

## Эпилепсия и гормоны



Erik Taubøll, Dep. of Neurology,  
Rikshospitalet, Oslo, Norway



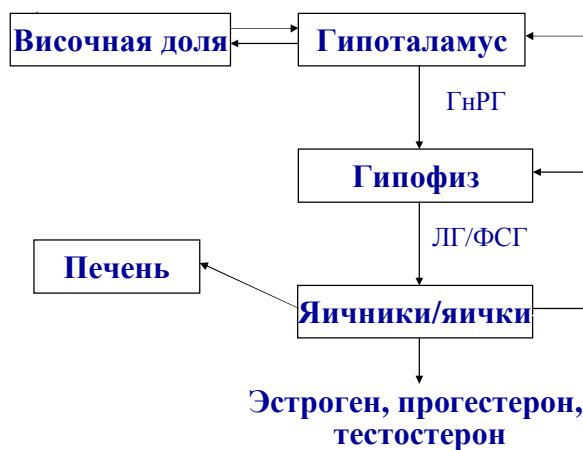
## Комплексное взаимодействие между гормонами и эпилепсией



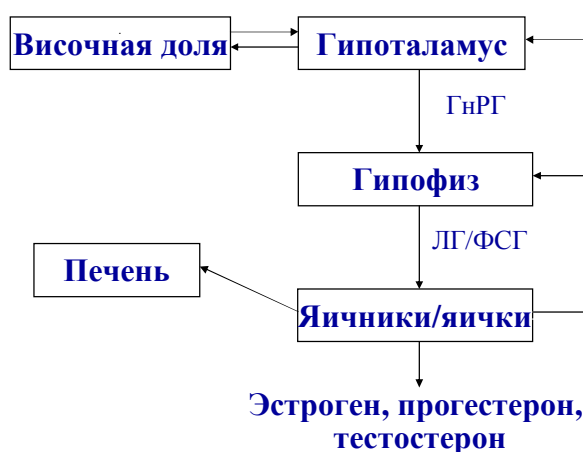
- Гомоны влияют на эпилепсию
- Эпилепсия влияет на гормоны
- Гормоны влияют на АЭП
- АЭП влияют на гормоны



## Взаимодействие между гормонами и эпилепсией



## Взаимодействие между гормонами и эпилепсией



### При эпилепсии:

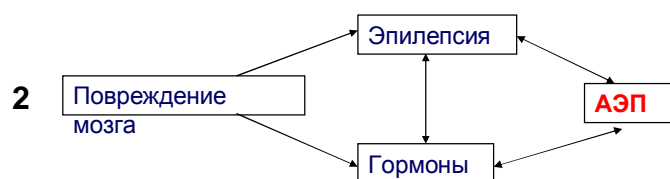
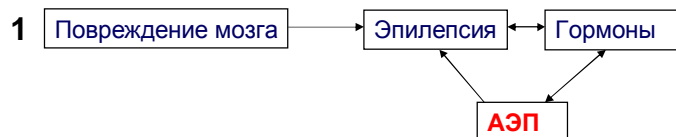
**Гипоталамус**  
Изменение секреции ГнРГ

**Гипофиз**  
Нарушение цикличности выработки ЛГ  
Повышение пролактина при приступе

**Яичники/яички**  
Нарушение концентрации стероидов/метаболизма/связывания



## Эпилепсия, гормоны и АЭП



## Взаимодействие между гормонами и эпилепсией

**1. Влияние гормонов на эпилепсию**

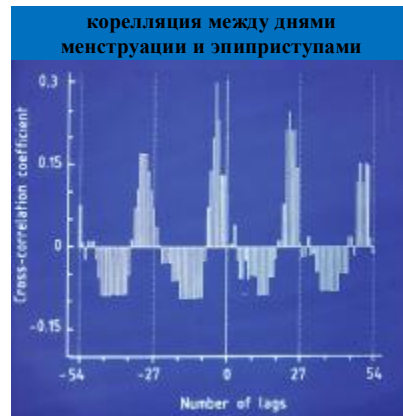
**2. Влияние эпилепсии на гормоны**



Первая конференция по различию эпилепсии у мужчин и женщин, 2007



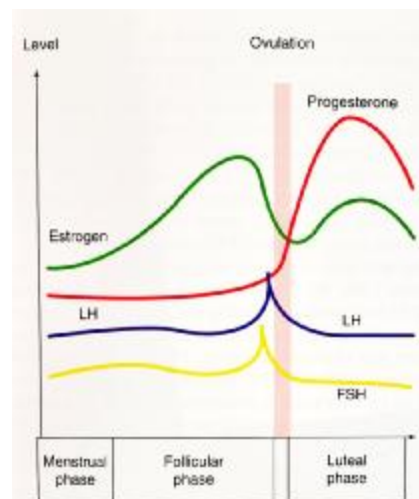
## Катамениальная эпилепсия – следствие влияния стероидных гормонов на возбудимость мозга



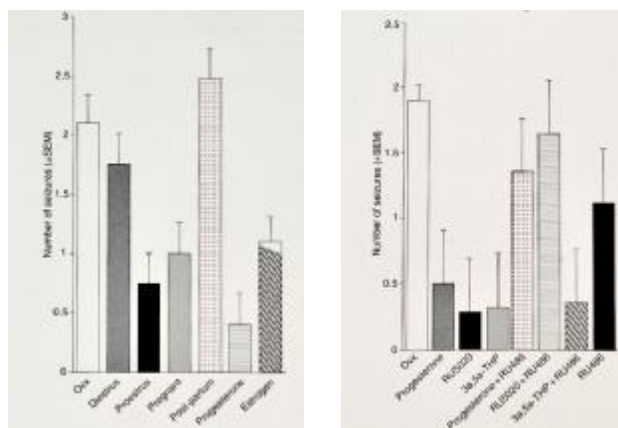
Taubøll et al. *Epilepsy Res* 1991



## Эндокринные изменения во время менструального цикла



## Частота приступов меняется во время эстрального цикла и после введения половых стероидов у крыс

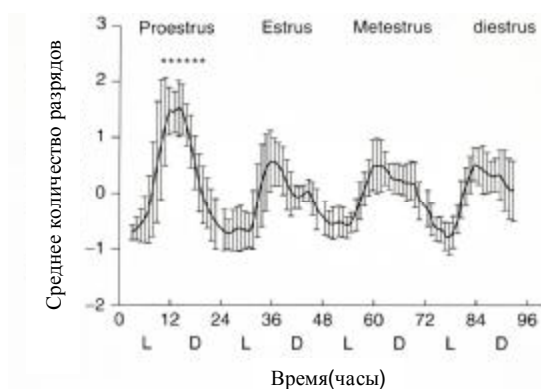


Пентилентетразол-индуцированные судороги  
Frye & Rhodes, *Basic Epilepsy Res*, 2009

Oslo universitetssykehus



## Количество разрядов спайк-волна варьирует во время эстрального цикла у крыс с абсансами

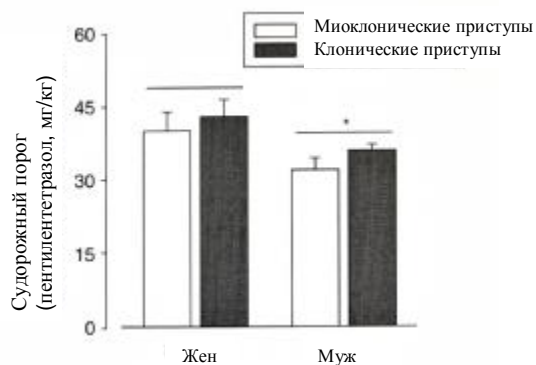


Luitelaar et al, *Basic Epilepsy Res*, 2009

Oslo universitetssykehus



## Судорожный порог при миоклонических судорогах в зависимости от пола



From: Reddy DS. Basic Epilepsy Res 2009

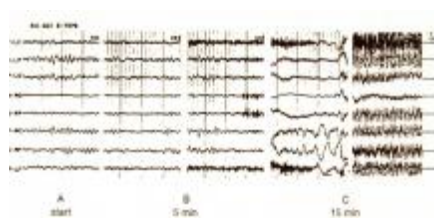
Oslo universitetssykehus



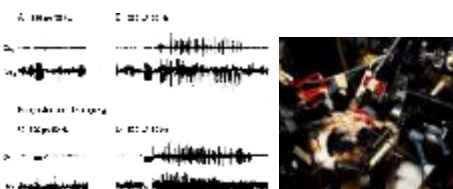
## Какие прямые эффекты различных половых стероидов на эпилепсию? «Итог»

Эстроген - это **конвульсант**  
Он усиливает эпилептическую активность

Прогестерон – это **антиконвульсант** Он **понижает** эпилептическую активность



Logothetis, 1959

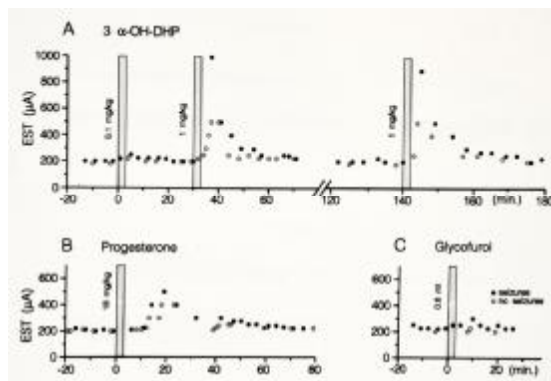


Oslo universitetssykehus

Taubøll E, Lindström S, 1993



## Прогестерон и его метаболит 3 $\alpha$ -гидрокси-дигидропрогестерон повышает судорожный порог в зрительной коре у кошек *in vivo*



Taubøll & Lindström, *Epilepsy Res* 1993



## Эффект стероидных гормонов на судорожный порог при моделировании приступов

Гормоны	ЭСТ		Пентилентетразол-индуцирование		Киндлинг	
	Ж	М	Ж	М	Ж	М
Эстрадиол	—	—	↓↓	↓	↓	↓
Тестостерон	↑	↑↑	↑	↑↑	—	—
Прогестерон	↑↑	↑	↑↑	↑	—	—
Кортизол	↓	↓	↓	↓	—	—
Альдостерон	—	—	—	—	—	—



## Специфические эффекты женских стероидов на начало индуцированной низким уровнем Mg<sup>2+</sup> эпилептиформной активности

	$\beta$ -эстрадиола бензоат	прогестерон	Прогестерон+эстрадиола бензоат
энторинальная кора	Нет эффекта	Усиление	Нет эффекта
зона гиппокампа	Нет эффекта	Уменьшение	Нет эффекта

Velsikova & Velisek, *Basic Epilepsy Res*, 2009



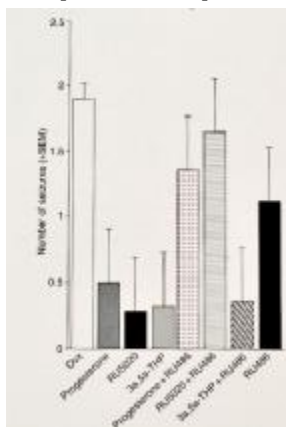
## Каковы механизмы влияния половых стероидных гормонов на приступы?

- **Классические механизмы**
  - Влияние на межклеточные рецепторы
  - Рецепторы к эстрогену  $\alpha$ ,  $\beta$ ; прогестероновые рецепторы; рецепторы к андрогенам
- **Неклассические механизмы**
  - «мембранные» рецепторы; влияние на ионные каналы, GABA, NMDA





## Классические и неклассические механизмы противосудорожного действия прогестерона

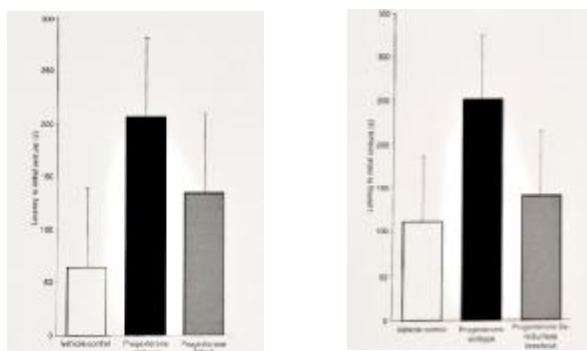


Пентилентетразол-индуцированные судороги  
*Frye & Rhodes, Basic Epilepsy Res, 2009*

Oslo universitetssykehus



## Классические и неклассические механизмы противосудорожного действия прогестерона

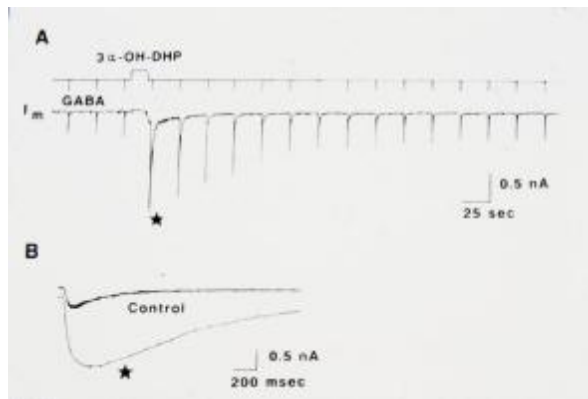


Пентилентетразол-индуцированные судороги  
*Frye & Rhodes, Basic Epilepsy Res, 2009*

Oslo universitetssykehus



**Неклассические механизмы прогестинов:  
метаболит прогестерона 3 $\alpha$ -гидрокси-  
дигидропрогестерон усиливает  
ингибиторный эффект ГАМК**

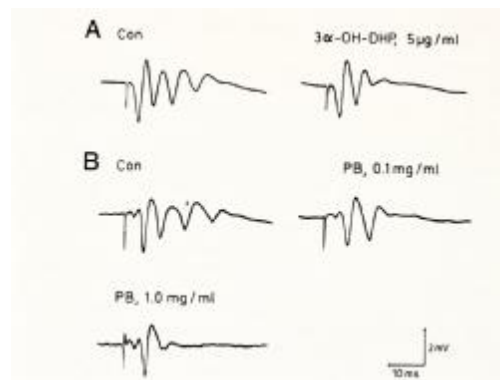


*Majewska MD, et al. Science 1986*

Oslo universitetssykehus



**3 $\alpha$ -гидрокси-дигидропрогестерон и  
пентобарбитал понижают эпилептическую  
ГАМК-ергическую активность (пенициллин-  
индуцированную) в срезе гиппокампа**

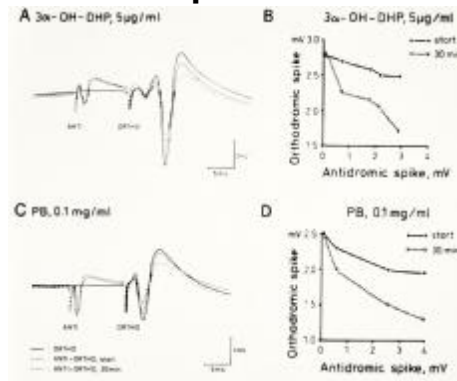


*Taubøll & Gjerstad. Epilepsia 1993*

Oslo universitetssykehus



## Метаболит прогестерона 3 $\alpha$ -гидрокси-дигидропрогестерон повышает возвратное торможение (ГАМК-ергическое) в гиппокампе крыс



Taubøll & Gjerstad. *Epilepsia* 1993

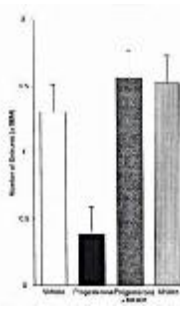
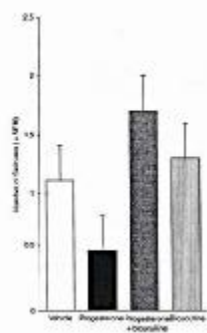
Oslo universitetssykehus



## Прогестерон влияет как на ГАМК, так и на NMDA рецепторы

Влияние на ГАМК-ергические механизмы

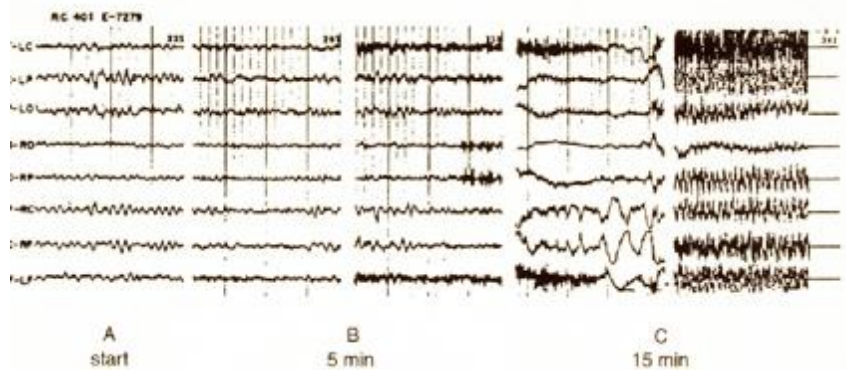
Влияние на NMDA-рецепторы



Oslo universitetssykehus



## Эстрадиол снижает судорожный порог у людей



*Logothetis, 1959*

Oslo universitetssykehus



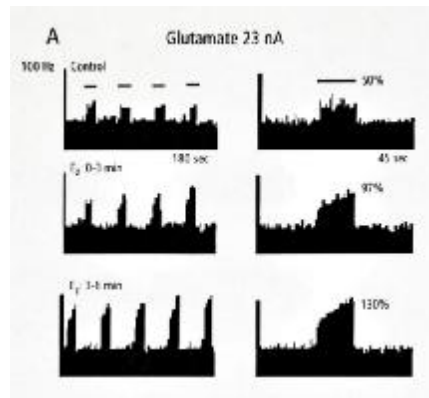
## Механизмы возбуждающего эффекта эстрогена

- Внутриклеточные эффекты, рецепторы к эстрогену  $\alpha$ ,  $\beta$
- Неклассические эффекты
  - Рецепторы ГАМК
  - GAD
  - NMDA
- Изменяет плотность дендритных шипиков

Oslo universitetssykehus



## Эстрадиол усиливает глутамат-ергические ответы в гиппокампе



Woolley

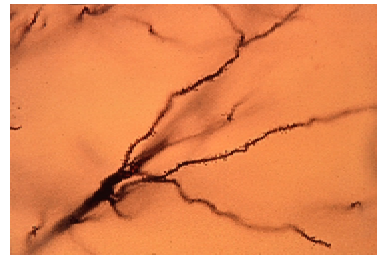
Oslo  
universitetssykehus



## Плотность дендритных шипиков увеличивается на 30% после введения эстрадиола



До эстрадиола



После эстрадиола

Плотность и число дендритных шипиков и возбуждающих синапсов  
меняется при введении эстрадиола, а также в зависимости от  
эстрального цикла *Studies by Woolley, Gould and McEwen, 1990s.*

Oslo  
universitetssykehus



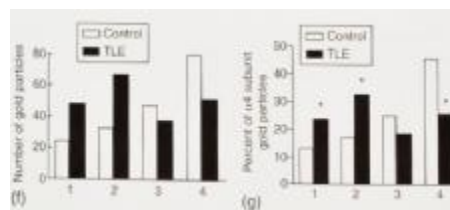
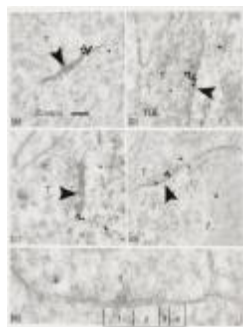
## Изменение структуры субъединиц ГАМК-рецепторов в течение менструального цикла

- Выход прогестерона (пременструальный) изменяет структуру субъединиц ГАМК-рецепторов
- Усиленная стимуляция и гипервозбудимость  $\alpha 4$ -субъединицы
- $\alpha 4$ -субъединица подавляет чувствительность BZ ГАМК-рецепторов
- Увеличение экспрессии  $\alpha 4$ -субъединицы может опосредованно ингибировать ГАМК-рецепторы
- Это может способствовать возникновению катамениальной эпилепсии
- **Ганаксалон действует на  $\alpha 4$ -субъединицы ГАМК рецепторов – новый метод лечения катамениальной эпилепсии?**

Reddy DS. *Epilepsy Res*, 2009



## Увеличение количества $\alpha 4$ -субъединиц ГАМК-рецепторов в клетках эпилептогенной зубчатой извилины по сравнению с контрольной группой



$\alpha 4$  субъединицы ГАМК-рецепторов менее эффективны

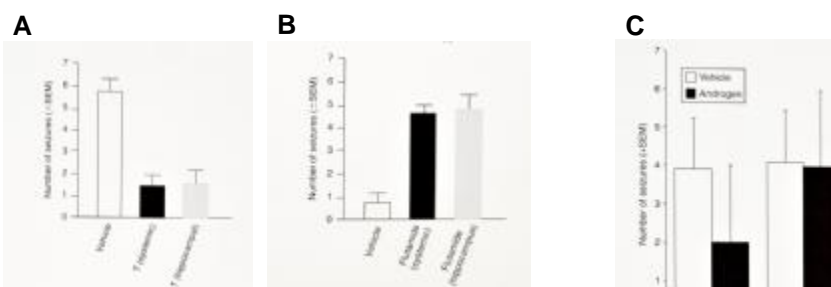
Количество  $\alpha 4$  субъединиц зависит от уровня гормонов

$\alpha 4$  иммунореактивность чаще в симметричных ГАМК-ергических синапсах у крыс с лобно-височной эпилепсией

Sun C et al. *J Neurosci* 2007



## Возможные противозепилептические эффекты андрогенов



A,B. Частота приступов у самцов мышей после гонадэктомии. Флутамид (антагонист рецепторов андрогена) - проконвульсант.

C. Мыши с тестикулярной феминизацией и отсутствием андрогеновых рецепторов не имеют антиконвульсивного действия андрогенов  
*Frye & Rhodes, Basic Epilepsy Res, 2009*



## Взаимодействие между гормонами и эпилепсией

1. Влияние гормонов на эпилепсию

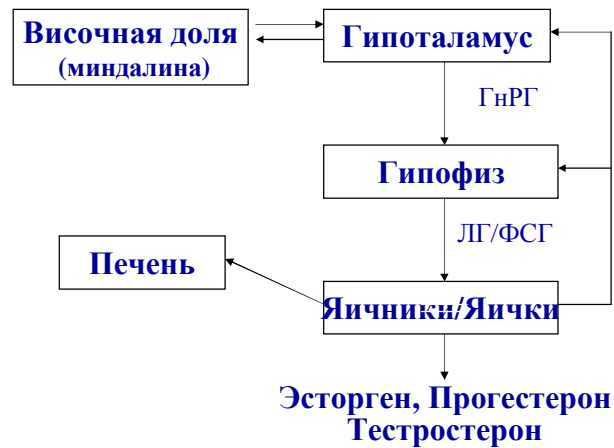
2. Влияние эпилепсии на гормоны



First Gender Issues in Epilepsy Meeting, 2007



## Эффект эпилепсии на гормоны



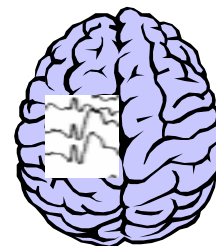
## Эффекты эпилептической активности- I

1. Раздражение миндалины у котов - гипосексуальность

*Feeney DM et al. Epilepsia 1998;39:140-9*

2. Моделирование лимбической эпилепсии у крыс: нарушение менструального цикла, нарушение брачного поведения

*Mellanby et al. Epilepsia 1993;34:220-7.*

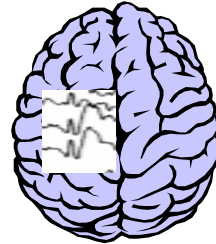




## Эффекты эпилептической активности- II

Эпилептическая активность нарушает  
баланс половых гормонов

1. Раздражение миндалины у кошек:  
ановуляция, тестостерон ↑  
повышение числа кист яичника  
*Edwards HE et al. Epilepsia 1999;40:1370-7.*

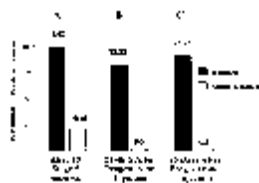


2. а) Раздражение миндалины у кошек:  
Тестостерон ↑, эстроген ↑,  
пролактин ↑  
б) Максимальные электрошоковые  
приступы у крыс: тестостерон ↓  
*Edwards HE, et al. Epilepsia 1999;40:1490-8*

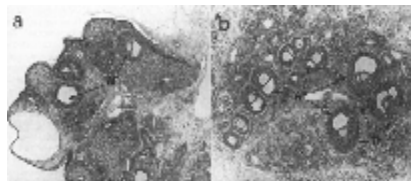
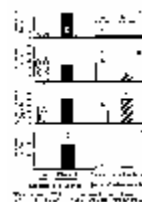


## Самки крыс: Эффекты приступов на репродуктивную функцию

Нарушение цикличности секреции яичниками



Повышение тестостерона



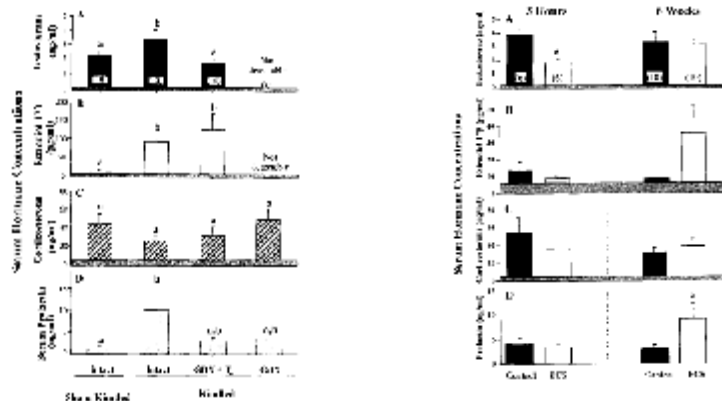
Увеличение числа кистозных  
фолликулов

*Edwards HE et al. Epilepsia, 1999*



## Самцы крыс:

### Различные эндокринные эффекты при киндлинг-стимуляции и максимальных электрошоковых приступах



Edwards HE, *Epilepsia* 1999

Oslo universitetssykehus



### Эпилептическая активность приводит к латерализации эндокринной репродуктивной функции

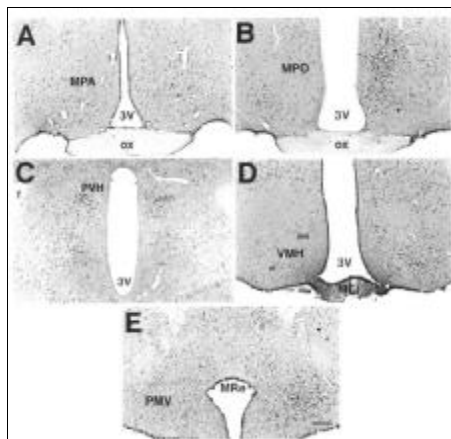
- Активность в миндале имеет в основном ипсилатеральные эффекты на гипоталамическую регуляцию репродуктивной функции
- Имеется асимметрия в содержании гормонов гипоталамуса и регуляции репродуктивной функции

Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, de la Calle S, Elmquist J, Holmes GL, Herzog AG. *Epilepsia* 2000;41:34-41.

Oslo universitetssykehus



## Латерализованная височнолимбическая активация гипоталамуса

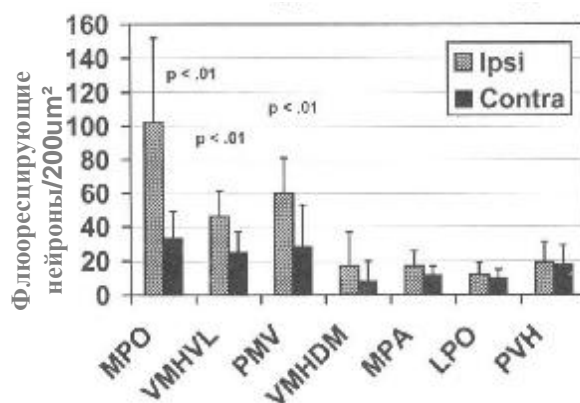


У животных стимулировали правую миндалину  
**А, С:** Одинаковое число флюоресцирующих нейронов в левой и правой преоптической зоне и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса  
**В, D, E:** Асимметрия, ипсилатерально большее число флюоресцирующих нейронов в преоптической зоне, вентромедиальных ядрах и преамиллярных ядрах

Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, de la Calle S, Elmquist J, Holmes GL, Herzog AG. *Epilepsia* 2000;41:34-41.



## Ипсилатеральная и контрлатеральная активация различных зон гипоталамуса

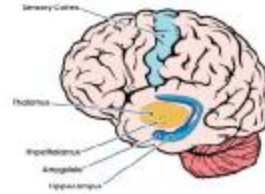


Silveira DC, Klein P, Ransil BJ, Liu Z, Hori A, de la Calle S, Elmquist J, Holmes GL, Herzog AG. *Epilepsia* 2000;41:34-41.



## Асимметрия в эндокринном ответе

- Асимметричная активация миндалины приводит к асимметричной активации гипоталамуса
- Асимметричная активация гипоталамуса приводит к различным репродуктивным расстройствам
- Асимметрия гипоталамуса выражается в различном содержании ГнРГ, различном влиянии на репродуктивную функцию и контроль полового поведения



## Повреждение островковой коры влияет на выработку тестостерона и ЛГ у крыс – асимметричные эффекты



Banczerowski P et al, Brain Res, 2001

## Эпилептическая активность влияет на эндокринную функцию также и у людей

### Асимметрия в эндокринных репродуктивных нарушениях у женщин

- Очаг в левой височной области повышает встречаемость синдрома поликистозных яичников
- Очаг в правой височной области повышает встречаемость гипогонадотропного гипогонадизма (*Herzog, Neurology, 1993*)

### Асимметрия в эндокринной функции у женщин

- Частота выработки ЛГ
- Соотношение ЛГ/ФСГ
- Общий тестостерон

Выше при очаге слева, чем справа, при лобновисочной эпилепсии (*Herzog et al Ann Neurol, 2003*)



## Эпилептическая активность также нарушает цикличность выработки ЛГ у мужчины

- 10 мужчин с височно-лобной эпилепсией, у 7 очаг слева
- 2x24h регистрация, интериктальная + постиктальная
- **Цикличность выработки ЛГ нарушена**
  - Циркадные и ультрадианные ритмы нарушены
  - Интериктально: дневной пик выброса ЛГ задержан
  - Постиктально: случайный разброс времени пика выброса ЛГ+ задержка интервалов между выбросами

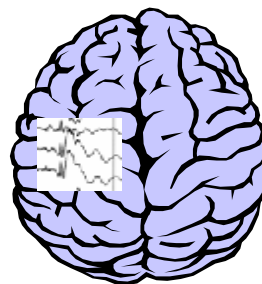
*Quigg M et al, Epilepsia 2006*



## Эпилепсия нарушает гормональный баланс – исследование на человека

- Височно-лобная эпилепсия влияет на секрецию пролактина и цикличность выработки ЛГ

*Pritchard -83; Sperling -86; Herzog-90,03; Quigg -02*

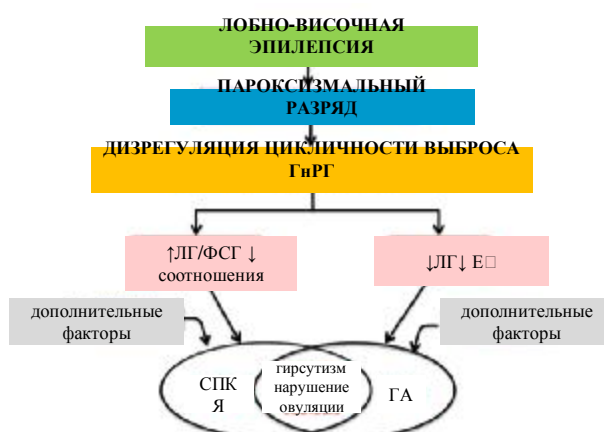


- Латерализация влияет на тип нарушения гормонального баланса

*Herzog -86, 93, 03; Daniele -97*



## Влияние эпилептической активности на эндокринную функцию – предполагаемая схема



*From Verrotti et al 2010*



## Соотношение между частотой приступов и половыми стероидными гормонами?

*Galimberti et al. Epilepsia 2005; 46: 517-23*

Эпилепсия у женщин: Кортизол ↑, Дегидроэпиандростерон-сульфат ↓

Наблюдалась зависимость от частоты приступов

*Svalheim et al. Seizure 2003; 12: 529-33*

Больше расстройств менструального цикла у женщин с большей частотой приступов

*Murialdo et al. Epilepsia 2009;50:1920-6*

Женщины с парциальной эпилепсией:

Нет зависимости между уровнем гормонов/ановуляторными циклами и частотой приступов

Эстроген и прогестерон снижен у пациенток с большей частотой приступов, по сравнению с контрольной группой

**Вывод:** Скорее всего, есть взаимосвязь между частотой приступов и гормональными нарушениями

Но: Проблема во всех трех исследованиях - влияние АЭП



## Заключение

- Гормоны влияют на эпилепсию
  - Эстрогены – возбуждающий эффект, прогестины – тормозящий, андрогены – в основном тормозящий
  - Важны как классические, так и неклассические механизмы
  - Неклассические мембранные механизмы особенно важны, в основном связаны с ГАМК-ергическими механизмами. Также влияние на глутамат-ергические механизмы
  - Морфологические эффекты (плотность дендритных шипиков, перестройка субъединиц рецепторов)
- Эпилепсия влияет на гормоны
  - Эпилептическая активность в височной области, особенно в миндалинах, влияет на работу гипоталамуса и нарушает частоту секреции ГнРГ
  - Побочные эффекты эпилептической активности на репродуктивную функцию



**Спасибо!**



Осень, 2014

