteoporose führen kann [48].

## Praktisches Vorgehen

Generell geht es im klinischen Alltag darum, Personen mit erhöhtem Frakturrisiko oder Osteoporose zu identifizieren, präventive Massnahmen einzuleiten und entsprechend ihrem individuellen Frakturrisiko einer therapeutischen Intervention zuzuführen. Wie einleitend erwähnt ist die Abschätzung des Osteoporoserisikos ohne bereits eingetretene Fraktur schwierig. Heute wird eine „Case-Finding“-Strategie, die auf Erfassung von Personen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko ausgerichtet ist, empfohlen [5, 49]. Eine Weiterabklärung mittels Densitometrie wird also erst bei erhöhter Frakturgefährdung empfohlen (**Tabelle 2**). Die Knochendichtemessung ist als kontinuierlicher Risikofaktor anzusehen, ohne dass sich daraus allein eine Interventionsgrenze und damit eine Therapieentscheidung ergibt. Dies wird auch dadurch illustriert, dass viele Personen eine Fraktur nach inadäquatem Trauma erleiden, ohne dass bereits die „Osteoporose-Schwelle“ (T-Score  $\leq -2,5$ ) erreicht ist. Auf der anderen Seite haben viele Personen mit deutlich osteoporotischen Mineralgehaltswerten keine Fraktur erlitten. Das Frakturrisiko ist also nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von Risikofaktoren, hauptsächlich Alter und Körpergewicht, aber und auch von Life-style-Faktoren und extraossären Risiken (Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Sehkraft). Einige der genannten Faktoren tragen unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko bei.

Evidenz-basierte Strategien zur Abklärung und Behandlung einer Osteoporose bei Patienten mit Epilepsie bzw. bei Antiepileptika-assozierter Osteopathie liegen nur beschränkt vor. Gemäss der DVO-Leitlinie 2009 wird das Vorliegen einer Epilepsie, bzw. eine antiepileptische Behandlung bei Frauen über 60 Jahren und Männern über 70 Jahren als relevanter Risikofaktor für Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen (10-Jahresfrakturrisiko über 20 %) gewertet und entsprechend eine Basisabklärung mittels Densitometrie empfohlen [50]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren (**Tabelle 2**).

Alle Patienten mit Epilepsie bzw. antiepileptischer Langzeitbehandlung (insbesondere Patienten unter enzyminduzierenden Antiepileptika und VPA) sollten auf ihr höheres Frakturrisiko und präventive Massnahmen hingewiesen werden. Allgemeine Empfehlungen (**Tabelle 3**) beinhalten genügende Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr, ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweisszufuhr, regelmässige körperliche Aktivität und Stärkung der neuromuskulären Funktion und Vermeidung von Risikofaktoren (Nikotinkonsum, übermässiger Alkoholkonsum). Eine Östrogensubstitution ist bei postmenopausalen Frauen unter spezieller Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu erwägen (Brustkrebsrisiko, kardiovaskuläres Risiko, Thromboserisiko).

Prinzipiell kommt eine zeitlich limitierte, präventive

**Tabelle 2:** Klinische Risikofaktoren, die in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind (modifiziert nach [50])

Frauen	<50 Jahre	50-60 Jahre	60-70 Jahre
Männer	<60 Jahre	60-70 Jahre	70-80 Jahre
Wirbelfraktur(en)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Orale Glukokortikoide >5,0 mg Prednisolonäquivalent > 3 Monate	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen		+ (D)	+ (A)
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr	**		+ (A)
Therapie mit Aromatasehemmern	**		+ (A)
Antiandrogene Therapie	**		+ (A)
Rheumatoide Arthritis	**		+ (A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+ (B)
Untergewicht (BMI <20)			+ (A)
Nikotinkonsum*			+ (A)
Multiple Stürze (mehr als 1x in letzten 12 Monaten)			+ (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+ (A-B)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte <0.3 mU/l			+ (B)

\*\* Einzelfallentscheidung

+ Indikation für diagnostische Intervention (DXA, evtl. zusätzliche Laboruntersuchungen) A, B, C, D: Evidenzgrade

Hormontherapie heute nur dann zum Einsatz, wenn gleichzeitig deutliche klimakterische Beschwerden vorliegen und diese einer hormonellen Behandlung bedürfen. Bereits eine Hormonersatzbehandlung in tiefer Dosierung scheint in der Verhinderung des postmenopausalen Knochensubstanzverlustes wirksam zu sein. Zu berücksichtigen bleibt, dass unter Umständen epileptische Anfälle unter einer Hormonersatztherapie agraviert werden können [51].

Spezieller Berücksichtigung bedarf der Einfluss von Antiepileptika auf den Vitamin D-Stoffwechsel. Während bei Patienten mit nicht-enzyminduzierenden An-

tiepileptika eine Vitamin D-Supplementation von 1000-1200 IU/d für den täglichen Bedarf genügen sollte, empfiehlt es sich bei Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Barbiturat, PHT oder CBZ eine höhere tägliche Vitamin D-Dosis (2000-4000 IU) zur prophylaktischen Gabe einzusetzen [52, 53]. Höhere Vitamin D-Dosen sind bei Osteomalazie erforderlich. Generell ist bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika die Bestimmung der 25(OH)VitaminD-Spiegel im Serum (vor Behandlung, anschliessend 6- bis 12-monatlich) zu empfehlen.

Eine medikamentöse Therapie ist indiziert bei er-

**Tabelle 3:** Massnahmen zur Osteoporoseprophylaxe

- **Genügende Kalziumzufuhr in der Nahrung, ev. Kalziumsupplementation (1000-1500 mg/Tag)**
- **Genügend Sonnenlichtexposition, ev. Vitamin D3-Supplementation**
  - Behandlung mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika: 1000-2000 IE/Tag
  - Behandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika: 2000-4000 UE/Tag
  - Bei Osteomalazie meist höhere Vitamin D-Dosen erforderlich
  - Jährliche Kontrollen der 25OHVitaminD-Spiegel empfohlen
- **Ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweisszufuhr**
- **Regelmässige körperliche Aktivität, Meiden von Immobilisation**
- **Reduktion des Sturzrisikos durch**
  - Krafttraining, Koordinationstraining, Geh- und Sturztraining
  - Überprüfung des häuslichen Milieus (Stolperfalle in der Wohnung)
  - Visuskorrektur
  - Überprüfung des Gebrauchs und der Indikation sedierender und orthostatisch wirkender Medikamente
  - Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen; übermässiger Alkoholkonsum; Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen)
- **Ev. Hormonersatzbehandlung unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses**

höhtem Frakturrisiko. Dies betrifft Patienten mit bereits erlittener Fraktur, insbesondere einer Wirbelfraktur oder Hüftfraktur, oder Patienten mit erhöhtem absolutem 10-Jahresfrakturrisiko [54]. Die Evaluation des individuellen Frakturrisikos kann mit dem „WHO Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX®, www.SVGO.ch) erfolgen [55-57]. In der Therapie einer Osteoporose werden primär antiresorptiv wirkende Präparate, insbesondere Bisphosphonate oder selektive Östrogenrezeptormodulatoren (Raloxifen) zum Einsatz kommen. Die Therapie sollte mindestens 3 bis 5 Jahre dauern, vor Beginn einer medikamentösen Intervention muss ein Vitamin D-Mangel bzw. eine Osteomalazie ausgeschlossen werden.

## Referenzen

1. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-170
2. Kotopoulos IA, van Merode T, Kessels FG et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402-1409
3. Petty SI, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007; 18: 129-142
4. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131-1140
5. SVGO. SVGO-Empfehlungen Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung. 2010
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428
7. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B et al. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1369-1374
8. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S36-40
9. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 601-605
10. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 277-286
11. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008; 43: 149-155
12. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-773
13. Souverein PC, Webb DJ, Petri H et al. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005; 46: 304-310
14. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1318-1324
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1330-1337
16. Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T et al. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. *Epilepsia* 2008; 49: 2092-2099
17. Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 561-571
18. Coppola G, Fortunato D, Auricchio G et al. Bone mineral density in children, adolescents, and young adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009;

- 50: 2140-2146
19. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S24-29
  20. Ensor KE, Walczak TS, Blackwell T et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051-2057
  21. Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY et al. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 768-772
  22. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781-786
  23. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342
  24. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 170-176
  25. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 631-637
  26. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005; 57: 252-257
  27. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 445-449
  28. Ecevit C, Aydogan A, Kavakli T. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 279-282
  29. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1141-1147
  30. Nakken KO, Rytter EM, Brockmeier F. [Benzodiazepines in the treatment of epilepsy]. (Norwegian) *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010; 130: 842-844
  31. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Tauboll E. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia* 2007; 48: 1850-1860
  32. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S3-15
  33. Kraenzlin M. Osteomalazie. *Schweiz Med Forum* 2003; 32: 754-763
  34. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P et al. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 77-80
  35. Lamberg-Allardt C, Wilska M, Saraste KL et al. Vitamin D status of ambulatory and nonambulatory mentally retarded children with and without carbamazepine treatment. *Ann Nutr Metab* 1990; 34: 216-220
  36. Mintzer S, Boppana P, Toguri J et al. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47: 510-515
  37. Verrotti A, Greco R, Latini G et al. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43: 1488-1492
  38. Pack AM, Morrell MJ, Randall A et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008; 70: 1586-1593
  39. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ et al. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1003-1009
  40. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 164-169
  41. Farhat G, Yamout B, Mikati MA et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-1353
  42. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127: 256-262
  43. Ensor KE, Walczak TS, Blackwell TL et al. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008; 71: 723-730
  44. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 250-254
  45. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008; 17: 181-186
  46. Babayigit A, Dirik E, Bober E et al. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 177-181
  47. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A et al. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 266-271
  48. Verrotti A, Coppola G, Parisi P et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 1-10
  49. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395-1408
  50. DVO 2009 Dachverband Osteologie. Leitlinie 2009 des DVO zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. [www.dvo-osteologie.org](http://www.dvo-osteologie.org).
  51. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 1447-1451
  52. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 2): S41-47
  53. Bartl R. [Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment]. (German) *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1475-1479
  54. Kraenzlin ME, Meier C. Schlaglichter 2010: Neue Wege in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose. *Schweiz Med Forum* 2011; in press
  55. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397
  56. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734-743
  57. Rizzoli R, Birkhäuser M, Burckhardt P et al. Osteoporose in der Schweiz im Jahr 2008: Eine Aufforderung zur Tat. *Schweiz Med Forum* 2008; 8(Suppl. 45): 1-11

#### Korrespondenzadresse:

**PD Dr.med. Christian Meier**  
**Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus, Universitätsklinik Basel**  
**Missionsstrasse 24**  
**CH 4055 Basel**  
**Tel. 0041 61 2649797**  
**Fax 0041 61 2649796**  
**[christian.meier@unibas.ch](mailto:christian.meier@unibas.ch)**

**Anne-Chantal Héritier Barras,**  
**Unité d'EEG et d'exploration de l'épilepsie,**  
**Hôpitaux Universitaires de Genève**

### Résumé

Chez la femme, il existe une influence réciproque entre épilepsie, traitement antiépileptique et hormones, en particulier les hormones sexuelles. En fonction de l'âge, pubertaire, gestationnel ou ménopausique, une attention minutieuse sera portée à la survenue et à la fréquence des crises, de façon à adapter au mieux la prise en charge selon le mode de vie des patientes.

**Epileptologie 2011; 28: 51 – 58**

**Mots-clés :** femmes, hormones sexuelles, cycle menstruel, épilepsie

### Frauen, Hormone und Epilepsie

Bei Frauen besteht eine gegenseitige Wechselbeziehung zwischen Epilepsie, antiepileptischer Behandlung und Hormonen, insbesondere den Sexualhormonen. In Abhängigkeit vom Alter und der spezifischen Situation (Pubertät, Schwangerschaft, Menopause), muss dem Auftreten von epileptischen Anfällen und der Beobachtung der Anfallshäufigkeit besondere Beachtung geschenkt werden, um eine bestmögliche Betreuung dieser Patientinnen im Bezug auf deren individuellen Lebenstil gewährleisten zu können.

**Schlüsselwörter:** Frauen, Sexualhormone, menstrueller Zyklus, Epilepsie

### Women, Hormones and Epilepsy

In women, the relationship between epilepsy, antiepileptic treatment and hormones, particularly the gonadal hormones, is strongly mutual. It is fundamentally important to monitor the occurrence and frequency of seizures in women with epilepsy in their specific different life situations (puberty, pregnancy, menopause) in order to grant for an optimal epileptological care according to their individual lifestyle.

**Key words:** women, sexual hormones, menstrual cycle, epilepsy

### Introduction

Chez la femme, il existe une triangulation et une influence réciproque entre hormones, épilepsie et traitement antiépileptique. Les changements cycliques de la fréquence des crises sont décrits depuis l'Antiquité, par analogie avec le cycle lunaire, d'où le qualificatif de "lunatique" attribué aux personnes épileptiques. Sir Charles Locock, obstétricien de la Reine Victoria, a rapporté, dans une édition du Lancet de 1857, une observation de 52 cas d'épilepsie en lien avec les menstruations. Le terme d' "épilepsie cataméniale" sera adopté bien plus tard pour décrire ce lien entre la survenue des crises et les menstruations.

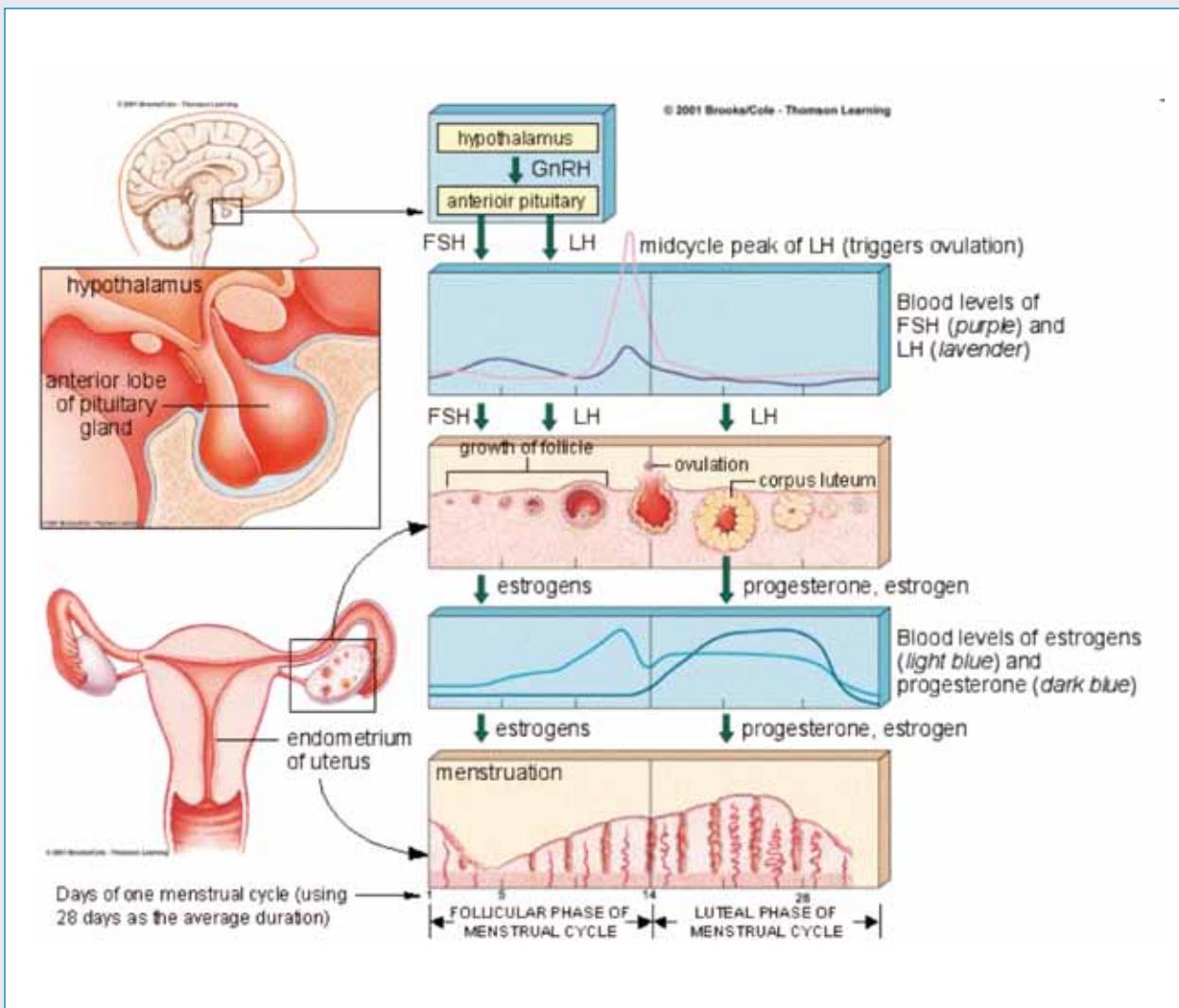
Dans cet article, il sera mention des hormones sexuelles féminines, du lien bidirectionnel entre hormones et épilepsie, et entre hormones et traitement antiépileptique. Dans un deuxième temps seront brièvement décrits, en fonction de l'âge (pubertaire, gestationnel ou ménopausique), les problèmes principaux que risquent de rencontrer les patientes avec épilepsie au cours de leur vie de femme.

### Hormones sexuelles

Les hormones sexuelles, à savoir les œstrogènes (majoritairement l'œstradiol), la progestérone et la testostérone, sont sous influence d'un système de régulation cérébrale complexe (cf. **figure 1**) via l'hypothalamus (noyaux pré-optique et basal médial), qui répond, suivant une boucle rétroactive, à des taux sanguins bas d'hormones sexuelles en secrétant la GnRH (gonadotropin-releasing hormone). La GnRH stimule la production hypophysaire (lobe antérieur) des gonadotrophines, la FSH (follicle-stimulating hormone) et la LH (luteinizing hormone). Ces gonadotrophines induisent l'ovulation et la production d'œstradiol, de progestérone et de testostérone. Les hormones sexuelles ou stéroïdiennes, lipophiles donc fortement liées aux protéines plasmatisques, sont transportées dans la circulation sanguine par la SHBG (sex hormone binding globulin).

### Hormones sexuelles et épilepsie

Les hormones sexuelles ont une action directe sur le système temporo-limbique. Leur spectre d'action



**Figure 1 : Chez la femme, les hormones sexuelles sont sous influence d'un système de régulation complexe via la FSH (follicle-stimulating hormone) et la LH (luteinizing hormone). Toutes deux sont stimulées par la GnRH (gonadotropin-releasing hormone) secrétée par l'hypothalamus. Ces gonadotrophines (FSH et RH) induisent l'ovulation et la production d'œstrogènes et de progestérone.**

s'étend également à d'autres régions cérébrales sous-corticales et corticales.

L'œstradiol est en général considéré comme proconvulsivant. Il agirait par activation du récepteur NMDA au glutamate et diminution de la synthèse de GABA. La progestérone, au contraire, est plutôt anti-convulsivante : elle agirait, entre autre, par activation du récepteur GABA<sub>A</sub> [1]. Plus que le taux d'œstradiol ou de progestérone pris isolément, c'est le rapport sérique œstradiol/progestérone qui semble avoir la plus grande influence: si le rapport augmente, la fréquence des crises augmente.

L'épilepsie en soi a un effet sur les hormones sexuelles. Il existe en effet des connexions étroites entre le système temporo-limbique, en particulier l'amygdale, communément impliquée dans l'épilepsie du lobe temporal, et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, une épilepsie temporo-limbique, en particulier si

elle est latéralisée à droite, peut entraîner un hypogonadisme hypogonadotrope; une latéralisation gauche par contre prédispose à la survenue d'un syndrome des ovaires polykystiques [2].

Le taux de prolactine, hormone peptidique sécrétée par l'hypophyse antérieure, est élevé durant l'heure qui suit une crise tonico-clonique généralisée ou partielle [3]; cette élévation transitoire semble avoir peu d'impact clinique, hormis celui d'aide au diagnostic de crise de nature épileptique, mais tend à renforcer le lien qui existe entre épilepsie et axe hypothalamo-hypophysaire.

## Hormones sexuelles et médicaments antiépileptiques (MAE)

Les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, tels la phénytoïne (PHT), le phénobarbital (PB) et ses dérivés, la carbamazépine (CBZ) et l'oxcarbazépine (OXC), agissent sur le métabolisme des hormones sexuelles via le système hépatique du cytochrome P450. De plus, ces MAE inducteurs augmentent la production de la SHBG [4], ce qui entraîne une diminution de la fraction libre, donc active, des hormones sexuelles et, par conséquent, une altération de la fonction gonadique. Cet effet des MAE inducteurs est encore plus accentué s'ils sont prescrits en polythérapie. Cliniquement, un taux abaissé d'hormones sexuelles peut entraîner une dysfonction sexuelle ou une dépression, en particulier une anxiété sexuelle [5].

## Puberté

La période pubertaire est caractérisée par une augmentation rapide du taux des hormones sexuelles. Tous sujets et syndromes confondus, il semble que le risque d'aggravation de crise, en cas d'une épilepsie active, est d'environ 30 %; par ailleurs, une épilepsie débute plus fréquemment pendant l'adolescence [6, 7]. Cependant, l'effet de la puberté sur les crises est variable : il dépend du syndrome épileptique sous-jacent. Les crises de l'épilepsie bénigne à pointes rolandiques ou de l'épilepsie absence de l'enfant diminuent en général, voire même disparaissent à la puberté. D'autres syndromes par contre peuvent typiquement débuter à cette période, à l'exemple de l'épilepsie myoclonique juvénile ou de l'épilepsie mésio-temporale. L'adolescence est donc une période critique; une surveillance étroite de toute modification de sémiologie de crise est nécessaire.

## Menstruations et épilepsie cataméniale

Les modifications de l'œstradiol et de la progestérone tout au long du cycle menstruel sont illustrées sur la **figure 1**. Chez les femmes avec épilepsie, les perturbations du cycle sont 2,5 fois plus fréquentes que chez les femmes sans épilepsie [8], avec survenue notamment d'aménorrhée, d'oligoménorrhée ou de ménorrhagies. Les facteurs favorisant ces perturbations sont une fréquence élevée de crises ( $\geq 5$  crises/an), un traitement de valproate (VPA) et une polythérapie [9].

L'augmentation de fréquence des crises d'épilepsie en lien avec le cycle menstruel est dénommée épilepsie cataméniale; cette exacerbation cyclique est constatée très fréquemment, chez environ 10 à 50 % de toutes les femmes avec épilepsie selon les études cliniques, et jusqu'à 1/3 des femmes avec une épilepsie partielle réfractaire.

Trois catégories de crises cataméniales sont décrites au cours du cycle menstrual (cf. **figure 2**) [10]. Pour les femmes avec cycles ovulatoires normaux, la plus commune des présentations est une exacerbation des crises durant ou juste avant les menstruations (C1, périmenstruelle), en raison de la rapide diminution de progestérone. Un autre pic est retrouvé, isolément ou en association avec C1, autour de la période d'ovulation, au moment où l'œstradiol est élevé, mais la progestérone encore basse (C2, périovulatoire). Pour les femmes avec cycles anovulatoires, un rapport œstradiol/progestérone relativement élevé prédispose à une augmentation de fréquence des crises durant la deuxième partie du cycle (C3, phase lutéale inadéquate).

Ces observations élargissent le concept d'épilepsie cataméniale, classiquement défini par une augmentation des crises durant les menstruations. Il est dès lors conseillé de recueillir soigneusement l'anamnèse des crises et de leur survenue en rapport avec le cycle menstruel par la tenue d'un calendrier des crises et des menstruations, dans le but d'établir un diagnostic d'épilepsie cataméniale et de ses diverses catégories. Un dosage de la progestérone en milieu phase lutéale peut être réalisé ( $< 6$  nmol/l: pathologique, en faveur d'un cycle anovulatoire) [11]. En fonction du type de crises en lien avec le cycle, un traitement adjuvant peut être prescrit, comme la prise intermittente de clobazam durant les menstruations ou un traitement de progestérone durant la phase lutéale [12].

## Fertilité et syndrome des ovaires polykystiques (PCOS)

Les femmes avec épilepsie ont une probabilité diminuée de procréer. Les causes en sont multiples: manque d'opportunité de rencontrer un partenaire en raison de sorties limitées (fatigue, règles hygiénico-diététiques avec respect d'heures de sommeil suffisantes), contexte psychologique (anxiété anticipatoire de crise lors d'une relation intime par exemple), hyposexualité (diminution d'appétit sexuel et de libido), problèmes de fertilité.

L'épilepsie et les MAE inducteurs peuvent, on l'a vu, entraîner des anomalies de la fonction reproductive. La survenue de cycles anovulatoires notamment est plus fréquente chez les patientes avec épilepsie, en particulier une épilepsie généralisée idiopathique, que chez les contrôles [13]. Par ailleurs, le VPA, par augmentation des concentrations sériques d'androgènes, peut créer des problèmes de fertilité, réversibles à l'arrêt du traitement, en particulier chez les jeunes femmes, dont la fonction ovarienne semble plus vulnérable [14].

Le problème de fertilité le plus fréquemment rencontré chez la femme avec épilepsie est le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS), retrouvé dans environ 10-20% alors qu'il est estimé à 5-6 % dans la population générale [8]. Il se caractérise, outre la présence

## PATTERNS OF CATA MENIAL EPILEPSY

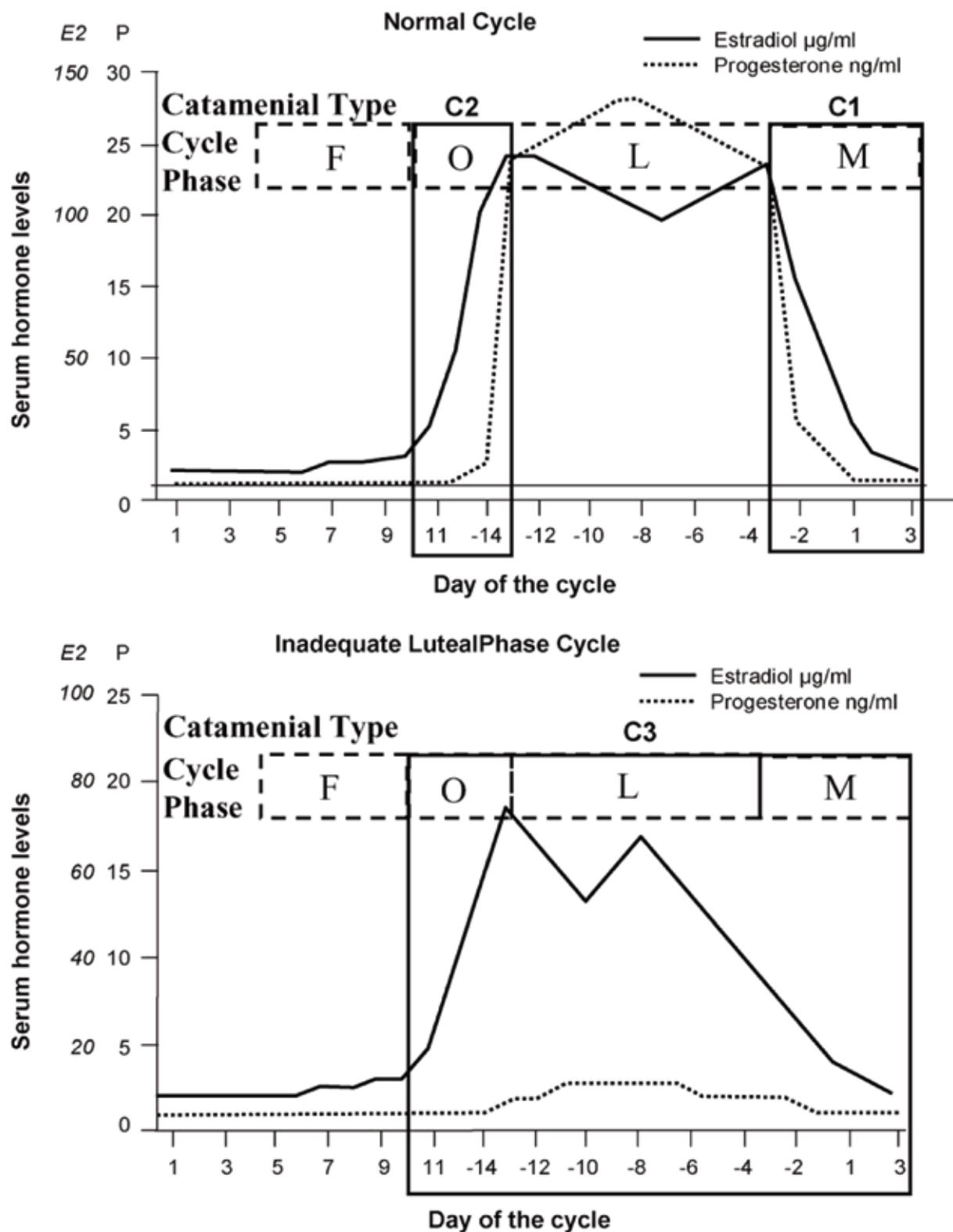


Figure 2 : Catégories d'épilepsies catameniales selon Herzog [10] : périmenstruelle (C1) ; périovulatoire (C2) en cas de cycle normal ; durant la seconde moitié du cycle (C3) en cas de cycle anormal avec phase lutéale inadéquate (F = phase folliculaire, O = phase ovulatoire, L = phase lutéale, M = menstruations).

**Tableau 1:** Interactions pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques avec les contraceptifs oraux (OC)

Antiepileptic Drugs	INTERACTION WITH ORAL CONTRACEPTIVES (OC)
Benzodiazepine BZD	No significant effects
Carbamazepine CBZ	Increased metabolism of OC
Ethosuximide ESM	No significant effects
Gabapentin GBP	No significant effects
Lacosamide LCM	No significant effects
Lamotrigine LTG	Increased metabolism of OC, increased LTG clearance
Levetiracetam LEV	No significant effects
Oxcarbazepine OXC	Increased metabolism of OC
Phenobarbital PB	Increased metabolism of OC
Phenytoin PHT	Increased metabolism of OC
Primidone PRM	Increased metabolism of OC
Rufinamide RUF	Increased metabolism of OC
Tiagabine TGB	No significant effects
Topiramate TPM	No significant effects up to 200mg/day, increased metabolism >200mg/day
Valproate VPA	No significant effects

de kystes ovariens à l'échographie abdominale, par un hyperandrogénisme, une surcharge pondérale, une hyperinsulinémie et une irrégularité du cycle menstruel, voire une aménorrhée. Divers mécanismes sont proposés. Une relation entre le PCOS et la latéralisation gauche d'une épilepsie temporelle a été observée [2], de même qu'avec le traitement de VPA [15], surtout s'il est débuté dans l'enfance ou l'adolescence.

### Contraception

Les femmes avec épilepsie devraient systématiquement recevoir une information sur les risques de manque d'efficacité du contraceptif oral pris concurremment avec les MAE [16], en particulier les MAE induiteurs enzymatiques, mais également la LTG

(cf. **tableau 1**). Cliniquement, ce manque d'efficacité peut se manifester par un saignement en dehors des menstruations. Par rapport à d'autres moyens de contraception, comme les dispositifs intra-utérins (stérilets), la pilule combinée (œstrogènes et progestatifs) offre la plus grande sécurité. Si un MAE inducteur devait toutefois être choisi pour améliorer le contrôle des crises, une pilule à haut dosage de progestérone sera choisie, et prise en continu, sans la pause usuelle d'une semaine sur quatre, ceci de façon à inhiber l'ovulation; pour un maximum de sécurité, certains recommandent en plus de prendre un autre moyen de contraception (préservatifs) [17]. Une alternative pour les femmes sous MAE inducteurs ou LTG est le stérilet, soit en cuivre soit contenant du levonorgestrel, dispositif intra-utérin qui peut être posé sans grand risque d'infertilité ultérieure chez les femmes nullipares.

## Grossesse

Le traitement de l'épilepsie durant la grossesse pose le défi d'une prise de risques particulièrement délicate : celle d'une part pour le fœtus d'effets tératogènes durant le premier trimestre, et celle d'autre part pour le fœtus et la mère de survenue de crises non contrôlées.

Pour les MAE de première génération, comme VPA, PB, PHT et CBZ, une constellation de malformations mineures et majeures (par exemple défauts de fermeture du tube neural, malformations cardiaques ou fentes palatines) a été rapportée. Dans la population générale, le taux de malformations congénitales majeures (MCM) est estimé à 2,2 %, et s'abaisse à 1,62 % après exclusion des maladies génétiques et anomalies chromosomiques. Selon des données recueillies de manière prospective sur des registres nationaux de grossesse [18], les femmes avec épilepsie non traitées par MAE ont un taux de MCM de 3,5 %. Le taux global de MCM pour les femmes enceintes exposées aux MAE durant le premier trimestre est de 4,2 %. Le taux de MCM est plus élevé pour les polythérapies (6 %) que pour les monothérapies (moyenne de 3,7 %), en particulier pour l'association VPA-lamotrigine (LTG) (moyenne de 12,5 %). Pour le VPA en monothérapie, le taux est plus élevé (6,2 %) que pour la CBZ en monothérapie (2,2 %). Plusieurs études prospectives [19, 20] ont d'ailleurs montré que le risque tératogène du VPA en monothérapie est supérieur aux autres MAE. Pour la LTG en monothérapie, en particulier à une dose inférieure à 200mg/j, le risque de MCM après exposition durant le premier trimestre est de 2,9 %, taux similaire à celui de la population générale [21].

Pour les MAE de deuxième génération, des données prospectives à large échelle font encore défaut à l'heure actuelle. On ne peut donc qu'encourager les épileptologues à recenser les grossesses de leurs patientes de manière systématique sur les registres prospectifs de grossesse, notamment le registre européen (<http://www.eurap.org>).

En pratique, la règle thérapeutique classique, inspirée des recommandations de l'ILAE [22], est toujours en vigueur : la patiente enceinte sera traitée avec un MAE au plus bas dosage efficace et, si possible, en monothérapie. Dans la mesure du possible, une polythérapie et le VPA seront à éviter durant le premier trimestre de grossesse [23]. Au cours de la grossesse, les taux plasmatiques de LMT, OXC et LEV seront surveillés, vu leur tendance à la baisse essentiellement durant le dernier trimestre, et les posologies seront adaptées à la hausse en visant un taux estimé comme thérapeutique avant la grossesse [24].

Outre le risque tératogène, l'exposition in utero en particulier au VPA [25], mais également au PB et à la PHT, peut engendrer des troubles cognitifs chez l'enfant.

Le sujet du désir d'enfant devrait systématiquement être abordé lors de la consultation avec une patiente

épileptique en âge de procréer, de façon à planifier au mieux une éventuelle grossesse. Quelques mois avant la conception présumée, un supplément en acide folique (5mg/j) sera prescrit, afin de réduire le risque de survenue de MCM, bien que l'évidence fasse défaut [26]. Un diagnostic prénatal avec échographie, analyse du liquide amniotique ou dosage de l'α-fœtoprotéine doit être systématiquement proposé. L'avis des futurs parents vis-à-vis des démarches de diagnostic prénatal sera pris en compte et les possibilités d'avortement thérapeutique en cas de malformation fœtale sévère seront longuement discutées.

Ces considérations faites, le traitement antiépileptique devrait toutefois être poursuivi durant la grossesse, si l'épilepsie est toujours active. L'absence de crise durant les 9 mois précédant la conception semble être associée à un taux de 84-92 % de chance de rester libre de crise durant la grossesse [27].

## Post-partum et allaitement

Après l'accouchement, la mère a besoin d'une surveillance médicale étroite, vu que les taux de MAE peuvent augmenter avec comme corrélat clinique la survenue de signes d'intoxication. Dans la mesure du possible, la mère devrait éviter une privation de sommeil, en particulier en cas d'épilepsie généralisée idiopathique.

La décision d'allaiter ou non sera fondée sur plusieurs facteurs, à savoir le désir de la mère, le nombre de traitements antiépileptiques, les taux plasmatiques maternels et la demi-vie des antiépileptiques. D'une manière générale, l'allaitement maternel sera encouragé. La concentration des MAE secrétés dans le lait maternel est faible, à l'exception du LEV, dont le taux n'est cependant pas élevé chez le nourrisson, probablement en raison de la rapidité du métabolisme [28]. Si toutefois l'enfant paraît trop endormi, tout spécialement en cas d'exposition à la primidone (PRM), au PB ou aux benzodiazépines (BZD), l'allaitement maternel sera arrêté, et l'enfant surveillé de façon à détecter d'éventuels signes de sevrage médicamenteux.

## Ménopause

Une ménopause précoce, définie par une aménorrhée > 12 mois, un arrêt de la fonction ovarienne et un taux élevé de gonadotrophines chez la femme de moins de 42 ans, survient plus fréquemment chez les patientes avec épilepsie, en particulier chez celles avec une épilepsie cataméniale [29].

Pendant la période de ménopause, certaines femmes expérimentent une augmentation de la fréquence des crises, probablement en raison de l'augmentation du rapport œstradiol/progestérone. En post-ménopause, les taux d'œstradiol (et de proge-

stérone) se stabilisent à la baisse, et les femmes qui avaient souffert auparavant d'une épilepsie cataméniale connaissent souvent une diminution de fréquence des crises. L'âge et la symptomatologie semblent jouer un rôle non négligeable : si les symptômes climatériques sont modérés et/ou si l'âge de la ménopause ne varie pas de manière significative par rapport à la population non-épileptique, la maladie épileptique a plus de chance de s'améliorer [30]. De façon intéressante, les femmes sous substitution hormonale connaissent une exacerbation des crises proportionnelle au dosage de la substitution [31].

## Conclusion

A chaque étape de la vie d'une femme avec épilepsie, une attention toute particulière sera portée à la patiente, à la fréquence des crises et à leur mode de survenue en lien notamment avec le cycle menstruel. Une collaboration étroite entre épileptologues et gynécologues-obstétriciens, incluant des bilans sanguins hormonaux, permettra d'orienter au mieux la prise en charge spécialisée des patientes en fonction de leur mode et de leur choix de vie.

## Références

1. Frye CA. Effects and mechanisms of progestogens and androgens in ictal activity. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3): 135-140
2. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1907-1910
3. Luef G. Hormonal alterations following seizures. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 131-133
4. Isojärvi JIT, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207-223
5. Morrell MJ, Flynn KL, Doñe S et al. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 360-365
6. Klein P, van Passel-Clark LM, Pezzullo JC. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology* 2003; 60: 495-497
7. Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T et al. Onset of epilepsy and menarche – is there any relationship? *Seizure* 2006; 15: 571-575
8. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66(Suppl 3): S23-S28
9. Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure* 2003; 12: 529-533
10. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151-159
11. Bauer J, Isojärvi JIT, Herzog AG et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 121-125
12. Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: A 3-year follow-up. *Neurology* 1999; 52: 1917-1918
13. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704-711
14. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 111-119
15. Isojärvi JT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388
16. Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age. Practical recommendations. *CNS Drugs* 2006; 20: 373-387
17. Schwenkhagen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008; 17: 145-150
18. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-198
19. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961-965
20. Jentink J, Loane MA, Dolk H et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362: 2185-2193
21. Cunningham M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955-960
22. Commission on Genetics, Pregnancy and the Child, International League against Epilepsy. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 588-589
23. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al. Practice parameter update: ma-

- nagement issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73: 133-141*
24. Sabers A, Tomson T. *Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. Curr Opin Neurol 2009; 22: 157-161*
  25. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. *Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360: 1597-1605*
  26. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. *Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73: 142-149*
  27. Harden CL, Hopp J, Ting TY et al. *Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2009; 73: 126-132*
  28. Tomson T, Palm R, Kallen K et al. *Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. Epilepsia 2007; 48: 1111-1116*
  29. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. *Premature ovarian failure in women with epilepsy. Epilepsia 2001; 42: 1584-1589*
  30. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG et al. *Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. Neurology 2003; 61: 451-455*
  31. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG et al. *Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2006; 47: 1447-1451*

**Correspondance à :**

**Dr A.-C. Héritier Barras**

*Unité d'EEG et d'exploration de l'épilepsie*

*Hôpitaux Universitaires de Genève*

*4 rue Gabrielle-Perret-Gentil*

*CH 1211 Genève 14*

*Tél. 0041 22 372 8476*

*Fax 0041 22 372 8440*

*anne-chantal.heritierbarras@hcuge.ch*



# Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

## Im Schatten des Wolfes"

Mit der freundlichen Erlaubnis der finnischen Regisseurin und des Produzenten realisierte die Epilepsie-Liga eine DVD des Spielfilms „Im Schatten des Wolfes“ und fügte den englischen und französischen Untertiteln noch deutsche hinzu, um den sehr berührenden und ästhetischen Film einem möglichst grossen Publikum zugänglich zu machen.

Erhältlich bei der Epilepsie-Liga, info@epi.ch, Tel. 043 488 67 77

## **“L’ombre du loup”**

Avec l'aimable permission de la metteuse en scène finlandaise et du producteur, la Ligue contre l'Epilepsie a produit un DVD du long-métrage „L'ombre du loup“ et a complété le sous-titrage anglais et français par une version allemande pour rendre ce film touchant et esthétique accessible à un public aussi vaste que possible.

**Peut être commandé à la Ligue contre l'Epilepsie, info@epi.ch, tél. 043 488 67 77**



Senden Sie mir bitte:

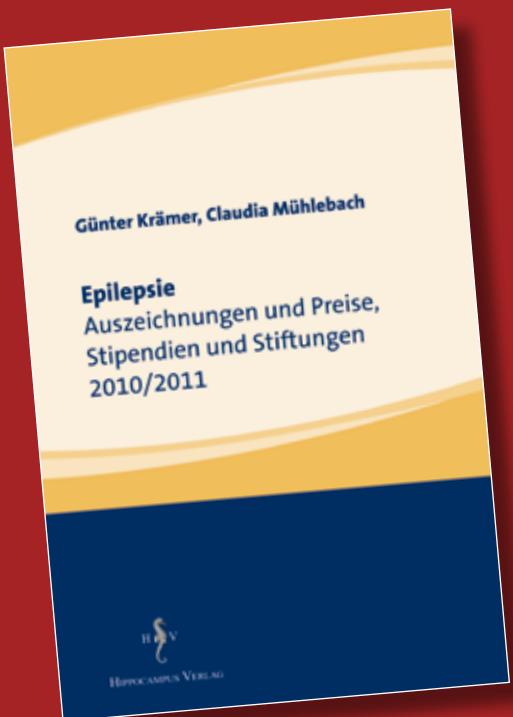
Bestellgutschein

— F D

- |   |
|---|
| <a href="#">Flyer „Epilepsie im Alter“</a>                                |
| <a href="#">Flyer „Mann und Epilepsie“</a>                                |
| <a href="#">Flyer „Was ist Epilepsie“</a>                                 |
| <a href="#">Flyer „Ursachen von Epilepsien“</a>                           |
| <a href="#">Flyer „Merkmale von Anfällen“</a>                             |
| <a href="#">Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“</a>                 |
| <a href="#">Flyer „Medikamentöse Behandlung“</a>                          |
| <a href="#">Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“</a>                         |
| <a href="#">Flyer „Frau und Epilepsie“</a>                                |
| <a href="#">Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“</a>                        |
| <a href="#">Flyer „Reisen und Epilepsie“</a>                              |
| <a href="#">Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga</a>           |
| <a href="#">Flyer „Autofahren und Epilepsie“</a>                          |
| <a href="#">Flyer „Sport und Epilepsie“</a>                               |
| <a href="#">Flyer „Arbeit und Epilepsie“</a>                              |
| <a href="#">Fachzeitschrift „Epileptologie“</a>                           |
| <a href="#">„Epilepsie News“</a>  |
| <a href="#">Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga</a> |
| <a href="#">Ratgeber für Legate</a>                                       |
| <a href="#">Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“</a>                   |
| <a href="#">DVD „Signs of Epileptic Seizures“</a>                         |
| <a href="#">DVD „Dissoziative Anfälle“</a>                                |
| <a href="#">DVD «L’ombre du loup   Im Schatten des Wolfes»</a>            |

lch (wir) möchte(n):

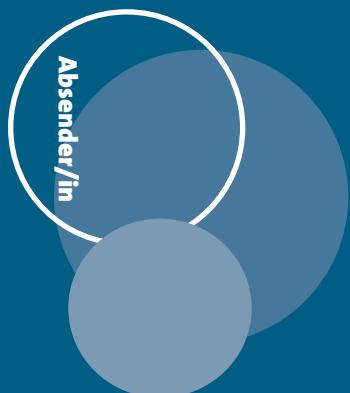
- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
  - Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



## Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2010/2011“ von Günter Krämer und Claudia Mühlbach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf [www.epi.ch](http://www.epi.ch) unter Publikationen herunterladen oder bei [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch) bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

eMail				
Telefon				
PZ   Ort				
Strasse   Nr.				
Name   Vorname				



Bitte frankieren

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie**

**Seefeldstrasse 84  
Postfach 1084  
CH 8034 Zürich**

### Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

**CHF 20'000.–**

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2011**

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084  
8034 Zürich  
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78  
info@epi.ch**

### Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

**CHF 10'000.–**

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das

### Vorschau Epileptologie 2 | 2011

Ongoing Pediatric Epilepsy Research in Switzerland

**ESES/CSWS: Einfluss auf den „Slow Wave Sleep“  
Bigna Böslsterli | Zürich**

**ICISS – Internationale multizentrische Studie  
West-Syndrom  
Bernhard Schmitt | Zürich**

**Vigabatrintherapie bei West-Syndrom – Internationale multizentrische Langzeitbeobachtung  
Gabriele Wohlrab | Zürich**

**Laughing without Mirth: MRI Postprocessing in the Pre-Surgical Work-up of a Pediatric Patient with Cryptogenic Epilepsy and Gelastic Seizures  
Judith Kröll-Seger, Thomas Grunwald, Ian W. Mothersill, René Ludwig Bernays, Günter Krämer, Hans-Jürgen Huppertz | Zürich**

**Localisation of Focal Epileptic Activity in Children Using High Density EEG Source Imaging  
Göran Lantz, Serge Vulliémoz | Genève**

**Status Epilepticus in Children and SCN1A Gene  
Christian Korff | Genève**

**Abnormal Autoantibodies in Refractory Epilepsies in Children  
Christian Korff | Genève**

**Epilepsy and Cognition in Childhood  
Alexandre N. Datta, Nadine Oser, Nina Bechtel, Peter Weber | Basel**

**Déficit en GLUT1 et épilepsies généralisées idiopathiques et cryptogéniques de l'enfant  
Sébastien Lebon, Claudia Poloni, Christian Korff, Danielle Gubser, Luisa Bonafé, Eliane Roulet-Perez | Lausanne**

bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2012** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: vier Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, vier Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

## **Alfred-Hauptmann-Preis**

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881 - 1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistenzarzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben, ab 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen.

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren.

Arbeiten werden besonders aus den Fachgebieten Neurologie, Pädiatrie, Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Neurophysiologie und Neurobiologie erwartet.

Die ausgezeichneten Personen erhalten eine Urkunde. Darüber hinaus ist der Preis mit

**10'000 Euro**

dotiert. Das Preisgeld wird ab 2009 von der Firma UCB GmbH (Deutschland), Monheim, zur Verfügung gestellt. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden.

Die Arbeiten sollten in englischer Sprache verfasst sein. Zusätzlich zu den Arbeiten sind folgende weitere Unterlagen einzureichen:

- ein Lebenslauf,
- eine Stellungnahme des Klinik-/Institutsvorstandes zur Bewerbung,
- für den Fall von Mehrautorenarbeiten, bei denen nicht alle Autoren am Preis beteiligt werden sollen, eine Aussage über den Anteil der einzelnen Autoren an der publizierten Arbeit.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

**31.12.2012**

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

**Herrn Dr. med. Günter Krämer  
Medizinischer Direktor  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum  
Bleulerstrasse 60  
CH 8008 Zürich**

Es können sowohl unveröffentlichte als auch publizierte Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit zum ersten Mal veröffentlicht wurde. Die Arbeiten sollen in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer (Vorsitzender), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Universitätskinderklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Hannover, Univ.-Doz. Dr. med. Eugen Trinka, Neurologische Universitätsklinik Innsbruck.

### **Bitte vormerken**

Am 20. Mai 2011 um 13.15 Uhr findet in Luzern die Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga statt.

### Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2011

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie  
Seefeldstrasse 84  
Case postale 1084  
8034 Zurich  
Tél. 043 488 67 77  
Fax 043 488 67 78  
info@epi.ch

### Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 10'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au

31.12.2012

et comporter les pièces suivantes :

- quatre exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- quatre exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

#### A noter :

L'assemblée générale de la Ligue contre l'Epilepsie aura lieu à Lucerne le 20 mai 2011 à 13h15. Merci de réserver cette date !

### 2011

**1.-2.4.2011 | Ascona**

#### **Beflügeltes Gehirn – Neurowissenschaften im kulturellen Dialog**

Information: Institut für Medizin und Kommunikation, Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551,  
e-mail: congress@imk.ch, www.imk.ch

**2.4.2011 | Bielefeld, Deutschland**

#### **2. Betheler Neurologie-Seminar**

Information: Dr. Christian Brandt, Krankenhaus Mara GmbH, Epilepsiezentrums Bethel, Deutschland,  
e-mail: christian.brandt@mara.de

**2.4.2011 | Rottweil, Deutschland**

#### **Neues zur Diagnostik und Therapie der Epilepsien**

Information: Dr. med. K.-D. Neher, Chefarzt, Vinzenz von Paul Hospital GmbH, Rottweil, Deutschland,  
Tel. 0049 / 741 / 2412380,  
Fax 0049 / 741 / 2412669

**2.4.2011 | Zürich**

#### **Frühjahrssymposium**

Information: www.swissepi.ch

**7.-9.4.2011 | Oxford, England**

#### **3rd London-Innsbruck Colloquium on Acute Seizures and Status Epilepticus**

Information: Conference secretariat, pco tyrol congress, Congress und Messe Innsbruck GmbH, Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,  
Tel. 0043 / 512 / 575600,  
Fax 0043 / 512 / 575607,  
e-mail: se2011@come-innsbruck.at,  
www.statusepilepticus2011.eu

**7.-10.4.2011 | Garmisch-Partenkirchen, Deutschland**

#### **37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie**

#### **8. Fortbildungsakademie**

Information: Intercongress GmbH, Karlsruher Str. 3, 79108 Freiburg, Deutschland,  
Tel. 0049 / 761 / 696990,  
Fax 0049 / 761 / 6969911,  
e-mail: neuropaediatrie@intercongress.de,  
www.intercongress.de

**8.-10.4.2011 | Tokio, Japan**

#### **14th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS) – International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS)**

Information: Infantile Seizure Society (ISS) Secretariat, c/o Child Neurology Institute, 6-12-17-201 Minami-Shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo, 140-0004, Japan,  
Tel. 0081 / 3 / 57817680,  
Fax 0081 / 3 / 37400874,  
e-mail: iss-contact@iss-jpn.info,  
www.iss-jpn.info

**9.-16.4.2011 | Honolulu, U.S.A**

#### **63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology**

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, U.S.A.,  
Tel. 001 / 651 / 6952717,  
Fax 001 / 651 / 6952791,  
e-mail: memberservice@aan.com,  
www.aan.com

**6.-7.5.2011 | Grainau/Zugspitzdorf, Deutschland**

#### **Fortbildungsakademie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**

Information: c/o UKE, Neurologische Klinik, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland,  
Tel. 0049 / 40 / 741057920,  
Fax 0049 / 40 / 741059380,  
e-mail: k.schilling@uke.de,  
www.dgn.org/fortbildungsakademie-der-dgn.html

**19.-21.5.2011 | Luzern**

#### **185. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551,  
Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: mail@imk.ch

**28.-31.5.2011 | Lissabon, Portugal**

#### **21st Meeting of the European Neurological Society (ENS) 2011**

Information: Congrex Switzerland, Association House, PO Box, 4002 Basel, Schweiz,  
Tel. 0041 / 61 / 6867777,  
Fax 0041 / 61 / 6867788,  
e-mail: basel@congrex.com, www.congrex.com

**1.-4.6.2011** | Graz, Österreich

**7. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie**  
Information: pco tyrol congress, Rennweg 3,  
A-6020 Innsbruck, Österreich,  
e-mail: epilepsie2011@come-innsbruck.at

**21.-25.6.2011** | Rom, Italien

**14th European Congress on Clinical Neurophysiology and 4th International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation**

Information: Organizzazione Internazionale Congressi (O.I.C.) Srl, Viale G. Matteotti, 7 - 50121 Florenz, Italien,  
Tel. 0039 / 055 / 50351, Fax 0039 / 055 / 5001912,  
e-mail: eccn2011@oic.it, www.oic.it/eccn2011

**23.-25.6.2011** | München, Deutschland

**5th Munich University Epilepsy Course**

Information: Congrex Deutschland GmbH,  
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,  
Tel. 0049 / 7621 / 98330,  
Fax 0049 / 7621 / 78714,  
e-mail: weil@congrex.com,  
www.congrex.de/epilepsy2011,  
www.uni-marburg.de/fb20/neurologie/ezm

**27.-30.6.2011** | Marburg, Deutschland

**4th International Epilepsy Colloquium Marburg/Munich – IDEE-Lyon – UH Cleveland**

Information: Congrex Deutschland GmbH,  
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,  
Tel. 0049 / 7621 / 98330,  
Fax 0049 / 7621 / 78714,  
e-mail: weil@congrex.com,  
www.congrex.de/epilepsy2011,  
www.uni-marburg.de/fb20/neurologie/ezm

**17.-29.7.2011** | San Servolo, Italien

**Advanced International Course: Bridging Basic with Clinical Epileptology – 4**

Information: Fax: 0039 / 02700445211,  
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org,  
www.ilae.org, www.epilearn.eu

**18.8.2011** | Basel, Hotel Hilton

**Basler Epilepsie Tag 2011 „Epilepsie und Schlaf“**  
Information: Jacqueline Fleury,  
Universitätsspital Basel,  
Neurologische Klinik, EEG-Labor,  
Petersgraben 4, Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2654166,  
Fax 0041 / 61 / 2655638,  
e-mail: jfleury@uhbs.ch

**28.8.-1.9.2011** | Rom, Italien

**29th International Epilepsy Congress**

Information: 29th International Epilepsy Congress  
ILAE/IBE congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan,  
Dublin 18, Irland,  
Tel. 003531 / 120 / 56720,  
Fax 003531 / 120 / 56156,  
e-mail: rome@epilepsycongress.org,  
www.epilepsycongress.org

**8.9.2011** | Biel/Bienne, 17 Uhr

**Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga**

Information: Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777,  
Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**8.9.2011** | Biel/Bienne, 19.30 Uhr

**Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga**

Information: Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777,  
Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**10.-13.9.2011** | Budapest, Ungarn

**15th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,  
PO Box 1726, 1211 Geneva 1,  
Tel. 0041 / 22 / 9080488,  
Fax 0041 / 22 / 7322850,  
e-mail: efns2011@kenes.com,  
www.kenes.com/efns2011 oder  
www.efns.org/efns2011

**15./16.9.2011** | Zürich, Schweiz. Epilepsie-Zentrum  
**Multiprofessioneller Fachkongress Epilepsie**  
Information: [www.swissepi.ch](http://www.swissepi.ch)

**14.-17.9.2011** | Gargnano, Italien  
**23. Praxisseminar über Epilepsie**  
Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5,  
22339 Hamburg, Deutschland,  
Tel. 0049 / 40 / 5388540,  
Fax 0049 / 40 / 5381559,  
e-mail: [post@stiftung-michael.de](mailto:post@stiftung-michael.de),  
[www.stiftungmichael.de](http://www.stiftungmichael.de)

**15.-18.9.2011** | Prien/Chiemsee, Deutschland  
**17. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises für Epilepsie**  
Information: Prof. Dr. med. Hermann Stefan,  
Claudia Saint Lot, Neurologische Universitäts-Klinik,  
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen, Deutschland,  
Tel. 0049 / 9131 / 8536989,  
Fax 0049 / 9131 / 8534226,  
e-mail: [hermann.stefan@uk-erlangen.de](mailto:hermann.stefan@uk-erlangen.de), [claudia.saint-lot@uk-erlangen.de](mailto:claudia.saint-lot@uk-erlangen.de)

**18.-25.9.2011** | Jerusalem, Israel  
**4th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy**  
Information: Target Conferences, P.O. Box 29041,  
Tel Aviv 61290, Israel,  
Tel. 00972 / 3 / 5175150,  
Fax 00972 / 3 / 5175155,  
e-mail: [eilatedu@targetconf.com](mailto:eilatedu@targetconf.com),  
[www.eilat-aeds.com](http://www.eilat-aeds.com)

**25.-28.9.2011** | San Diego, U.S.A.  
**136th Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)**  
Information: American Neurological Association,  
5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, U.S.A.,  
Tel. 001 / 952 / 5456284,  
Fax 001 / 952 / 5456073,  
e-mail: [ana@lmsi.com](mailto:ana@lmsi.com), [www.aneuroa.org](http://www.aneuroa.org)

**28.9.-1.10.2011** | Wiesbaden, Deutschland  
**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2011**  
Information: Congrex Deutschland GmbH,  
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,  
Tel. 0049 / 7621 / 98330,  
Fax 0049 / 7621 / 78714,  
e-mail: [weil@congrex.com](mailto:weil@congrex.com), [www.congrex.de](http://www.congrex.de)

**29.9.-1.10.2011** | Zürich  
**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde**  
Information: Prof. Jürg Kesselring, Valens, Dr. Günter Krämer, Zürich, Rehabilitationszentrum Sekretariat, 7317 Valens,  
Tel. 0041 / 81 / 3031408,  
Fax 0041 / 81 / 3031410,  
e-mail: [g.wyttenbach@klinik-valens.ch](mailto:g.wyttenbach@klinik-valens.ch)



#### Impressum

**Herausgeber | Administration | Schlussredaktion**  
Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Margret Becker, lic. phil. I  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,  
CH-8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 79  
Fax 0041 43 488 67 78  
[becker@epi.ch](mailto:becker@epi.ch)

**Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung**  
screenblue mediendesign | Birgit Depping  
Brunckhorstweg 33, D-22525 Hamburg  
[bd@screenblue.de](mailto:bd@screenblue.de), [www.screenblue.de](http://www.screenblue.de)

**Belichtung | Druck**  
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH  
D-32423 Minden, [www.jccbruns.de](http://www.jccbruns.de)

**Auflage**  
1.500 Exemplare

**Versand**  
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte  
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums  
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich