

Katameniyal Epilepsi

Catamenial Epilepsy

Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK,¹ Çiğdem ÖZKARA²

¹Bakırköy Prof Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul



Dr. Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK

Özet

Menstrüel siklusun belirli evrelerinde (perimenstrüel ve periovulator evreler) nöbetlerin kümeler oluşturması durumunda katameniyal epilepsilerden bahsedilir; prevalansı %10–70 aralığında değişmektedir. Perimenstrüel (en sık); periovulator, yetersiz luteal faz olmak üzere 3 tipe ayrılır. Fizyopatolojisinde; üreme ile ilişkili steroid hormonların nöroaktif özellikleri (direk membran ilişkili kısa süreli etki ve intrasellüler reseptör/genomik ilişkili uzun süreli etki) ve bunların serum düzeylerindeki sıklık değişiklikleri, epileptik alanın nöroaktif steroidlere olan duyarlılığı rol oynar. Steroid hormonlardan progesteron ve nörosteroidler antikonvülzan etkiliyken; en iyi bilinen prokonvülzan olan östrojenin son çalışmalarda Neuropeptit Y üzerinden antikonvülzan etkisi olabileceği de gösterilmiştir. Katameniyal epilepsi tedavisinde i. Hormonal (Medroxyprogesterone acetate, Clomiphene, Triptorelin, Leuprolide, Progesteron, Goserelin); ii. Non-hormonal (Asetazolamid, Clobazam, Lamotrigine, Levetirasetam) ve iii. Nörosteroid bazlı tedaviler (Ganaxolone) kullanılır. Nöbet ve adet döngüsü takvimi tutulması, adet öncesi ve sonrası antiepileptik ilaç düzeylerinin ölçülerek doz ayarlanmasının yapılması, aralıklı benzodiazepin uygulanması, adet dönemlerinde asetazolamid veya oral kontraseptif gibi hormonal tedaviler verilmesi tedavi stratejileri arasında yer alır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptikler; epilepsi; menstrüel siklus; östrojen; patofizyoloji; progesteron; reproduktif hormon replasman tedavisi.

Summary

When seizures occur in clusters during certain stages of the menstrual cycle (perimenstrual and periovulatory stages), it is defined as catamenial epilepsy. The prevalence varies between 10% and 70%. There are 3 patterns of catamenial epilepsy: perimenstrual (most common), periovulatory, and seizures in the insufficient luteal phase. In the pathophysiology of this occurrence, the neuroactive properties of the reproduction-associated steroid hormones (direct membrane-associated short-term effect and intracellular receptor/genomic-related long-term effect) and their cyclic changes in serum levels play a role in the susceptibility of the epileptogenic area to neuroactive steroids. Among steroid hormones, while progesterone and neurosteroids are known as anticonvulsants, estrogen, the best known proconvulsant, has been found in recent studies to also have anticonvulsant effects related to Neuropeptide Y. Hormonal (medroxyprogesterone acetate, clomiphene, triptorelin, leuprolide, progesterone, goserelin), non-hormonal (acetazolamide, clobazam, lamotrigine, levetiracetam), and neurosteroid-based therapies (ganaxolone) are used in the treatment of catamenial epilepsy. Seizure control and menstrual cycle maintenance, measurement of the blood level of antiepileptic drugs before and after menstruation and adjustment of the drug dosage as required, intermittent benzodiazepine administration, acetazolamide, or hormonal treatments such as oral contraceptives during menstruation are among the treatment strategies for catamenial epilepsy.

Key words: Antiepileptics; epilepsy; menstrual cycle; estrogen; pathophysiology; progesterone; reproductive hormone replacement therapy.

Giriş

Epilepsi nöbetlerinin bazı hastalarda belli dönemlerde kümeleşme eğilimi gösterdiği öteden beri bilinmektedir. Neredeyse hastaların %50'sinden fazlasında bu durum gözlenmekte olup zamansal bir kümelenme eğilimi gösterir.^[1,2] Erkeklerin %29'unda kadınların %35'inde nöbetler kü-

meler halinde gelir.^[3] Menstrüel siklusun belirli evrelerinde (perimenstrüel ve periovulator evreler) nöbetlerin kümeler oluşturması durumunda katameniyal epilepsilerden bahsedilir; 'kataminios' Yunanca'dan türetilmiştir "aylık" anlamı taşımaktadır. Katameniyal epilepsi (KE) döngüsündeki belirli noktalarda kümelenen, sıklıkla ilaçlara dirençli nöbetlerin eşlik ettiği kompleks nöroendokrin bir tablodur.^[4,5] İlk kez

Geliş (Submitted): 04.12.2017

Kabul (Accepted): 05.02.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Rabia Gökçen GÖZÜBATIK ÇELİK

e-posta (e-mail): gokcen3@hotmail.com



1885 yılında Gowers, menstrüel siklus başında nöbet kümenlenmesinin olabileceğinden bahsetmiştir.^[6]

Tüm çalışmalara bakıldığında KE prevalansı %10–70 aralığında değişmektedir.^[7–14] Bu geniş değişkenlik, adet döngüsüyle ilişkili nöbet alevlenmesini tanımlamak için kullanılan farklı kriterlere, siklus günlüklerinin ve nöbetlerin yanlış kayıt edilmesi gibi metodolojik faktörlere bağlıdır. Genel olarak, bu çalışmalar, epilepsili 3 kadından en az 1'inin KE alevlenmesi gösterdiğini destekler ve nöbetler sıklıkla mevcut ilaç tedavilerine dirençlidir.^[5–8,10]

Katameniyal epilepsinin patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir ancak hayvan modelleri ve epilepsili kadınlarda yapılan çalışmalarda, fizyopatolojisinin, üreme ile ilgili steroid hormonlarının nöroaktif özelliklerine; nörosteroidlerin serumdaki sıklık değişikliklerine ve epileptojen odakların nörosteroid etkisine ve duyarlılığına dayandığını düşündürmektedir.

Menstrüel siklus normal bir kadında (kanamanın başladığı günü birinci gün kabul edilerek) a. Menstrüel faz (-3. gün ile +3. gün arası); b. Folliküler faz (+4. gün ile +9. gün arası) c. Ovulator faz (+10. gün ile +16. gün arası) d. Luteal faz (+17.gün ile -4. gün arası) olmak üzere 4'e ayrılır. Katameniyal epilepsi tanısı için en az iki menstrüel siklus döngüsü ele alınmalı ve bu dönemde nöbet sıklığı en az iki kat artmış olmalıdır.

Herzog ve ark. menstrüel siklustaki nöbet alevlenmelerini 3 tipe ayırmıştır: i. perimenstrüel tip ii. periovulator tip ve iii. yetersiz luteal faz tip (serum progesteron düzeyi (<5 ng/mL).^[5,15,16] Diğer bir çalışmada^[11] katameniyal epilepsilerin %16.3 anovulator fazda gerçekleştiği belirtilmişse de günümüzde katameniyal epilepsili kadınlarda hem ovulator (yetersiz luteal faz ilişkili) hem anovulator fazlı sikluslarda nöbetlerin sıklığında artış izlendiği bilinmektedir.^[5] Klinikte en sık perimenstrüel tip katameniyal epilepsi izlenmektedir.^[5]

Adet döngüsü sırasında endokrin sekresyonun fizyolojik varyasyonları nöbet oluşumunu etkiler. Ovulasyon sikluslarında nöbet sıklığı, serum östrodiol/progesteron ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir.^[7,15,17] Bu oran ovulasyon ve menstruasyon öncesi günlerde en yüksektir ve orta luteal faz sırasında en düşüktür. Muhtemelen, benzodiazepin çekilmesine benzer şekilde, progesteronun aniden geri çekilmesi, nöbet sıklığının adet öncesi yükselişinin nedeni olabilirken, ovulasyondan önceki günlerde serum östrodiol konsantrasyonundaki hızlı ve ani yükselme bu nöbeti tetiklemektedir.^[16–19] Siklus ortasındaki nöbet alevlenmeleri ise ovulasyon öncesi progesteronun artış göstermediği ancak östrojenin serumda görece artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir; anovulator döngüler hariç

tutulursa, progesteron düzeyinin en yüksek olduğu luteal fazda nöbet sıklığı en azdır.^[16,17,20]

Anovulator siklus, luteal fazda beklenenden düşük progesteron düzeyi ile karakterize olup (<5 ng/mL) bu kadınlarda perimenstrüel fazda nöbet sıklığı, progesteron seviyelerinde belirgin bir artış olmadan da sıklık döngünün orta dönemine denk gelen östrojen yükselmesinin hala devam etmesi nedeniyle artar. Düzenli adet gören kadınların %10'unda da normal sikluslarına ek olarak bazı dönemlerde anovulator siklus gözlenebilir ki bu durum anovulator sikluslarla giden katameniyal epilepsinin tanınmasını engelleyebilir; hastalar her adet döneminde artan nöbet sıklığından bahsetmezler. Ayrıca, yapılan bir çalışmada temporal epilepsili kadınların %35'inde anovulator siklus olduğu saptanmıştır.^[21,22]

Bazı çalışmalarda sol temporal lob epilepsili (TLE) kadınlarda sağ TLE lile göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha sık KE prevalansı saptanmıştır.^[23] Ayrıca bir çalışmada; KE kadınlarda sağ TLE olanların, sol TLE olanlara göre nöbet başlangıç yaşlarının daha erken ve hastalık süresinin daha uzun olduğu izlenmiştir. Öte yandan; üreme fonksiyon bozukluğu ile nöbet başlangıç yaşı arasında geçen sürenin sağ TLE ve KE olan kadınlarda daha uzun olduğu tespit edilmiştir.^[24] Yine aynı çalışma bağlamında; sağ TLE ve KE olan kadınlarda KE olmayanlara göre nöbet başlama yaşının daha erken olduğu; hastalık süresinin, üreme fonksiyon bozukluğu süresinin ve nöbet başlangıç zamanı ile üreme fonksiyon bozukluğu süresi arasındaki zamanın daha uzun olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak; yaş, tüm hormonal faktörlerden bağımsız şekilde; genç yaşlarda KE arttığını destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır.^[7]

Patofizyoloji

Katameniyal epilepsinin nedenleri olarak; ovaryum hormonu sekresyonunda fizyolojik değişiklikler, kandaki ve elektrolit dengesindeki dalgalanmalar, antiepileptik ilaç seviyelerindeki değişiklikler gibi bir dizi mekanizma öne sürülmüştür.^[5,14,25,26] Backstrom (1976), nöbetler ile steroid hormonları arasındaki ilişkiyi karakterize eden ilk araştırmacıdır.^[17] Üreme ile ilişkili steroidlerin nöroaktif özellik taşıyarak hem intrasellüler (kısa süreli etki) hem de membran düzeyinde (uzun süreli etki) nöbet oluşumunda rol oynadıklarına dair moleküler, nöronal, deneysel bir çok kanıt bulunmaktadır. Ayrıca östrojen ve progesteronun serebral ve beyin sapı bölgelerindeki nöronal gelişme ve plastisite üzerinde, nörotransmitterlerin sentezi, salınması ve taşınmasını düzenleme kapasiteleri sayesinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir.^[15,27–29]

Östrojenin Rolü

Östrojenlerin, periovulator tip KE de dahil olmak üzere hem insanlarda hem de hayvanlarda prokonvülzan etkileri-

nin olduğu yaygın olarak bilinmektedir.^[14,17,30-34] Ancak yine son yapılan hayvan model çalışmalarında antikonvülzan özellikteki moleküllerin seviyesini de arttırarak nöbetten koruyucu etkisinin de olduğu gözlenmiştir.^[7,35]

Östrodiolün nöronal eksitabilitiyi nasıl arttırdığına ilişkin net bir mekanizma bilinmemektedir. Cinsiyet, yaş, hormon özelliklerinin (doğal veya sentetik) ve reseptör dağılım yerlerinin, tedavi süresinin bu etkide rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^[7]

Hayvan modellerinde; limbik nöbet eşiğinin östrodiol seviyeleri ile ters orantılı olduğu (dişi sıçanlarda); östrodiolün tavşanlarda intravenöz veya topikal uygulaması ile spontan paroksizmal deşarjların arttığı izlenmiştir.^[36] Bununla birlikte, kedi ve tavşanlarda yapılan diğer bir çalışmada da düzenli bir menstrüel siklus döngüsünde hipokampusta nöbet eşiğinin azalmış, amigdala ise artmış olduğu gösterilmiştir.^[36,37]

Östrojenlerin hem hücre içinde (ERα ve ERβ) hem de membran üzerinde çoklu membran ilişkili reseptörleri bulunmaktadır.^[6,14,25,36] Bu reseptörleri aracılığı ile konvulzan ve anti-konvulzan etkilerini birçok farklı mekanizmayla gösterebilir:

Buna göre; östrodiol akson terminallerindeki plastisiteyi modüle ettiği gibi hipokampal CA1 piramidal nöronlardaki dendritlerin dal sayısını ve dendrit dalları üzerinde bulunan eksitator özellikteki NMDA reseptör subuniti yapımı için m-RNA oluşumunu arttırır.^[7,38,39] Bir diğer olası mekanizma da, östrodiolün, ovariectomize edilen sıçanlarda gama-aminobütirik aside (GABA) glutamat dönüşümüne aracılık eden enzim glutamik asit dekarboksilazın dönüşümünü engellediği saptanmış ve bu mekanizma ile de nöbet oluşumunu tetiklediği hipotez edilmiştir.^[7,40]

Logothetis ve ark., intravenöz östrojen infüzyonlarının, epilepsili kadınlarda hızlı interiktal epileptiform aktivite ile ilişkili olduğunu ve adet öncesi östrojen verildiğinde nöbetleri daha da şiddetlendirdiğini ortaya koymuşlardır ancak aynı araştırmacının sentetik (alfa-östrodiol) östrojen ile yaptığı çalışmanın devamında hastaların nöbet sıklık ve şiddetinde herhangi bir değişiklik olmadığını izlenmiştir.^[7,30,35]

Epilepsili kadınlarda, nöbet duyarlılığı ile östrojen-progesteron oranı arasında pozitif bir korelasyon bulunur ve bu oran premenstrüel ve preovulatar dönemlerde pik yaparken luteal evrenin ortasında azalmaktadır.^[6]

Katameniyal epilepsili kadınlarda östrodiol düzeyleri perimenstrüel fazda (~35 pg/mL); luteal fazın ortasından (~104 pg/mL) ve folliküler fazlardan (~151 pg/mL) daha düşüktür. El-Khayat ve ark. KE kadınlarda progesteron düzeylerinin

perimenstrüel fazda daha düşük olduğunu ve östrojen/progesteron oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, KE birçok hastada, menstruasyon sırasında diken yavaş dalga gibi epileptiform aktivitelere belirgin artış izlendiği bunların sonucunda östrodiolün anovulasyon döngülerinde belirgin bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^[41]

Perioovulatar tip KE patofizyolojik hipotez ise, (luteal fazın erken safhaları haricinde) progesteron tarafından engellenemeyen, östrojenin siklusun ortasına denk gelen dönemde yükselmesine atfedilmiştir. Bununla birlikte, dolaşımdaki östrojenlerin perimenstual veya anovulatar katameniyal nöbetlerin oluşumu arasındaki tam ilişki belirsizliğini korumaktadır.^[5,16]

Buna karşılık, kadınlarda kronik östrojen uygulaması içeren birkaç çalışmada östrojenin antikonvülzan olduğu veya nöbetler üzerinde etkisi olmadığını gösteren çeşitli çalışmalar da vardır.^[42-44] Östrojen kaynaklı nöroproteksiyon, ilk olarak status epileptikus modellerinde düşük dozlarda östrodiolün nöroprotektif etkili olabileceği Veliskova ve ark. tarafından gösterilmiştir.^[43] Osborne ve Frye yaptığı hayvan model araştırmasında benzer çalışmaları destekler şekilde östrodiolün antikonvulzan etkisi olduğunu ve östrodiolün hipokampustaki nöronlarda progesteronun bir metaboliti olan, antikonvulzan etkisi bilinen 5α-pregnan-3α ol-20-one (3α, 5α-THP) seviyesini arttırarak antikonvulzan özellik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.^[7,35] Ek olarak östrodiolün; hem nöbet koruyucu etkilere hem de hipokampal uyarılabilirliği arttırdığı gösterilen, hipokampusta bulunan, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini arttırdığına dair kanıtlar da vardır.^[25] Estradiol ve BDNF, nöbetleri ve epilepsiyi etkileyecek birçok etkiye sahip olan Nöropeptit Y'yi etkiler.^[43,44] Altta yatan çoklu mekanizma nedeniyle östrodiolün net etkisini tahmin etmek zordur.

Progesteronun Rolü

Progesteronun çeşitli epilepsi modellerinde antikonvulzan etkinliğinin olduğu bilinmektedir.^[6,45,46] Yapılan son çalışmalar, epileptogenez modellerinde progesteronun antiepileptojenik etkilerini teyit etmektedir.^[6,47,48] Progesteron katameniyal epilepsilerin patofizyolojisinde kritik role sahiptir. Hayvan ve insan çalışmaları, adet öncesi nöbetlerin, menstrüel siklusun hemen öncesinde, sırasında ve sonrasında progesterondaki hızlı düşüş ile ilişkili olduğunu açıkça göstermektedir.^[49,50] Progesteron seviyesindeki değişiklik ve progesteron/östrodiol oranı direkt olarak katameniyal epilepsiyi ilişkilidir.^[21,31]

Progesteronun üreme ve nöbet duyarlılığını etkileyen temel iki mekanizması vardır: i. nükleer reseptör süper ailesine ait olan progesteron reseptörlerine (PR'ler) bağlanma ve ii. nörosteroid olan allopregnanolona metabolize olma.

Progesteron fizyolojik etkisini hedef hücrelerdeki progesteron sitoplazmik PR'lere bağlanarak yapar ve hormon-nükleer reseptör kompleksleri hücre çekirdeğine translokasyon olur ve burada gen transkripsiyonunu aktive eder veya susturur, böylece hedef hücrenin fizyolojik cevabını etkiler.

Progesteronun antikonvulzan etkisi sadece klasik PR etkileşmesine bağlı değildir, bu durum boş mutasyon PR gene sahip 'knockout' farelerde yapılan çalışma ile desteklenmiştir.^[51] Daha sonraki çalışmalar da 5-alfa redüktaz nörosteroidleri oluşumu ile antikonvulzan etkisinin bir kısmının oluştuğunu göstermiştir.^[6] Bunlara ek olarak endojen antikonvulzan adenozin etkisini arttırıp antikonvulzan özellik gösterdiği de diğer çalışmalarla desteklenmiştir.^[52]

Progesteron, sadece kendi karakteristik etkilerini üretmek için değil, aynı zamanda östrojen reseptör sayılarını düşürmek ve böylece östrojen etkilerini antagonize etmek için belirli sitozolik reseptörleri bağlar.^[53] Sıçanlarla yapılan bir çalışmada hızlı progesteron etkisi özellikle hipokampal CA1 bölgesinde saptanmış olup östrojen etkilerinin aksine bu bölgede dendirit sayısında ve nöron eksitabilitesinde azalışa neden olduğu gözlenmiştir.^[54]

Bäckström ve ark. 7 parsiyel epilepsili kadına luteal fazdaki progesteron seviyesine ulaşan miktarda intravenöz progesteron uygulaması; 4'ünde interiktal epileptiform elemanların anlamlı oranda azaldığını tespit etmişlerdir.^[34]

Transkranyal magnetik stimülasyonla (TMS) yapılan bir diğer çalışmada anovulatuvar ve ovülasyon döngüleri boyunca kortikal eksitabilite değişiklikleri araştırılmış ve nörolojik hastalıkları olmayan kadınlarda elde edilen TMS sonuçları, sıçanlar üzerinde yapılan çalışmaların aksine, progesteronun kortikal eksitabilite üzerindeki inhibe edici etkisini doğrulayamamıştır.^[55,56] Bu çalışmada ovülasyon döngülerinin luteal fazı boyunca progesteron seviyelerinin yükselmesi ve adet kanaması süresince progesteronun geri çekilmesi transkranyal manyetik stimülasyon parametrelerinde bir değişikliğe sebep olmazken, progesteron seviyeleri ile interiktal inhibisyon arasında bir korelasyon saptanamadığı bildirilmiştir.^[7]

Bunların dışında tedaviye yönelik yapılan başka araştırmalarda perimenstrüel nöbet alevlenmesinin tedavisinde progesteron kullanımına dair destekleyici çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalar, yardımcı doğal progesteron desteğinin döngüsel uygulamasının, katameniyal dönemde şiddetlenen, antiepileptik ilaçlara dirençli nöbetleri olan kadınların çoğunda nöbet sıklığını %50'nin altına düşürebileceğini göstermiştir.^[57] Bu hipotezle Herzog ve ark. tarafından düzenlenilen çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmaya 462 parsiyel epilepsili kadın (katameniyal/nonkatameniyal)

dahil edilmiştir. Sıklık olarak oral sentetik progestin ve plasebo uygulanarak nöbet sıklığı ve şiddeti araştırılmış ancak nöbet sıklığında veya şiddetinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir.^[58]

Progesteron, nöronal ateşlemeyi baskı altına alır; spontan ve indükte epileptiform boşalmaları azaltır; böylece nöbet oluşumunu engeller ya da nöbet sıklığını azaltır. Aynı zamanda metaboliti allopregnanolon ile birlikte hipokampal nöronlarda nöroprotektif etkileri olduğu da gösterilmiştir.^[46,58-61] Sonuçta progesteron; hem hayvan hem insan çalışmalarında genel olarak antikonvulzan etkisi kanıtlanmış bir molekül olup katameniyal epilepsi patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir.

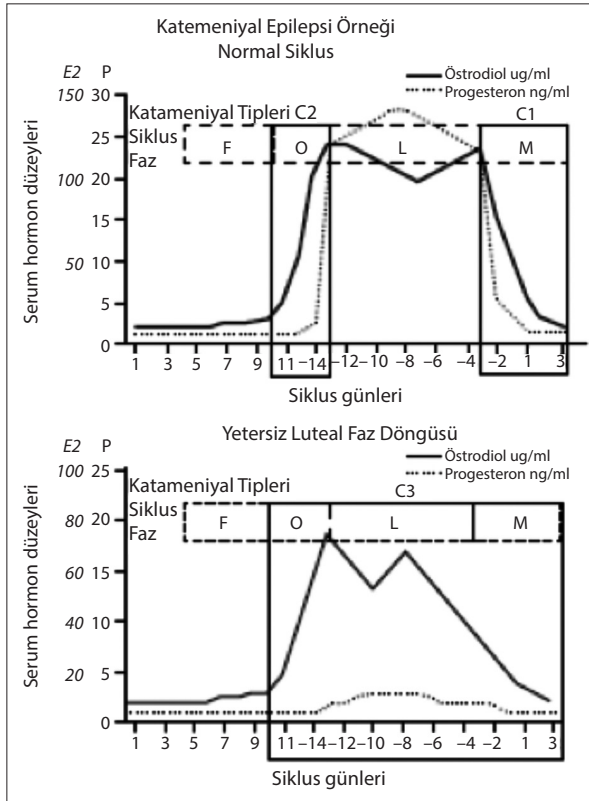
Nörosteroidlerin Rolü

Nörosteroidler lipofilik steroid bileşikleridir. Genomik olmayan mekanizmalar ile nöronların uyarılabilirliğini hızla değiştirebilirler.^[62] Kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşarlar, beyinde birikme eğilimi gösterirler.^[47,63,64] Nörosteroidlerin beyinde de sentezlendiği gösterilmiştir.^[65] En çok üzerinde çalışılan nörosteroidler; allopregnanolon (AP), allotetrahidrokidoksikortikosteron (THDOC) ve androstanediol'dür. Progesteron beyindeki birçok nörosteroid sentezi için önemli bir ara öncüdür. Progesteron kökenli nörosteroidlerin geri çekilmesinin, nöbetlere yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Nörosteroid seviyelerindeki dalgalanmalar nöbet kontrolünü güçleştirir.^[66-68] Östrodiol/nörosteroid oranı menstruasyon sırasında en yüksek seviyededir. Nörosteroidler, GABA-A reseptör aracılı inhibisyonu güçlendirdiğinden, nörosteroid aracılı inhibisyonun, adet öncesi, sırası veya sonrasındaki hızlı kaybı, katameniyal epilepsili birçok kadında artmış nöbetlerin nedeni olabilir.

Birden fazla mekanizmaya bağlı olarak katameniyal nöbetlerin oluşabileceği düşünülmektedir (Şekil 1):^[6,7,15]

1) Perimenstrüel tip (C1: 3 gün önce-3 gün sonra), olasılıkla progesteronun serum seviyesindeki keskin bir düşüşle beyindeki progesterondan kaynaklanan antikonvulzan nörosteroidlerin seviyesinde azalmaya bağlı olduğu ve bu durumun ovulatuvar siklusa sahip kadınlarda görüldüğü düşünülmektedir.

2) Perioovulatuvar tip (C2: 10. gün-13. gün), muhtemelen ovulasyondan hemen önce östrodiol dalgalanmasına bağlı olarak ovülasyon döngüsüne sahip kadınlarda ortaya çıkar ve düşük nörosteroid seviyeleri, östrodiolle uyarılan hipereksitabiliteyi dengeleyememektedir, çünkü antikonvulzan olan nörosteroidlerin kandaki düzeylerinin yükselmesi ovulasyonun sonuna kadar gerçekleşmeyecektir. Bu nedenle, görece düşük nörosteroid inhibisyonu ve belirgin östrodiol uyarımı perioovulatuvar nöbetlere neden olduğu düşünülmektedir.



Şekil 1. Katameniyal Epilepsinin Üç Örneği: Perimenstruel (C1) ve periovulator (C2) normal ovulasyon döngüsü sırasında alevlenmeler ve yetersiz luteal faz döngüsü sırasında menstruel siklusun ikinci yarısında alevlenme (C3); 1. gün: Menstruel kanamanın ilk günü, 14. gün: Ovulasyon günü. E2: Östrodiol; F: Foliküler; L: Luteal; M: Menstrual faz; O: Ovulasyon; P: Progesteron. *Andrew Herzog'un izniyle.^[15]

3) Yetersiz luteal tip (C3: 10. gün-3. gün), muhtemelen luteal faz boyunca uzun süre nörosteroid aracılı inhibisyon kaybindan ve ayrıca östrojen seviyelerinin yükselmesinden dolayı anovulasyon döngüsü olan kadınlarda görülür. Luteal faz sırasında normalde oluşan progesteron salgısı, anovulasyon döngüleri sırasında belirgin şekilde düşürülür ve beyinde anormal derecede düşük nörosteroid oluşur, bu mekanizmaya bağlı olarak nöbet olduğu düşünülmektedir. Nörosteroidler, GABA-A reseptörlerinin modülasyonu üzerinden etkilerini gösterirler; özellikle allopregnanolon ve pregnanolon, GABA-A reseptörlerinin modülatörleri üzerinde pozitif bir etkiye sahiptirler. Bu iki molekül GABA-A reseptör plastisitesini düzenler ve muhtemelen, ovaryal döngü ile ilgili GABA-A reseptör dağılımının kontrolünde rol oynarlar.^[69,70] Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, allopregnanolona uzun süre maruz kalmanın ardından menstruasyon sırasında ortaya çıkan nörosteroid çekilmesinin, artmış nöronal eksitabilite, nöbet duyarlılığına neden olduğunu ve bu geri çekilmenin benzodiazepin direnci ile bağlantılı reseptör

tör alt grup olan $\alpha 4$ -alt biriminde belirgin bir artışa neden olduğunu göstermiştir.^[7,70,71]

GABA-A reseptör $\alpha 4$ -alt birim ekspresyonunun nörosteroid-geri çekilme upregülasyonu ile ilişkisini açıklayacak mekanizmalar halen netlik kazanmamıştır. Hayvan model temelli araştırmalarda nörosteroid geri çekilmesi sırasında hipokampusta GABA-A reseptör $\alpha 4$ -alt biriminin düzenlenmesinde progesteron reseptörleri (PR)'lerin rolü ve transkripsiyon faktörü, Erken Büyüme Yanıt Faktörü-3 (Egr3), rolleri araştırılmıştır. Çalışmaların sonucunda Egr3'ün PR-bağımsız bir sinyal yoluyla aracılığı ile bu upregülasyona aracılık ettiği bilgisine ulaşılmıştır.^[6,71]

Ovaryal siklusun da nörosteroid duyarlılığı ile ilişkili olarak epileptogenez ve nöbet oluşturma durumunu etkilediği bilinmektedir ancak siklus sırasındaki değişikliklerin altında yatan moleküler mekanizmalar için net bir açıklamaya ulaşılamamıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında; GABA-A reseptörünün yapısının, ovaryan döngü sırasında progesteron seviyelerinin değişmesi ve buna bağlı olarak reseptörün de büyük değişimlere uğradığını gösterilmiştir.^[72,73] Bu çalışma doğrultusunda geç diestroz fazındaki farelerde (yüksek progesteron seviyeleri ile ilişkili), δ -ihtiva eden GABA-A reseptörlerinin ekspresyonu yükselmiş; bu, tonik inhibisyonunda bir artış ve farelerde nöbet duyarlılığında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Östrojen fazında ise (düşük progesteron seviyeleri ile ilişkili olarak) tonik inhibisyonun dişi farelerde %50 azaldığı tespit edilmiştir.^[73] 2007'de Maguire ve ark.nın ovaryektomize dişi farelerde yaptığı çalışmada, bu son çalışmayı destekler şekilde ekzojen progesteron tedavisi sonrasında δ alt ünitesinde sıklık değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir.^[74]

Carver ve ark.nın hayvan modeli çalışmasında; fare temelli perimenstrüel modelinde, perimenstrüel dönemdeki nörosteroid geri çekilmesi sonucunda, dentat girusta tonik inhibisyona ve nörosteroid duyarlılığına aracılık eden ekstrasinaptik δ -ihtiva eden GABA-A reseptörlerinin upregülasyon olduğu hipotez edilmektedir.^[75]

Tüm bu çalışmalar hipokampustaki δ alt birimini içeren GABA-A reseptörlerinin normal döngüsünü kontrol eden düzenleyici mekanizmalardaki eksikliklerin, katameniyal nöbetler için potansiyel bir moleküler mekanizma olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, KE tedavisinde nörosteroidlerin yerinin olabileceğini destekler niteliktedir.^[5]

Menopoz ve Katameniyal Epilepsi

Menopoz, beyinde nöbetlere duyarlılığı artmasına neden olacak düşük antikonvülzan nörosteroid seviyeleri ile ilişkili şekilde nöbetleri tetikleyebilir, ancak literatüre bakıldığında menopoza giren bazı kadınların daha az nöbet geçirdiği ve

büyük çoğunluğunun ise nöbetlerinde hiçbir değişiklik olmadığını destekleyen çalışmalarda mevcuttur.^[76-78]

Overektomili hayvanlarda yapılan çalışmalarda, östrojen ve progesteronun eşzamanlı olarak düşürülmesi, GABAerjik inhibisyonda bir düşüşe, dolayısıyla nöbetleri kolaylaştırmaya yol açabilir.^[79] Bununla birlikte, diğer epilepsi türlerine ilişkin insan çalışmalarında, nöbet sıklığı ve pre veya postmenopozal dönemlerde nöbetlerle ilişkili çelişkili bilgiler bulunmaktadır.^[6,7,12]

Katameniyal epilepsili kadınlar, perimenopozda yüksek östrojen seviyeleri nedeniyle nöbet sıklığında artış, postmenopozda düşük östrojen seviyeleri ile tutarlı bir şekilde nöbet sıklığında azalma yaşarlar.^[80]

Nörosteroidler ve menopoz arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi vardır. Perimenopoz ve menopoz çevresindeki steroid hormonlarındaki doğal azalmalar, epilepsili kadınlarda nöbet sıklığı veya şiddetinde değişikliğe neden olur.^[81,82]

Fikir birliği olmamakla beraber epilepsili kadınların yaklaşık %30'unda menopozun nöbet artışıyla ilişkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum özellikle standart hormon replasman tedavisi (HRT) (östrojen ve bir progestin içerir) ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle HRT alan katameniyal epilepsili kadınlarda daha sık izlenmektedir. Eksojen hormonların verildiği beyin hormonal ortamı menstruasyonu olan kadınlarda, menopozdakilerine göre belirgin olarak farklıdır.^[76]

Son olarak, menopozdaki hipoöstrojenizma osteoporoz ve kırıkları artırılabilir bu nedenle CYP P450'yi indükleyen ve hızlandırmış D vitamin metabolizması ile kemik kırıklarında artışa neden olabilecek fenobarbital, primidon, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin ve valproik asit gibi antiepileptik ilaçların epilepsi tanılı postmenopozal kadınlarda mümkün olduğunca düşük dozlarda kullanması gerekmektedir.^[76,77]

Tanı

Katameniyal epilepsi adet döngüsündeki belirli noktalarda kümelenen, sıklıkla ilaçlara dirençli nöbetlerin eşlik ettiği kompleks nöroendokrin bir hastalıktır.^[5,83] Katameniyal epilepsi tanısı menstrüel siklus ve nöbet gününün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve siklus tipinin ve süresinin karakterize edilmesiyle saptanır. Epilepsili bazı kadınlarda ovülasyon bozukluğu riski yüksektir. Yakın zamandaki bir çalışmada anovulasyon siklusları, idiyopatik jeneralize epilepsili kadınlarda %27, fokal epilepsili hastalara %14 ve kontrollerde %11 oranlarında saptanmıştır.^[84] Aynı çalışmada anovulasyondaki risk faktörü olarak 3 yıl içinde valproik asit kullanımı dikkati çekmiştir. Bununla birlikte, fokal epi-

lepsili kadınların değerlendirildiği başka bir çalışmada 100 kadından 39'unda anovulasyon döngüsü olduğu izlenmiştir.^[85] Bunlara ek olarak bir diğer çalışmada ise bazı normal sikluslu olan kadınlarda bazı sikluslarda anovulasyon olabileceği, bu gruptaki kadınlarda, nöbet sıklığının, anovulasyon döngüsü süresince daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.^[16]

Tedavi

Epilepsi kronik bir durum olmasına rağmen antiepileptik ilaçlar epileptik nöbetlerin %70-80'ini başarıyla kontrol edebilir.^[86] Uyku yoksunluğu, duygusal stres, yorgunluk ve hormonal değişiklikler gibi birçok faktör nöbetleri tetikleyebilir. Tedaviye dirençli bir nöbette klinisyen öncelikle tanısını, epilepsi sınıflamasını ve uygun antiepileptik kullanımı gibi soruları yeniden gözden geçirmelidir. Katameniyal epilepside nöbet alevlenmesi sıklığı menstrüel döngü ile ilişkili olarak ortaya çıkar ve nöbetler meydana gelirken, östrojen/progesteron seviyeleri oranı kan dolaşımında artar.^[87-89]

Sıklıkla tedaviye dirençli nöbetlerin eşlik ettiği katameniyal epilepsi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan spesifik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Katameniyal epilepsili kadınların genellikle luteal fazlarının yetersiz olduğu (anovulatuvar siklus) ve progesteronun antikonvulzan etkisi bilindiği için tedavide progesteron, progesteron metabolitleri veya östrojen antagonistlerinin mevcut antiepileptik ile birlikte kullanılabileceği hipotezi ileri sürülebilir. Hormonal ajanlar (Medroxyprogesterone acetate, Clo-miphene, Triptorelin, Leuprolide, Progesteron, Gosere-lin); Non-hormonal ajanlar (Asetazolamid, Clobazam, Lamotrigine, levetirasetam ve Neurosteroid bazlı ajanlar (Ganoksolone) ile yapılan çalışmalarda bu konuda çeşitli derecelerde klinik yanıtların alındığı bildirilmiştir.^[90-99]

Hormonal Tedavi

Doğal progesteron, katameniyal epilepsi ve yetersiz luteal faz döngüleri olan hastalar için bir tedavi seçeneğidir. İki formda uygulanabilir:

- 1) luteal faz sırasında progesteronu takviye eden siklik progesteron tedavisi; progesteron çekilme nöbetlerinden kaçınmak için
- 2) menstruasyon döngüsünü bastırmak için baskılayıcı terapi; genellikle enjekte edilebilir progestinler veya gonadotropin salınım hormonu analoglarının depo formları kullanılarak gerçekleştirilir.

Progesteron tedavi genellikle luteal fazda siklik formda verilir, ağızdan 100-200 mg/lık bir dozda, günde iki kez veya günde üç kez alınır. Progesteron oral emilimi az ve kısa yarılanma ömrüne sahip olduğundan günde birkaç kez (100-200 mg/lık bir dozda, günde iki veya üç kez) alınır. Daha

önce yayınlanmış^[102,103] siklik oral progestin çalışmalarının aksine, katameniyal epilepsili kadınlar için adjuvan siklik progesteron tedavisinin nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan ölçüde nöbet sıklığında azalmayı sağladığı bildirilmiştir.^[15,100,101]

Yine diğer bir araştırmada da bu bulguyu destekler şekilde siklik progesteron tedavisi ile katameniyal epilepsili kadınların %72'sinde nöbet sıklığında azalma izlenmiştir.^[104] Sentetik bir ilaç olan Medroksiprogesteron asetatın da, bu çalışmaları destekler şekilde, nöbet sıklığını azalttığına yönelik literatürde yayınlar bulunmaktadır.^[7,103] Sistemik oral kontraseptif ilaçların nöbet sıklığını azalttığı tespit edilmemekle birlikte kombine oral kontraseptif kullananlarda (östrojen içermelerine rağmen) nöbet sıklığında artış izlenmemiştir. Bu nedenle doğum kontrol amacıyla epilepsi kadınlarda oral kontraseptif kullanmalarında bir sakınca yoktur.^[7]

Gonadotropin salınım hormonu analogu uygulanan (28 günde bir kontrollü salınım şekli) refrakter perimenstrüel nöbetleri olan kadınlarla yapılan bir çalışmada, nöbetlerin ilk 3 haftada sıklaştığını ve bu durumun inhibisyon öncesi ovaryal östrodiol artışıyla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak nöbet sıklığına tedavi süresince genel olarak bakıldığında, hastaların nöbet sıklığında belirgin azalma tespit etmişlerdir.^[102]

Klomifen, oligoanovulasyon veya anovulasyon olan kadınlarda infertiliteyi tedavi etmek için kullanılan bir ovülasyon uyarıcıdır. Herzog ve ark. refrakter, kompleks, parsiyel epilepsi ve menstrüel bozuklukları olan 12 kadının 10'unda klomifenin nöbetleri %50 oranında azalttığını gözlemlemişlerdir.^[105]

Non-Hormonal Ajanlar

Katameniyal epilepsili kadınlarda non-hormonal ajanlar olarak karbonik anhidraz inhibitörü (Asetazolamid), Benzodiazepinler (Klobazam), Barbitüratlar (Fenobarbital), bazı antiepileptik ilaçlar özellikle Lamotrigine ve Levetirasetam kullanılmasıyla ilgili yayınlar mevcuttur.^[13,97,99-101]

Bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid, katameniyal epilepsi tedavisinde kullanılmış ve temporal, ekstra temporal lob, yaygın ve sınıflandırılmamış epilepsili 20 kadın retrospektif olarak incelenmiştir: bu çalışma bağlamında hastaların %30-40'ında asetazolamid alımı sırasında perimenstrüel nöbet alevlenmelerinin sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu izlenmiş; ancak etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır.^[14] Bu nedenle asetazolamidin katameniyal epilepsi tedavisinde uygun olabileceği diğer epilepsi tiplerinde rutin kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Öte yandan tolerans gelişmesine karşı aralıklı kullanılmasında fayda vardır.

Benzodiazepinler sinaptik GABA-A reseptör aracılı inhibisyon etkileri vardır. Bu nedenle KE profilaksisinde, aralıklı kullanımda yarar sağlayabileceği düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında; aralıklı olarak verilen 1.5-benzodiazepin Clobazam, katameniyal nöbet alevlenmelerinin uzun süre tıgını ve tedaviyle klinikte iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır.^[99] Aynı mekanizma ile fenobarbitalin uzun yarılanma ömrü ve siklik değişikliklerden etkilenmemesi nedeniyle katameniyal nöbeti olan hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.^[106] Ancak benzodiazepinlerin uzun süre kullanımı bağımlılık ve tolerabiliteye yol açabileceği için yine de uzun süre kullanımlarında bu yan etkiler açısından dikkat edilmelidir.

Liu ve ark. (2015) menstruasyon öncesi ve sonrasında aralıklı olarak uygulanan levetirasetam tedavisinin (oral 0.5 g/gün ve/veya 0.75 g/gün dozlarında), katameniyal nöbetleri kontrol etmek için faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, 20-30 mg / gün olan karbamazepin kullanan dirençli katameniyal nöbeti olan hastaya levetirasetam 10 gün aralıklarla verilmiş ve daha önceki çalışmalara benzer şekilde nöbet sıklığında azalma izlenmiştir.^[90,91,97] Kadınların hormon düzeyleri üzerinde çok az etkisi olması nedeniyle mevcut antiepileptik tedaviye dirençli olduğu düşünülen zaman aralıklarında levetirasetamın aralıklı uygulanmasının alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür.

Nörosteroid Bazlı Ajanlar

Allopregnanolonun sentetik bir analogu olan Ganoksolone, çoğu GABA-A reseptörünü modüle edebilmesi nedeniyle katameniyal epilepsi tedavisinde araştırılmaktadır. Laxer ve ark.,^[107] ganaksolonun antiepileptik etki, yan etki ve tolerabilitesinin değerlendirildiği çift kör, randomize, plasebo kontrollü, monoterapi içeren çalışmada refrakter, kompleks, parsiyel nöbet geçiren 52 hasta ele alınmıştır. Bu çalışmada tedavi ile oluşan herhangi tip yeni bir nöbet (basit kısmi nöbetler hariç JTK nöbetler) veya status epileptikus olması halinde hasta çalışmadan çıkarılmıştır; ganoksolone ile tedavi edilen hastaların %50'si, plasebo ile tedavi edilen bireylerin %25'ine kıyasla, 8 günlük bir çalışmayı tamamlayabilmişlerdir. Sonuçlarda Ganaksolonun tolerabilitesi plaseboya benzer olduğu ve ganoksolone'un katameniyal epilepsi tedavisinde hormonal yan etkisine maruz bırakmayan güvenilir iyi bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir. İlacın yeni oral formleri ve arttırılmış biyoyararlanımla daha tutarlı emillim gerçekleştirerek klinikte daha faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

Herzog ve ark 2014 de yaptığı son allopregnolon çalışmasında (NIH Progesteron Araştırması), katameniyal olan ve olmayan toplam 294 dirençli epilepsi hastaya plasebo ve progesteron (adjuvan siklik doğal progesteron) uygulanmıştır. Kan allopregnolonon seviyesi ile nöbet sıklığı açısından her

iki grup için tedavi öncesi ve sonrasında herhangi bir ilişki bulunamamakla beraber progesteron ile tedavi edilen perimenstrüel tip katameniyal epilepsili olgularda allopregnononun nöbet sıklığını azaltmada önemli bir rol oynadığı tekrar vurgulanmıştır.^[108]

Sonuç: Menstrüel siklusun belirli evrelerinde (perimenstrüel ve periovulator evreler) nöbetlerin kümeler oluşturmada katameniyal epilepsilerden bahsedilir; prevalansı %10–70 aralığında değişmektedir. Perimenstrüel (en sık); periovulator, yetersiz luteal faz olmak üzere 3 tipe ayrılır. Fizyopatolojisinde; üreme ile ilişkili steroid hormonların nöroaktif özellikleri (direk membran ilişkili kısa süreli etki ve intrasellüler reseptör/genomik ilişkili uzun süreli etki) ve bunların serum düzeylerindeki sıklık değişiklikleri, epileptik alanın nöroaktif steroidlere olan duyarlılığı rol oynar. Steroid hormonlardan progesteron ve nörosteroidler antikonvülzan etkilidir; en iyi bilinen prokonvülzan olan östrojenin son çalışmalarda Nöropeptit Y üzerinden antikonvülzan etkisi olabileceği de gösterilmiştir. Katameniyal epilepsi tedavisinde i. Hormonal (Medroxyprogesterone acetate, Clomiphene, Triptorelin, Leuprolide, Progesteron, Goserelin); ii. Non-hormonal (Asetazolamid, Clobazam, Lamotrigine, Levetirasetam) ve iii. Nörosteroid bazlı tedaviler (Ganaxolone) kullanılır. Nöbet ve adet döngüsü takvimi tutulması, adet öncesi ve sonrası antiepileptik ilaç düzeylerinin ölçülerek doz ayarlanmasının yapılması, aralıklı benzodiazepin uygulanması, adet dönemlerinde asetazolamid veya oral kontraseptif gibi hormonal tedaviler verilmesi, ileri yaş hastalarda enzim indükleyen antiepileptik tedaviler açısından (osteoporoz riski) dikkatli olunması tedavi stratejileri arasında yer alır.

Kaynaklar

- Taubøll E, Lundervold A, Gjerstad L. Temporal distribution of seizures in epilepsy. *Epilepsy Res* 1991;8(2):153–65. [CrossRef]
- Herzog AG, Fowler KM1, Sperling MR, Massaro JM; Progesterone Trial Study Group. Distribution of seizures across the menstrual cycle in women with epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(5):e58–62.
- Almqvist R. The rhythm of epileptic attacks and its relationship to the menstrual cycle. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1955;105:1–116.
- Clossen BL, Reddy DS. Catamenial-like seizure exacerbation in mice with targeted ablation of extrasynaptic δ GABA-a receptors in the brain. *J Neurosci Res* 2017;95(10):1906–16. [CrossRef]
- Reddy DS. Catamenial Epilepsy: Discovery of an Extrasynaptic Molecular Mechanism for Targeted Therapy. *Front Cell Neurosci* 2016;10:101. [CrossRef]
- Reddy DS. Neurosteroids and their role in sex-specific epilepsies. *Neurobiol Dis* 2014;72 Pt B:198–209.
- Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Verrotti C, Pavone P. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review. *Int J Womens Health* 2012;4:535–41. [CrossRef]
- Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993;34(5):827–31. [CrossRef]
- Kariyawasam SH, Mannapperuma U, Jayasuriya WJ, Weerathunga J, Munasinghe K. Occurrence of menstrual cycle related seizure patterns among epileptic women attending the tertiary neurology clinics of the National Hospital of Sri Lanka. *Epilepsy Res* 2009;84(2-3):257–62. [CrossRef]
- Bazán AC1, Montenegro MA, Cendes F, Min LL, Guerreiro CA. Menstrual cycle worsening of epileptic seizures in women with symptomatic focal epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3B):751–6. [CrossRef]
- Herzog AG, Harden CL, Liporace J, Pennell P, Schomer DL, Sperling M, et al. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol* 2004;56(3):431–4. [CrossRef]
- Reddy DS. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013;7:115. [CrossRef]
- Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Lampl Y. Lamotrigine and catamenial epilepsy. *Seizure* 2008;17(6):531–4. [CrossRef]
- Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009;6(2):392–401.
- Herzog AG. Current Concepts of Catamenial Epilepsy. *Epilepsi* 2016;22(3):75–85. [CrossRef]
- Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1082–8. [CrossRef]
- Bäckström T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976;54(4):321–47. [CrossRef]
- Guerrero R, Aso T, Brenner PF, Cekan Z, Landgren BM, Hagenfeldt K, et al. Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle. I. Simultaneous assays of progesterone, pregnenolone, dehydroepiandrosterone, testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, oestradiol and oestrone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976;81(1):133–49.
- Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(3):259–67.
- Laidlaw J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956;271(6955):1235–7.
- Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001;57(11):2133–5. [CrossRef]
- Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(4):355–9. [CrossRef]
- 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(2):185–91. [CrossRef]
- Quigg M, Smithson SD, Fowler KM, Sursal T, Herzog AG; NIH Progesterone Trial Study Group. Laterality and location influence catamenial seizure expression in women with partial epilepsy. *Neurology* 2009;73(3):223–7. [CrossRef]
- Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006;47(9):1423–40. [CrossRef]

26. Pack AM, Reddy DS, Duncan S, Herzog A. Neuroendocrinological aspects of epilepsy: important issues and trends in future research. *Epilepsy Behav* 2011;22(1):94–102. [\[CrossRef\]](#)
27. McEwen BS. How do sex and stress hormones affect nerve cells? *Ann N Y Acad Sci* 1994;743:1–16. [\[CrossRef\]](#)
28. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids *FASEB J* 1992;6(6):2311–22. [\[CrossRef\]](#)
29. Klein P, Herzog AG. Endocrine aspects of epilepsy. In: Pretel S, Knigge KM, Prasad A, editors. *Neuroendocrine and neuromolecular aspects of epilepsy and brain disorders*. India: Research Signpost; 1997. p. 111–40.
30. Logothetis J, Harner R, Morrell F, Torres F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959;9(5):352–60. [\[CrossRef\]](#)
31. Bonuccelli U, Melis GB, Paoletti AM, Fioretti P, Murri L, Muratorio A. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3(2):100–6. [\[CrossRef\]](#)
32. Younus I, Reddy DS. Seizure facilitating activity of the oral contraceptive ethinyl estradiol. *Epilepsy Res* 2016;121:29–32.
33. Edwards HE, Burnham WM, Mendonca A, Bowlby DA, MacLusky NJ. Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res* 1999;838(1-2):136–50. [\[CrossRef\]](#)
34. Bäckström T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984;69(4):240–8. [\[CrossRef\]](#)
35. Osborne DM, Frye CA. Estrogen increases latencies to seizures and levels of 5alpha-pregnan-3alpha-ol-20-one in hippocampus of wild-type, but not 5alpha-reductase knockout, mice. *Epilepsy Behav* 2009;16(3):411–4. [\[CrossRef\]](#)
36. Terasawa E, Timiras PS. Electrical activity during the estrous cycle of the rat: cyclic changes in limbic structures. *Endocrinology* 1968;83(2):207–16. [\[CrossRef\]](#)
37. Marcus EM, Watson CW, Goldman PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity. Epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. *Arch Neurol* 1966;15(5):521–32. [\[CrossRef\]](#)
38. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci* 1994;14(12):7680–7. [\[CrossRef\]](#)
39. Jacono JJ, Robertson JM. The effects of estrogen, progesterone, and ionized calcium on seizures during the menstrual cycle of epileptic women. *Epilepsia* 1987;28(5):571–7. [\[CrossRef\]](#)
40. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53(4 Suppl 1):S42–8.
41. El-Khayat HA, Soliman NA, Tomoum HY, Omran MA, El-Wakad AS, Shatla RH, et al. Reproductive hormonal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(9):1619–26. [\[CrossRef\]](#)
42. Kalkbrenner KA, Standley CA. Estrogen modulation of NMDA-induced seizures in ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Brain Res* 2003;964(2):244–9. [\[CrossRef\]](#)
43. Velísková J, Velísek L. Beta-estradiol increases dentate gyrus inhibition in female rats via augmentation of hilar neuropeptide Y. *J Neurosci* 2007;27(22):6054–63. [\[CrossRef\]](#)
44. Velísek L, Velísková J. New avenue of research: antiepileptic drug and estradiol neuroprotection in epilepsy. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2008;3(2):128–37. [\[CrossRef\]](#)
45. Craig CR, Deason JR. Anticonvulsant activity of steroids, specificity of structure. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1968;172(2):366–72.
46. Landgren S, Bäckström T, Kalistratov G. The effect of progesterone on the spontaneous interictal spike evoked by the application of penicillin to the cat's cerebral cortex. *J Neurol Sci* 1978;36(1):119–33. [\[CrossRef\]](#)
47. Reddy DS, Gangisetty O, Briyal S. Disease-modifying activity of progesterone in the hippocampus kindling model of epileptogenesis. *Neuropharmacology* 2010;59(7-8):573–81. [\[CrossRef\]](#)
48. Reddy DS, Mohan A. Development and persistence of limbic epileptogenesis are impaired in mice lacking progesterone receptors. *J Neurosci* 2011;31(2):650–8. [\[CrossRef\]](#)
49. Carroll JC, Rosario ER, Pike CJ. Progesterone blocks estrogen neuroprotection from kainate in middle-aged female rats. *Neurosci Lett* 2008;445(3):229–32. [\[CrossRef\]](#)
50. Smith SS, Gong QH, Hsu FC, Markowitz RS, French-Mullen JM, Li X. GABA(A) receptor alpha4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature* 1998;392(6679):926–30. [\[CrossRef\]](#)
51. Reddy DS, Castaneda DC, O'Malley BW, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of progesterone and neurosteroids in progesterone receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(1):230–9. [\[CrossRef\]](#)
52. Phillis JW. Potentiation of the depression by adenosine of rat cerebral cortical neurones by progestational agents. *Br J Pharmacol* 1986;89(4):693–702. [\[CrossRef\]](#)
53. Hsueh AJ, Peck EJ Jr, Clark JH. Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. *Endocrinology* 1976;98(2):438–44.
54. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* (1985) 2001;91(6):2785–801. [\[CrossRef\]](#)
55. Reddy DS, Kim HY, Rogawski MA. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(3):328–36. [\[CrossRef\]](#)
56. Reddy DS, Rogawski MA. Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(3):337–44. [\[CrossRef\]](#)
57. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR; Progesterone Trial Study Group. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology* 2012;78(24):1959–66. [\[CrossRef\]](#)
58. Frye CA. The neurosteroid 3 alpha, 5 alpha-THP has antiseizure and possible neuroprotective effects in an animal model of epilepsy. *Brain Res* 1995;696(1-2):113–20. [\[CrossRef\]](#)
59. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. II. Progesterone, alone and in combination with estrogen, modulates cerebellar responses to ami-

- no acid neurotransmitters. *Brain Res* 1987;422(1):52–62.
60. Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA, Summa G, Caruso G, Patti F, 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(3):252–7. [\[CrossRef\]](#)
 61. Spiegel E, Wycis H. Anticonvulsant effects of steroids. *J Lab Clin Med* 1945;30:947–53.
 62. Reddy DS. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids. *Crit Rev Neurobiol* 2003;15(3-4):197–234. [\[CrossRef\]](#)
 63. Mellon SH, Griffin LD, Compagnone NA. Biosynthesis and action of neurosteroids. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37(1-3):3–12.
 64. Do Rego JL, Seong JY, Burel D, Leprince J, Luu-The V, Tsutsui K. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol* 2009;30(3):259–301. [\[CrossRef\]](#)
 65. Agis-Balboa RC, Pinna G, Zhubi A, Maloku E, Veldic M, Costa E. Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(39):14602–7. [\[CrossRef\]](#)
 66. Reddy DS, Gould J, Gangisetty O. A mouse kindling model of perimenstrual catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341(3):784–93. [\[CrossRef\]](#)
 67. Reddy DS, Kim HY, Rogawski MA. Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(3):328–36. [\[CrossRef\]](#)
 68. Reddy DS. Neurosteroid influences on neuronal excitability: the menstrual cycle and catamenial epilepsy as dynamic models. In: Harden CL, Thomas SV, Tomson T. *Epilepsy in Women*. 1st ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013. p. 23–40. [\[CrossRef\]](#)
 69. Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;85(1):1–30. [\[CrossRef\]](#)
 70. Smith SS, Shen H, Gong QH, Zhou X. Neurosteroid regulation of GABA(A) receptors: Focus on the $\alpha 4$ and δ subunits. *Pharmacol Ther* 2007;116(1):58–76. [\[CrossRef\]](#)
 71. Gangisetty O, Reddy DS. Neurosteroid withdrawal regulates GABA-A receptor $\alpha 4$ -subunit expression and seizure susceptibility by activation of progesterone receptor-independent early growth response factor-3 pathway. *Neuroscience* 2010;170(3):865–80. [\[CrossRef\]](#)
 72. Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci* 2005;8(6):797–804. [\[CrossRef\]](#)
 73. Wu X, Gangisetty O, Carver CM, Reddy DS. Estrous cycle regulation of extrasynaptic δ -containing GABA(A) receptor-mediated tonic inhibition and limbic epileptogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;346(1):146–60. [\[CrossRef\]](#)
 74. Maguire J, Mody I. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress. *J Neurosci* 2007;27(9):2155–62. [\[CrossRef\]](#)
 75. Carver CM, Wu X, Gangisetty O, Reddy DS. Perimenstrual-like hormonal regulation of extrasynaptic δ -containing GABA(A) receptors mediating tonic inhibition and neurosteroid sensitivity. *J Neurosci* 2014;34(43):14181–97. [\[CrossRef\]](#)
 76. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006;67(12 Suppl 4):S56–8. [\[CrossRef\]](#)
 77. Harden CL. Hormone replacement therapy: will it affect seizure control and AED levels? *Seizure*. 2008;17(2):176–80. [\[CrossRef\]](#)
 78. McAuley JW, Koshy SJ, Moore JL, Peebles CT, Reeves AL. Characterization and health risk assessment of postmenopausal women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000;1(5):353–5.
 79. Nakamura NH, Rosell DR, Akama KT, McEwen BS. Estrogen and ovariectomy regulate mRNA and protein of glutamic acid decarboxylases and cation-chloride cotransporters in the adult rat hippocampus. *Neuroendocrinology* 2004;80(5):308–23.
 80. Røste LS, Taubøll E, Svalheim S, Gjerstad L. Does menopause affect the epilepsy? *Seizure* 2008;17(2):172–5. [\[CrossRef\]](#)
 81. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(2):205–10. [\[CrossRef\]](#)
 82. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(10):1402–7. [\[CrossRef\]](#)
 83. Clossen BL, Reddy DS. Catamenial-like seizure exacerbation in mice with targeted ablation of extrasynaptic δ GABA-A receptors in the brain. *J Neurosci Res* 2017;95(10):1906–16. [\[CrossRef\]](#)
 84. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 2):S2–15. [\[CrossRef\]](#)
 85. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Doñe S, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52(6):704–11. [\[CrossRef\]](#)
 86. Lua PL, Neni WS, Samira TN. Coping with epilepsy: how do they influence: health-related quality of life (HRQoL)? *Int J Psychosoc Rehabil* 2012;16(1):17–32.
 87. Kammerman S, Wasserman L. Seizure disorders: Part 1. Classification and diagnosis. *West J Med* 2001;175(2):99–103. [\[CrossRef\]](#)
 88. Najafi M, Sadeghi MM, Mehvari J, Zare M, Akbari M. Progesterone therapy in women with intractable catamenial epilepsy. *Adv Biomed Res* 2013;2:8. [\[CrossRef\]](#)
 89. Kandeepan J, Shaaban J. Catamenial epilepsy: A missed cause of refractory seizure in young women. *Malays Fam Physician* 2016;11(2-3):24–26.
 90. Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(12):1279–82. [\[CrossRef\]](#)
 91. Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy. A model for evaluating anticonvulsants. *Lancet* 1982;2(8289):71–3.
 92. Herzog AG. Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. *Neurology* 1988;38(3):432–4. [\[CrossRef\]](#)
 93. Bauer J, Wildt L, Flügel D, Stefan H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol* 1992;239(5):284–6.

94. Akaboshi S, Takeshita K. A case of atypical absence seizures induced by leuprolide acetate. *Pediatr Neurol* 2000;23(3):266–8.
95. Motta E, Golba A, Ostrowska Z, Steposz A, Huc M, Kotas-Rusnak J. Progesterone therapy in women with epilepsy. *Pharmacol Rep* 2013;65(1):89–98. [\[CrossRef\]](#)
96. Haider Y, Barnett DB. Catamenial epilepsy and goserelin. *Lancet* 1991;338(8781):1530. [\[CrossRef\]](#)
97. Liu J, Yu N, Sun H, Liang Y, Xie Y, Chen K. Intermittent levetiracetam treatment in five patients with catamenial epilepsy. *J Pak Med Assoc* 2015;65(7):793–5.
98. McAuley JW, Moore JL, Reeves AL, Flyak J, Monaghan EP, Data J. A pilot study of the neurosteroid ganaxolone in catamenial epilepsy: clinical experience in two patients. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 7):85.
99. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(6):746–9. [\[CrossRef\]](#)
100. Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986;36(12):1607–10. [\[CrossRef\]](#)
101. Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995;45(9):1660–2. [\[CrossRef\]](#)
102. Dana-Haeri J, Richens A. Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation. *Epilepsia* 1983;24(3):377–81.
103. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984;34(9):1255–8. [\[CrossRef\]](#)
104. Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 2):S2–15. [\[CrossRef\]](#)
105. Herzog AG, Frye CA. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann Neurol* 2003;53(3):390–1. [\[CrossRef\]](#)
106. Demirkiran MK. The Efficacy of Phenobarbital in Two Patients with Catamenial Epilepsy. *Epilepsi* 2003;9(2):88–90.
107. Laxer K, Blum D, Abou-Khalil BW, Morrell MJ, Lee DA, Data JL, et al. Assessment of ganaxolone's anticonvulsant activity using a randomized, double-blind, presurgical trial design. *Ganaxolone Presurgical Study Group. Epilepsia* 2000;41(9):1187–94.
108. Herzog AG, Frye CA; Progesterone Trial Study Group. Allopregnanolone levels and seizure frequency in progesterone-treated women with epilepsy. *Neurology* 2014;83(4):345–8.