SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE A PORUCHY FERTILITY U MUŽŮ S EPILEPSIÍ

MUDr. Petr Ševčík, Ph.D., MUDr. Hana Vacovská, MUDr. Vladimír Rohan, MUDr. Jiří Polívka, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.
Neurologická klinika FN, Plzeň

Sexuální dysfunkce a poruchy fertility jsou u mužů s epilepsií časté. Podílí se na nich vlastní epileptické onemocnění, antiepileptika i faktory psychologické a sociální. V minulosti byla věnována pozornost těmto poruchám u žen, v posledních letech přibyly nové poznatky v této oblasti i u mužů. Je popisován vliv epilepsie na hypotalamo-hypofyzární funkční osu a jednotlivé reprodukční hormony i vliv antiepileptik především cestou indukce či inhibice jaterních enzymů, a tím ovlivnění sérových hormonálních hladin.
Klíčová slova: sexuální dysfunkce, poruchy fertility, epilepsie, epilepsie u mužů, nová antiepileptika, enzymy indukující antiepileptika, enzymy inhibující antiepileptika, reprodukční hormony.

SEXUAL DYSFUNCTION AND DECREASED FERTILITY IN MEN WITH EPILEPSY
Sexual dysfunction and decreased fertility in men with epilepsy are frequent. They are caused by the epilepsy itself, by antiepileptic drugs and psychosocial factors. Previously, a lot of attention was paid to these disorders in women, in recent years, however, new knowledge in this area in men has been accumulated. The paper describes the effects of epilepsy on the hypothalamo-pituitary functional axis and on various reproductive hormones and the effect of antiepileptic drugs. Antiepileptic drugs act by induction or inhibition of liver enzymes and thereby the single plasma hormone levels are influenced.
Key words: sexual dysfunction, decreased fertility, epilepsy, epilepsy in men, new antiepileptic drugs, enzyme-inducing AEDs, enzyme-inhibiting AEDs, reproductive hormones.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(6): 323–325

Úvod

Muži s epilepsií si nadprůměrně stěžují na sexuální dysfunkce (snížené libido, poruchy erekce a ejakulace) a poruchy fertility. Teprve v posledních letech byl v této oblasti prováděn systematický výzkum a byla pochopena patofyziologie těchto obtíží. Bylo zjištěno, že část obtíží je způsobena epilepsií samotnou a část antiepileptiky.

Reprodukční hormonální systémy jsou částečně řízeny mozkem, a proto mohou být ovlivněny epilepsií. Navíc mohou antiepileptika ovlivněním jaterních funkcí změnit metabolizmus reprodukčních hormonů. Sexuální dysfunkce udávají muži s epilepsií ve 22–67 % (4).

Mužské pohlavní hormony a hormonální řízení

Androgeny

Hlavní androgen u mužů je testosteron. Další androgenně aktivní hormony jsou dihydrotestosteron, androstendion a dehydroepiandrosteron. Androgenní hormony jsou syntetizovány z cholesterolu. Jako ostatní steroidní hormony působí na buňky prostřednictvím nitrobuněčných receptorů. Nejvyšší afinitu a nejdelší dobu vazby na receptor má dihydrotestosteron, ostatní (například androgeny z nadledvin) mají afinitu nižší.

Z celkového množství testosteronu jsou pouze 1–2 % volná (biologicky aktivní forma), zbytek je vázaný. Skoro polovina (44–65 %) testosteronu je pevně vázána na vazebný globulin pro pohlavní steroidy (SHBG). Jedná se o glykoprotein syntetizovaný v játrech, který specificky a pevně váže reprodukční steroidy a reguluje tak jejich účinnost (regulace je komplexní, nejedná se pouhou změnu biologické dostupnosti pomocí vazby hormonu na SHBG). Syntéza, a tím i hladina SHBG je mimo jiné ovlivňována hladinou cirkulujících androgenů a estrogenů (androgeny inhibují syntézu SHBG, estrogeny ji stimulují). Zbytek (33–50 %) testosteronu je nespecificky a slabě vázán na albumin. Může snadno disociovat a působit tak v cílových tkáních. Dříve byl při hodnocení biologicky aktivního testosteronu využíván tzv. free testosteron index (FAI) = celkový testosteron / SHBG × 100. Dnes se již používá podstatně komplikovanější výpočet volného testosteronu se zohledněním vazebné kapacity SHBG i albuminu. Nejpřesnější a nejlepší je však měřit přímo volný testosteron. Významný pokles volného testosteronu je často důsledkem zvýšení syntézy SHBG při užívání antiepileptik indukujících jaterní enzymy (7).

Dehydroepiandrosteronsulfát

Dehydroepiandrosteronsulfát (DHEAS) je pohlavní steroid, který má u savců v krvi nejvyšší koncentraci. Syntetizuje se v nadledvině a jeho syntéza je regulována podobně jako syntéza kortizonu pomocí adrenokortikotropního hormonu (ACTH). DHEAS je substrátem pro syntézu četných dalších steroidů (přeměna na androstendion, dále na testosteron a estradiol). Pravděpodobně má další významné biologické účinky (například paměť a učení).

Prolaktin

Prolaktin je polypeptidický hormon adenohypofýzy. Jeho sekrece je řízena hypotalamem. Řízení sekrece prolaktinu představuje složitý komplex zahrnující různé mediátory (dopamin, thyroidea releasing hormon – TRH, GABA, vazoaktivní intestinální peptid – VIP) a hormony (estrogeny, tyroxin aj.). Psychická aktivita, stres a hypoglykemie mohou vést ke zvýšení hladiny prolaktinu, který u mužů také ovlivňuje funkci gonád. Při jeho zvýšení dochází k poklesu hladiny testosteronu, snížení libida a erektilní dysfunkci.

Hormonální regulace

Reprodukční endokrinní funkce jsou centrálně řízeny hypotalamo-hypofyzární funkční osou. Hypotalamus sekrečními pulzy hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) stimuluje v adenohypofýze sekreci luteotropního hormonu (LH) i folikulostimulačního hormonu (FSH). Luteotropní hormon pak stimuluje sekreci androgenů v Leydigových buňkách varlat (testosteron) a nadledvinách (androstendion), testosteron pak zpětnovazebně v hypotalamu sekreci gonadotroinů snižuje. Folikulostimulační hormon stimuluje ve varlatech spermiogenezu a syntézu inhibinu v Sertoliho buňkách. Inhibin pak zpětně snižuje sekreci folikulostimulačního hormonu. Pro spermiogenezu jsou důležité vysoké hladiny testosteronu lokálně ve varlatech. Při hyperprolaktinemii dochází především k inhibici sekrece GnRH v hypotalamu a následně k poklesu sekrece gonadotropinů. Receptory pro prolaktin byly navíc prokázané také přímo ve varlatech, kde inhibují aktivitu 5α-reduktázy (snížená produkce dihydrotestosteronu).

Mužské libido závisí převážně na hladině androgenů, a proto může snížení hladiny testosteronu

vést k erektilní dysfunkci. U mužů s epilepsií studie potvrdily snížení 17-ketosteroidů v moči (metabolity nadledvinových androgenů a asi 40 % odbourávaného testosteronu) a snížení sérových hladin volného či celkového testosteronu (1). Dále byly u nich zjištěny zvýšené hladiny estrogenů. Předpokládanou příčinou je antiepileptiky zvýšená periferní přeměna (aromatizace) testosteronu na estrogeny.

Vliv epilepsie

Období záchvatů

Hypotalamo-hypofyzární osa je pod vlivem limbického systému. Jádro tohoto systému je amygdala a hypotalamus. Epileptická aktivita se může z temporálního laloku propagovat do hypotalamu. Tak může docházet ke změnám sérových hladin hormonů hypofýzy a podřízených žláz. Jsou dobře známy pozáchvatové vzestupy hladiny kortizonu, prolaktinu a thyroideu stimulujícího hormonu. Tyto vzestupy jsou však krátkodobé a při nečetných záchvatech nejsou klinicky významné.

Období mezi záchvaty

Epileptická aktivita mimo období záchvatů má dlouhodobý vliv na funkci hypotalamo-hypofyzární osy a jí podřízené endokrinní žlázy. Příčinou je dlouhodobá propagace epileptické aktivity do oblasti jader hypotalamu. U nemocných s epilepsií bylo zjištěno signifikantní zvýšení hladiny prolaktinu v séru v období mezi záchvaty (výrazné zvýšení hladiny prolaktinu po epileptickém záchvatu se obvykle normalizuje do 2 hodin) (3).

Změny sérových hladin reprodukčních hormonů

Změny hladin reprodukčních hormonů samotnou epilepsií jsou nejvýznamnější u temporální epilepsie, kde je také tento vztah nejlépe prozkoumán. Tyto změny nejsou překvapivé vzhledem k těsnému vztahu amygdaly a limbického systému k hypotalamu. Samotné onemocnění epilepsií vede k signifikantnímu snížení volného testosteronu. Dále dochází k významnému poklesu poměru volný testosteron/luteinizační hormon (poměr vyjadřuje schopnost varlete tvořit testosteron pod vlivem účinku luteinizačního hormonu adenohypofýzy) (3). I při ještě normální hladině volného testosteronu je tato hladina u nemocných s temporální lobární epilepsií dosahována pomocí zvýšené sekrece luteinizačního hormonu adenohypofýzou, a tím zvýšené stimulace Leydigových buněk varlete (prokázáno u nemocných s temporální epilepsií bez léčby antiepileptiky). Znamená to, že temporální lobární epilepsie má zprostředkovaný nebo přímý efekt na varle. Kompenzačním mechanizmem je pak zvýšení sekrece luteinizačního hormonu adenohypofýzou. U nemocných s temporální epilepsií nenacházíme změny v hladinách folikulostmulačního hormonu a inhibinu (oba jsou indikátory spermiogeneze).

U nemocných s mesiální temporální lobární epilepsií a sníženým volným testosteronem bylo dále prokázáno snížení střední koncentrace luteinizačního hormonu a snížení četnosti sekrečních pulzů tohoto hormonu, vrcholová amplituda jednotlivých pulzů je však zvýšena. Znamená to poruchu hypotalamo-hypofyzární regulace, která může mít vliv na produkci testosteronu ve varleti (12). Temporální lobární epilepsie u mužů tedy významně ovlivňuje funkci varlete i pokud snížení volného testosteronu není ještě tak velké, že způsobuje erektilní dysfunkci.

Vliv antiepileptik

Vliv na antiepileptik na pohlavní hormony

Antiepileptika mohou snižovat hladinu testosteronu a ostatních androgenů ovlivněním jejich sekrece (viz výše), jejich přeměny (například přeměna testosteronu v periferii aromatizací na estradiol) nebo změnou jaterního metabolizmu (indukce) (16). Starší antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon) indukují jaterní enzymové systémy, a tak zvyšují syntézu SHBG. To má za následek snížení hladiny volného, biologicky aktivního testosteronu. Antiepileptika tak mohou mít u mužů s epilepsií významný vliv na sérové hladiny reprodukčních hormonů, což může mít za následek snížení libida a erektilní dysfunkci. Podle jedné velké studie starších antiepileptik jsou tyto poruchy nejčastější u primidonu (22 %) a fenobarbitalu (16 %), méně časté u karbamazepinu (13 %) a fenytoinu (11 %) (11).

Na rozsah endokrinních poruch u nemocných s temporální lobární epilepsií upozornil Herzog (8). V jedné studii si 11 z 20 mužů s temporální epilepsií stěžovalo na hyposexualitu nebo sterilitu. Endokrinním korelátem byly hypogonadotropní hypogonadizmus, hypergonadotropní hypogonadizmus nebo funkční hyperprolaktinemie.

Snížení sérové hladiny reprodukčních hormonů u mužů s epilepsií však nelze rovnou korelovat s klinicky relevantními poruchami potence a dalšími poruchami. Dalším problémem v interpretaci sérových hladin hormonů je interindividuální variabilita těchto hladin. Změny v sérových hladinách hormonů jsou dobře statisticky prokazatelné u skupiny nemocných; u konkrétních nemocných díky intra- a interindividální variabilitě hormonálních hladin jsou však obtížně prokazatelné a často se pouze nachází na hranici normy (horní i dolní). Klinické příznaky se navíc při určité sérové hladině hormonu projeví jen u některých nemocných, protože hormonální regulace jsou navzájem propojené. Navíc nezáleží pouze na hladině vlastního hormonu, ale i na počtu a afinitě cílových receptorů a dalších, často neznámých faktorech. Vliv mají i technické faktory, nejlepší korelace příznaků se změnami hladin androgenů je u stanovení volného testosteronu; korelace s celkovým testosteronem a indexem volných androgenů je horší. Stanovení volného testosteronu je nejnáročnější, pravděpodobně, ale také nejvhodnější a klinicky nejrelevantnější. Variabilitu sérových hladin hormonů a klinických příznaků dále dobře ilustruje studie 13 mužů s epilepsií (6). Muži bez sexuálních poruch měli v průměru vyšší koncentrace volného testosteronu (2,4 proti 1,4 ng/ml). Pouze 3 z 8 nemocných s poruchou potence však mělo hladinu volného testosteronu signifikantně sníženou proti kontrolní skupině. Navíc průměrná hladina androgenů u těchto 13 mužů (s poruchami potence nebo bez) byla v normálních mezích. Celková hladina testosteronu byla snížena pouze u jednoho nemocného s poruchami potence, celková hladina testosteronu u mužů s epilepsií bez a s poruchami potence se skoro nelišila (4,8 proti 4,0 ng/ml).

Antiepileptika mohou vést i ke vzestupu sérového estradiolu. Přestože estradiol tvoří jen 1 % gonadálních steroidů u mužů, vykonává skoro 50 % negativní zpětné vazby na hypotalamus. Proto může mít již malý vzestup sérové hladiny estradiolu velký vliv na syntézu i hladinu testosteronu a tak vliv na sexuální funkce. Valproát také inhibuje jaterní enzymy a pravděpodobně tímto mechanizmem (snížením enzymatického metabolizmu androgenů v játrech) vede ke zvýšení hladiny androgenů (13). Ty jsou v periferii přeměňovány aromatizací na estradiol, jehož hladina tak stoupá (9). Antiepileptika, která neindukují enzymy jako například lamotrigin, nemají žádný vliv na hladinu testosteronu a estradiolu v séru.

Vliv antiepileptik na spermiogenezu

Antiepileptika mohou nepřímo ovlivňovat spermiogenezu cestou ovlivnění jaterních enzymů a tím změnou hladin hormonů. Dále mohou ovlivňovat spermiogenezu přímo ovlivněním syntézy testosteronu ve varlatech či přímo ovlivněním spermiogeneze (15). Pokusy na zvířatech prokázaly při podávání různých antiepileptik nespecifické změny spermií (17, 18). Po dlouhodobém podávání valproátu byly u laboratorních potkanů prokázány lékově specifické změny v tubuli seminiferi a snížení spermiogenezy (15).

Současné studie prokazují, že karbamazepin a valproát u mužů s epilepsií má negativní vliv na strukturu spermií a jejich motilitu a že valproát vede k signifikantnímu snížení velikosti varlat.

Závěr

Poruchy potence a hyposexualita u mužů s epilepsií mají stejně jako u žen multifaktoriální etiologii. Prolíná se vliv vlastního onemocnění, užívání antiepileptik i psychosociální faktory. Léčba antiepileptiky,

která neindukují jaterní metabolizmus, sice nemůže ovlivnit epilepsií podmíněné změny, přinejmenším je však dále nezhoršuje. Při výběru správného antiepileptika je třeba zohlednit nejen záchvatovou frekvenci, ale i možnost ovlivnění hladin reprodukčních hormonů a s nimi spojených sexuálních funkcí.

Epileptická aktivita temporálního laloku mimo vlastní epileptické záchvaty je příčinou snížení hladin androgenů u mužů. Potlačení této aktivity vede k normalizaci sérových hladin těchto hormonů. Spolehlivě je to možné provést pouze resekčním epileptochirurgickým výkonem. Normalizace hladin volného a celkového testosteronu po epileptochirurgickém výkonu na temporální laloku byla prokázána u nemocných mužů s epilepsií, pokud vymizely i epileptické záchvaty (1).

Antiepileptika mají různý vliv na enzymatický systém jaterního cytochromu P 450, a tím také na sexuální funkce muže. Starší antiepileptika jaterní enzymy indukují (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) nebo inhibují (valproát) a mohou tak způsobovat významné změny sérových hladin reprodukčních hormonů. Novější antiepileptika, jako je lamotrigin, gabapentin a levetiracetam, ovlivňují jaterní enzymatické systémy málo nebo vůbec. Nedochází tedy ke změnám sérových hladin reprodukčních hormonů, a tím je snížena pravděpobnost vzniku sexuálních dysfunkcí a poruch fertility. Měla by být proto upřednostňována pro léčbu mužů ve fertilním věku.

Podpořeno výzkumným záměrem VZ MSM0021620816.

MUDr. Petr Ševčík, Ph.D.
Neurologická klinika FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: sevcik@fnplzen.cz

Literatura

1. Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flügel D, et al. Serum androgens return to normal following temporal lobe epilepsy surgery in men. Neurology 2000; 55: 820–824.
2. Bauer J, Krämer G, Luef G. Einflüsse der Epilepsieerkrankung auf reproduktive endokrine Funktionen bei Männern. Akt Neurol 2004; 31: 55–59.
3. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment affect testicular function in men with epilepsy. Neurology 2004; 62: 243–246.
4. Husain AM, Carwile ST, Miller PP, et al. Sexual dysfunction in male veterans with epilepsy. J Epilepsy 1998; 11: 144–147.
5. 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.
6. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al Abnormal pulsatile secretion of luteinizing hormone in men with epilepsy: relationship to laterality and nature of paroxysmal discharges. Neurology 1990; 40: 1557–1561.
7. Herzog AG. Disorders of reproduction and fertility. In: Engel, J, Pedley TA (eds). Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2013–2019 p.
8. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy. Neurology 2005; 65: 1016–1020.
9. Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, et al. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol 1990; 47: 670–676.
10. Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patiens with altered or normal sexuality. Epilepsia 1995; 36: 360–335.
11. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N Engl J Med 1985; 313: 145–151.
12. Quigg M, Kiely JM, Shneker B, et al. Interictal and postictal alterations of pulsatile secreation of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. Ann Neurol 2002; 51: 559–566.
13. Rattyä J, Turkka J, Pakarinnen AJ, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. Neurology 2001; 56: 31–36.
14. Roste LS, Tauboll E, Berner AA, et al. Morphological changes in the testis after long-term valproate treatment in male Wistar rats. Seizure 2001; 10: 559–565.
15. Roste LS, Taubol E, Haugen TB, et al. Alteration in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. Eur J Neurol 2003; 10: 501–510.
16. Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flügel D, et al. Serum sex-hormones are altered in patients with chronic focal epilepsies treated with anticonvulsant drugs. Epilepsia 1998; 39: 1164–1173.
17. Soliman GA, el-Meguid AA. Effects of antiepileptic drugs carbamazepine and sodium valproate on fertility of male rats. Dtsch Tierärztl Wchschr 1999; 106: 110–113.
18. Taneja N, Kucheria K, Jain S, Maheshwari MC. Effect of phenytoin on semen. Epilepsia 1994; 35: 136–140.