

# Hormonelle Aspekte bei Frauen mit Epilepsie

**Epilepsie ist eine häufige neurologische Erkrankung, deren Behandlung sich bei Männern und Frauen unterscheidet. Bei Frauen muss der hormonelle Status – von der Pubertät bis in die Menopause – berücksichtigt werden. Der Einfluss der epileptischen Anfälle beziehungsweise der antikonvulsiven Medikamente auf den Hormonhaushalt muss ebenso beachtet werden wie Fragen nach der Kontrazeption oder einer Schwangerschaft. Wenn sich der Hormonhaushalt bei der Frau ändert, kann das auch die Anfallsituation beeinflussen.**



Gerhard Luef

## Gerhard Luef

In Europa leben derzeit etwa 1,5 Millionen Frauen mit Epilepsie (1). Die meisten davon sind auf eine lebenslange medikamentöse Therapie angewiesen, können darunter in der Regel aber ein weitgehend normales Leben führen. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass die Berücksichtigung des Geschlechts wichtig für eine gute Epilepsiebehandlung ist. Es ist nicht dasselbe, ob die Epilepsie eine Frau oder einen Mann betrifft (2). Eine gute Betreuung epilepsiekranker Frauen zielt längst nicht mehr nur auf Anfallsfreiheit ab, sondern auch auf eine nebenwirkungsarme Therapie, die alle Lebensbereiche so wenig wie möglich einschränkt.

## Hormonelle Einflüsse auf die Epilepsie

Sexualhormone haben grossen Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit und als deren Folge auf epileptische Anfälle. Das belegen sowohl klinische Beobachtungen als auch experimentelle Studien an Tieren (3). Gut untersucht sind diesbezüglich Östrogene, Progesterone und Androgene. Trotz zum Teil widersprüchlicher Erkenntnisse hat sich der Konsensus gebildet, dass Östrogene prokonvulsiv wirken, Progesterone und vor allem ihre neuroaktiven Metaboliten antikonvulsiv.

Steroidhormone entfalten ihre Wirkung vermutlich sowohl über intrazelluläre Rezeptoren als auch über Membranrezeptoren (z.B. Gamma-Aminobuttersäure-[GABA-]Rezeptoren). Die Auswirkungen der intrazellulären Steroidhormonbindung (Änderung der zellulären Funktionen und Proteinsynthese) erfolgen mit langer Latenz, über grössere Entfernungen und dauern länger als bei direkter Membranbindung an GABA- und Glutamatrezeptoren, die sofort die neuronale Erregbarkeit beeinflussen (4). Steroidale Hormone werden nicht nur in endokrinen Drüsen gebildet, sondern können auch als Cholesterollabkömmlinge aus Neuronen und Gliazellen freigesetzt werden (Neurosteroid). Sie sind

sehr lipophil und können leicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Vor allem Neurosteroid haben Membranrezeptoren zum Ziel und können rasch die neuronale Exzitabilität beeinflussen (5).

All diesen Hormonen sind Schwankungen während des Lebenslaufes sowie auch während des weiblichen Monatszyklus gemeinsam. Das erklärt sowohl mögliche Änderungen der Anfallsfrequenz zu Beginn der Pubertät und bei Eintritt der Menopause als auch zyklische Änderungen während des Menstruationszyklus. Die ersten relevanten Hormonveränderungen beginnen mit dem Eintritt der Pubertät. Hier kommt es zu einem Anstieg der Amplitude und der Frequenz des GnRH-Pulses mit konsekutivem Anstieg der Ausschüttung von follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH) und langsam ansteigenden Serumkonzentrationen der Östrogene. Die Progesteronspiegel steigen im weiteren Pubertätsverlauf mit Zunahme der ovulatorischen Zyklen.

## Katameniale Epilepsie

Ein Teil der Frauen mit Epilepsie beschreibt eine zyklusabhängige Anfallszunahme. Die statistischen Angaben über die Häufigkeit zyklusgebundener epileptischer Anfälle variieren je nach Definition zwischen 10 und 78 Prozent (6). Eine inzwischen allgemein akzeptierte, empirisch festgelegte Diagnosedefinition für diese Epilepsieform besagt, dass eine Verdopplung der täglichen Anfallsfrequenz in einer bestimmten Zyklusphase an sechs aufeinanderfolgenden Monaten nachgewiesen sein muss. Nach dieser Definition leidet rund ein Drittel aller Frauen an einer zyklusgebundenen Zunahme der Anfallsfrequenz (6, 7). Dabei lassen sich drei Zyklusphasen mit Anfallshäufungen abgrenzen, die jeweils einen Typ der katamenialen Epilepsie definieren:

- mittzyklischer Östrogen-Peak (Tag 10 bis 13)
- perimenstruell mit typischem Gestagenabfall am Zyklusende (Tag -3 bis 3)
- gesamte 2. Zyklushälfte bei Störung der lutealen

Funktion, also inadäquatem Progesteronspiegel (Tag 10 bis Tag -3), (7, 8).

Wichtigstes Diagnosehilfsmittel ist vor allem bei katamenialer Epilepsie ein sorgfältig geführter Anfallskalender mit gleichzeitiger Dokumentation des Menstruationszyklus und nach Möglichkeit auch der täglichen Basaltemperatur.

Zur Behandlung katamenialer Epilepsien können natürliche Neurosteroider derzeit nicht eingesetzt werden, da sie keine ausreichende orale Bioverfügbarkeit sowie eine sehr kurze Halbwertszeit haben und zu Metaboliten mit unerwünschter hormoneller Aktivität konvertiert werden (5).

Vielversprechend, und das nicht nur für die Therapie der katamenialen Epilepsien, sind synthetische Steroidanaloga wie zum Beispiel Ganaxolone, ein allosterischer GABAA-Rezeptor-Modulator. Die Zulassungsstudien (mittlerweile Phase 3) laufen, und Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit konnten bereits nachgewiesen werden (5). Zyklische Clobazamgaben perimenstruell (10 Tage) führten bei 10 von 24 Frauen zu Anfallsfreiheit, bei weiteren 4 von 10 zu einer 50-prozentigen Anfallsreduktion ohne Toleranzentwicklung über drei Jahre (9).

### Einflüsse der Epilepsie und der antiepileptischen Medikation auf Hormonhaushalt oder endokrinen Stoffwechsel

Störungen der Fortpflanzungsfähigkeit sind bei Patienten mit Epilepsie häufiger als in der Normalbevölkerung (10, 11). Amenorrhöen sieht man bei 15 bis 20 Prozent der Epilepsiepatientinnen, sonstige Zyklusstörungen einschliesslich Zwischenblutungen bei fast 50 Prozent (12). An endokrinen Syndromen findet man das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS), hypothalamische Amenorrhöen (HA) und Hyperprolaktinämien (12, 13).

Die genauen Pathomechanismen sind nur unvollständig geklärt. Infrage kommen sowohl Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HPA) durch die Epilepsie (14) als auch Einflüsse der Antiepileptika auf den Steroidhormonstoffwechsel (15).

Das PCOS mit den Symptomen Oligo- oder Amenorrhö, Hyperandrogenämie beziehungsweise Hyperandrogenisierungserscheinungen und sonografisch polyzystischen Ovarien scheint bei Epilepsiepatientinnen, auch wenn sie keine Antiepileptika einnehmen, gegenüber der Normalbevölkerung häufiger aufzutreten (12,5 bis 26% versus 6,6% in der Normalbevölkerung (16, 17).

Die Assoziation zwischen Epilepsie (insbesondere der Temporallappenepilepsie) und hormonellen Störungen kommt vermutlich durch die komplexe Interkonnektion von HPA und limbischem Cortex inklusive seiner nukleärer Strukturen bis zur Amygdala zustande (12, 13).

Antiepileptika haben vielfältigen Einfluss auf den Metabolismus von Sexualhormonen. So konnte unter einer Therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika (EIA) wie Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin ein signifikanter Abfall von LH und Estradiol sowie ein Anstieg von SHBG (sexuallhormonbindendes Globulin) und Prolaktin beobachtet werden (18). Die durch den SHBG-Anstieg vermehrte Proteinbindung senkt die Serumkonzentrationen der freien, wirksamen Sexualsteroider.

Eine Valproattherapie wird mit der Entwicklung eines PCOS in Verbindung gebracht. Dabei scheinen endokrine Auswirkungen häufiger bei Frauen aufzutreten, die vor dem 20. Lebensjahr mit einer Valproattherapie begonnen haben (19). Valproat führte in einer Studie bei bis zu 57 Prozent der postpubertalen Mädchen zu einer Erhöhung der Testosteronspiegel (20).

Gewichtszunahme, häufige Nebenwirkung einer Valproattherapie, beruht vermutlich auf einer valproatinduzierten Hyperinsulinämie beziehungsweise Insulinresistenz sowie auf einer Hyperleptinämie mit Leptinresistenz (21). Die Gewichtszunahme und Hyperinsulinämie stimulieren vermutlich zusätzlich die Testosteronsekretion aus dem Ovar und führen zu reduzierten SHBG-Spiegeln (22). Nicht zuletzt kann die für Valproat typische Gewichtszunahme das kardiovaskuläre Risikoprofil verschlechtern (23). Deshalb empfiehlt es sich, bei Frauen mit Epilepsie Zyklusunregelmäßigkeiten zu erfragen, nach Virilisierungszeichen zu suchen und den Gewichtsverlauf zu dokumentieren, um gegebenenfalls weitere Untersuchungen einzuleiten.

### Kontrazeption bei Patientinnen mit Epilepsie

Bei der Familienplanung bei Frauen mit Epilepsie sind einige Punkte zu beachten: Zum einen kommt es zu einer verminderten Fertilitätsrate (24), die unter anderem durch Zyklusänderungen verursacht ist. Zum anderen können enzyminduzierende Medikamente die Wirkung oraler Kontrazeptiva senken; umgekehrt gibt es Antikonvulsiva, wie etwa Lamotrigin, die durch die Pille beeinflusst werden können.

Moderne kombinierte orale Kontrazeptiva enthalten zwei Komponenten, Ethinylestradiol und Progestin (25). Bedeutsam ist, dass sich orale Kontrazeptiva und manche Antiepileptika in ihrer Wirksamkeit wechselseitig beeinflussen können. Zu den Antiepileptika, die die Sicherheit von synthetischen kontrazeptiven Steroiden durch eine erhöhte Clearance mindern können, zählen die starken CYP3-Induktoren Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital sowie die milden CYP3a-Induktoren Oxcarbazepin und Topiramal (25). Lamotrigin hat keinen Effekt auf die Ethinylestradiolspiegel, kann aber die Levonorgestrelspiegel um bis zu 20 Prozent senken (26). Die Auswirkungen auf den Konzeptionsschutz hierdurch sind nicht bekannt (Kasten).

Man geht davon aus, dass sich der Pearl-Index der gängigen Pillenpräparate (0,1–0,7) (27) unter Einnahme von enzyminduzierenden Antikonvulsiva verdoppelt, wengleich dazu nur nicht prospektive Studien mit kleinen Fallzahlen vorliegt (26). Durch ein monophasisches Pillenpräparat im Langzyklus mit einem hohen Progesterongehalt in mindestens doppelter ovulationshemmender Dosis kann der Konzeptionsschutz verbessert werden (25). Ausschliesslich gestagenhaltige Pillenpräparate sind bei gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Antikonvulsiva nicht sicher und somit ungeeignet.

Die oben beschriebenen Interaktionen zwischen Antikonvulsiva und hormoneller Kontrazeption gelten ebenso für andere Applikationsformen der Ovulationshemmer (Vaginalring, Pflaster) und für andere rein gestagenhaltige Kontrazeptiva (Depotgestagene und subkutane Gestagenstäbchen).

**Kasten:**

**Antiepileptika (AE) und ihr Einfluss auf den Konzeptionsschutz von Ovulationshemmern und anderen hormonhaltigen Kontrazeptiva**

Nachgewiesene Verminderung des kontrazeptiven Schutzes	Mögliche Verminderung des kontrazeptiven Schutzes	Kein Einfluss auf den kontrazeptiven Schutz laut Studien oder Fachinformation
● Phenytoin	● Topiramat (400 mg/Tag in Kombination mit Valproat)	● Gabapentin
● Phenobarbital	● Lamotrigin	● Pregabalin
● Carbamazepin		● Valproinsäure
● Primidon		● Ethosuximid
● Oxcarbazepin		● Lacosamid
		● Levetiracetam (< 1000 mg/Tag)
		● Zonisamid
		● Topiramat < 200 mg

Laut derzeitigen Empfehlungen sollten sich Frauen, die enzyminduzierende Antiepileptika benötigen, nicht auf eine hormonelle Kontrazeption verlassen, sondern eine andere Art der Verhütung (z.B. Spirale, s.u.) wählen beziehungsweise zusätzlich Kondome benutzen.

Eine mögliche Alternative zur hormonellen Kontrazeption stellen kupferhaltige Spiralen (IUD) dar. Die gefürchtete Komplikation vaginal ascendierender Infektionen bis hin zum Tubovarialabszess tritt bei festem Partner und fehlender Anamnese für rezidivierende vaginale/zervikale Entzündungen selten auf. Es ist derzeit nicht bekannt, inwieweit die lokalen Gestageneffekte der Hormonspiralen durch Enzymimmuntests (EIA) herabgesetzt werden könnten.

Manche Antiepileptika-(AE-)Serumspiegel – allen voran der Lamotriginspiegel (bis zu 50%) – werden durch ethylestradiolhaltige Kontrazeptiva nennenswert gesenkt. Bei klassischer Einnahme von Pillenpräparaten mit siebentägiger Pillenpause kann es zu zyklischen Wirkungsabschwächungen der AE-Therapie beziehungsweise zu toxischen Medikamentenspiegeln in der Pillenpause kommen (28). Diese Spiegelschwankungen lassen sich durch die Einnahme von monophasischen Präparaten im Langzyklus vermeiden. Gegebenenfalls muss bei Beginn und bei Beendigung einer hormonellen Kontrazeption die Lamotrigindosis angepasst werden.

**Korrespondenz:**

**Univ. Prof. Dr. Gerhard Luef**  
*Leiter der Arbeitsgruppe Epileptologie*  
**Medizinische Universität Innsbruck**  
*Department für Neurologie*  
**Anichstrasse 35**  
**A-6020 Innsbruck, Österreich**  
**E-Mail: gerhard.luef@i-med.ac.at**

**Literatur:**

- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Silanpää M: The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245–253.
- Tauboll E, Luef G: Gender issues in epilepsy – the science of why it is special. *Seizure* 2008; 17: 99–100.
- Scharfman HE, MacLusky NJ: The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006; 47: 1423–1440.

- Frye CA: Effects and mechanisms of progestogens and androgens in ictal activity. *Epilepsia* 2010; 51: 135–140
- Reddy DS: The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy* 2009; Res 85: 1–30.
- Foldvary-Schaefer N, Falcone T: Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003; 61: S2–15.
- Herzog AG: Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151–159.
- Herzog AG, Klein P, Ransil BJ: Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082–1088.
- Feely M, Gibson J: Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1279–1282.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N: Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 347–350.
- Luef G, Rauchenzauner M: Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy* 2009; Behav 15.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N: Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341–346.
- Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F: Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011; 52: 199–211.
- Herzog AG: Is there a lateralized asymmetry in the sensitivity of the brain to hormones in epilepsy? *Epilepsy Behav* 2007; 11: 157–159.
- Isojarvi J: Disorders of reproduction in patients with epilepsy: anti-epileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 111–119.
- Bilo L, Meo R: Epilepsy and polycystic ovary syndrome: where is the link? *Neurol Sci* 2006; 27: 221–230.
- Herzog AG, Schachter SC: Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42: 311–315.
- Bauer J: Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 3: 20–22.
- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–1388.
- Vainionpää LK, Rattya J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, Tekay A, Myllyla VV, Isojarvi JI: Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444–450.
- Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Burgi S, Karall D, Schoenherr E, Tatarczyk T, Engl J, Laimer M, Luef G, Ebenbichler CF: Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. *Epilepsy Res* 2008; 80: 142–149.
- Hamed SA, Hamed EA, Shokry M, Omar HMM: The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007; 115.
- Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi JI: Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 643–648.
- Luef G: Female issues in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 78–82.
- Schwenkhagen AM, Stodieck SR: Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008; 17: 145–150.
- O'Brien MD, Guillebaud J: Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1419–1422.
- Empfängnisverhütung FiD: In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. 2008.
- Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A: Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 484–489.