

INDICE

INTRODUZIONE

- 1. Introduzione**
- 2. Le dimensioni del problema e il probabile ruolo dell'epilessia e dei farmaci antiepilettici**
- 3. L'epilessia e le sindromi epilettiche**
 - a. Epidemiologia dell'epilessia: le dimensioni del problema*
 - b. Definizione e criteri diagnostici*
 - c. Eziopatogenesi dell'epilessia*
- 4. I farmaci antiepilettici**
- 5. Le disfunzioni ormonali**
- 6. Le disfunzioni sessuali e riproduttive**
- 7. La funzione testicolare**
- 8. Il comportamento sessuale**
- 9. L'interesse sessuale**

PARTE SPERIMENTALE

- 1. Obiettivo dello studio**
- 2. Pazienti e metodi**
- 3. Materiali**
- 4. Analisi statistica**
- 5. Risultati**
- 6. Discussione**
- 7. Conclusioni**

BIBLIOGRAFIA

DISFUNZIONI SESSUALI, FARMACI ANTIEPILETTICI E PROFILO ORMONALE SIERICO NEGLI UOMINI AFFETTI DA EPILESSIA

INTRODUZIONE

1. Introduzione

La qualità di vita dei pazienti con epilessia è spesso inficiata da numerosi fattori; oltre che dalla presenza e dalla frequenza delle crisi, è da tenere in considerazione la presenza di eventi avversi causati dai farmaci, le problematiche sociali, economiche e relazionali dei pazienti affetti da tale patologia, nonché la frequenza di comorbidità psichiatrica, di disturbi psicologici e di cambiamenti della funzione sessuale che giocano un ruolo predominante nella qualità di vita degli stessi.

La sessualità è un aspetto importante della vita privata. Le disfunzioni sessuali e riproduttive sono comuni nelle persone affette da epilessia, sia uomini che donne. In epoca più moderna Gastaut e Collomb si erano resi conto che molti pazienti epilettici con crisi parziali complesse sembrano avere un'apparente perdita di interesse per l'attività sessuale [1].

La loro eziologia non è conosciuta e potrebbe essere multifattoriale e possono essere implicati nella loro genesi sia l'epilessia che l'utilizzo di farmaci antiepilettici.

Negli uomini affetti da epilessia possono essere alterati i livelli degli ormoni sessuali steroidei, gli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisario e le funzioni testicolari e sessuali. Le ipotesi avanzate riguardo alla maggiore frequenza delle disfunzioni sessuali negli uomini affetti da epilessia rispetto alla popolazione generale coinvolgono l'effetto di farmaci antiepilettici induttori enzimatici sul testosterone e le funzioni testicolari e l'effetto deleterio delle crisi epilettiche sull'asse ipotalamo-ipofisario.

2. Le dimensioni del problema e il probabile ruolo dell'epilessia e dei farmaci antiepilettici

Le disfunzioni sessuali sono un problema relativamente comune nei pazienti di sesso maschile affetti da epilessia. La loro prevalenza varia dal 38-71% nei vari studi presenti in letteratura [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

L'incidenza reale delle disfunzioni sessuali negli uomini dipende anche da una precisa definizione di "disfunzione". Molti vecchi studi, che si sono occupati di tale argomento, non hanno utilizzato questionari specifici o comunque validati per le disfunzioni sessuali. Precedenti studi hanno usato un termine generico come "iposessualità", comprendendovi tutti i tipi di disfunzione, dal calo del desiderio sessuale, alla disfunzione orgasmica, alla mancanza di soddisfazione nella vita sessuale; altri hanno solamente ristretto il campo ad un solo tipo di disfunzione, come la disfunzione erettile o la riduzione della libido [9, 10, 11, 11]. In tempi più recenti Herzog et al. (2004, 2005) hanno utilizzato l' "S-score questionnaire" per lo studio delle funzioni sessuali. L' S-score è un questionario standardizzato che valuta l'interesse e la funzione sessuale [5, 6, 13].

Ci sono inoltre studi che evidenziano inoltre una perdita di interesse verso l'attività sessuale in pazienti con crisi parziali complesse [1, 14, 15, 16, 17]. Studi su animali supportano l'ipotesi che l'iposessualità può derivare da un'attività epilettiforme del lobo temporale, non nella corteccia motoria [14]. In pazienti con epilessia del lobo temporale è stata riportata un'alterazione nel comportamento sessuale intercritico. Le più comuni alterazioni sessuali intercritiche associate all'epilessia del lobo temporale è l'iposessualità [16]. L' iposessualità, in questi studi, è stata definita come una diminuzione del desiderio sessuale o della libido, o tipicamente come una riduzione dell'attività sessuale che può essere o non essere accompagnata da disfunzione erettile. Inoltre questi studi includono una popolazione eterogenea e spesso non considerano le comorbidità (diabete

mellito, ipertensione, dislipidemia, obesità, malattie cardiovascolari, vasculopatie), i fattori di rischio vascolare (fumo e alcool) e l'assunzione di altre terapie farmacologiche.

L'assunzione stessa di farmaci per la terapia e la cura dell'epilessia può essere all'origine della presenza di disfunzioni sessuali e di alterazioni ormonali e riproduttive nella popolazione di pazienti epilettici di sesso maschile.

I vecchi farmaci antiepilettici sono induttori (*fenitoina, fenobarbital, primidone, carbamazepina*) o inibitori enzimatici (*valproato*) e sono responsabili così di numerose interazioni farmacologiche, ed inoltre interagiscono con l'assunzione di contraccettivi orali nelle donne e con gli ormoni sessuali sia negli uomini che nelle donne. La maggior parte degli studi presenti in letteratura sulle disfunzioni sessuali e sulle alterazioni ormonali in pazienti affetti da epilessia ha valutato il ruolo dei più vecchi e tradizionali AEDs, mentre solo pochi studi più recenti [18, 19, 20, 5, 6] hanno segnalato la presenza di disfunzioni sessuali anche con l'utilizzo dei nuovi AEDs, definiti di seconda generazione (*gabapentin, Pregabalin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, vigabatrin*).

Alcuni dei *nuovi AEDs*, introdotti nella pratica clinica negli ultimi 15 anni, hanno dei vantaggi in termini di farmacocinetica, tollerabilità e possibili interazioni farmacologiche [21]. Quindi i dati concernenti i più nuovi AEDs e il paragone con i più vecchi e tradizionali sono attualmente limitati e non è possibile valutare il reale impatto sulla vita sessuale dei pazienti epilettici della terapia farmacologica.

3. L'epilessia e le sindromi epilettiche

a. *Epidemiologia dell'epilessia: le dimensioni del problema*

Gli studi epidemiologici sulla popolazione epilettica sono disponibili principalmente nel Regno Unito e nei paesi nordici, nel Baltico e nei paesi del Mediterraneo occidentale. Nessuno studio è stato eseguito nelle grandi regioni d'Europa, soprattutto nella parte dell'ex Europa orientale (eccetto i paesi baltici) e dei paesi del Mediterraneo orientale.

Il numero stimato di bambini e adolescenti in Europa con epilessia attiva è pari a 0,9 milioni di euro (prevalenza 4,5-5,0 per 1000), 1,9 milioni in età 20-64 anni (prevalenza sei per 1000) e 0,6 milioni in età 65 anni e più (prevalenza sette per 1000). Circa il 20-30% della popolazione epilessia hanno più di una crisi al mese. Sulla base dei tassi di incidenza età - specifici in studi europei, il numero stimato di nuovi casi per anno tra i bambini e gli adolescenti europei è di 130 000 (tasso di incidenza di 70 per 100 000), 96 000 in adulti 20-64 anni (incidenza percentuale del 30 per 100 000) e 85 000 negli anziani 65 anni e più (incidenza 100 per 100 000). [22, 23, 24]

b. *Definizione e criteri diagnostici*

Il termine “epilessia” deriva dal greco “epilambanein”, che significa essere sopraffatti, essere colti di sorpresa e, per definizione, indica una condizione clinica caratterizzata dalla cronica ripetizione di crisi epilettiche.

L'inquadramento del tipo di crisi e di epilessia o della sindrome epilettica è in accordo alle odierne classificazioni (ILAE, 2001) [25].

La diagnosi di *epilessia* è formulata dopo il verificarsi di almeno due eventi critici spontanei, non provocati.

Per *crisi epilettica* si intende “un comportamento anormale, con segni e sintomi conseguenza di un’anormale scarica di neuroni corticali; tale fenomeno è ricorrente e limitato nel tempo” (Gastaut); è una manifestazione clinica di una scarica neuronale ipersincrona, di durata variabile, autolimitantesi, che interessa in modo prevalente la corteccia cerebrale (ILAE 2001).

Per *sindrome epilettica* si intende un complesso di segni e sintomi che delineano un quadro, dominato dal ripetersi di crisi epilettiche e da altre manifestazioni neurologiche e cliniche, la cui eziologia non è ben definita.

Nell’ambito dell’epilessia si distinguono forme cliniche diverse per eziologia, presentazione clinica e prognosi. Se la scarica neuronale epilettogena inizia e si mantiene localizzata ad una popolazione neuronale ristretta, *le crisi* sono definite *focali* ed hanno fenomenologia coerente con le funzioni delle specifiche aree corticali interessate. Se la scarica inizia localmente, ma si diffonde più o meno rapidamente a vaste aree corticali, vi può essere una *generalizzazione secondaria* (spesso con manifestazioni convulsive).

Le crisi primitivamente generalizzate sono invece sostenute da una scarica epilettica che fin dall’esordio interessa contemporaneamente ampie aree corticali di ambedue gli emisferi. Molte delle crisi descritte come generalizzate sono in realtà crisi parziali generate da una scarica locale che si diffonde così rapidamente da non permettere l’identificazione di fenomeni focali iniziali.

Per la classificazione delle crisi e della specifica forma di epilessia hanno valore fondamentale le alterazioni elettroencefalografiche (EEG) concomitanti (EEG critico), molto diverse nelle differenti tipologie di crisi. La correlazione tra fenomenologia clinica e correlato EEG può essere analizzata accuratamente in registrazione combinata video-EEG

con concomitante somministrazione di semplici test per valutare deficit intra e post-critici. L'inquadramento diagnostico di una specifica forma di epilessia si basa non solo sul tipo (o sulla associazione di diversi tipi) di crisi presentate dal soggetto ma anche sulle caratteristiche del tracciato EEG intercritico, sull'età di esordio della sintomatologia, sulla presenza-assenza di segni clinici o radiologici di danno del sistema nervoso centrale, sulla presenza-assenza di fattori causali identificabili e sulla familiarità. Sulla base di questi elementi si giunge a formulare una diagnosi sindromica di forma di epilessia, presupposto fondamentale per programmare ulteriori accertamenti mirati a definirne l'eziologia e a impostare la terapia.

Le *epilessie idiopatiche* sono caratterizzate da esordio legato all'età, normale sviluppo psicomotorio e assenza di danno cerebrale. Lo studio dell'andamento delle anomalie EEG in veglia e in sonno è centrale per la diagnosi e quindi per la prognosi delle differenti forme. Le caratteristiche cliniche delle singole forme sono riportate in dettaglio nei lavori citati in bibliografia. *Epilessie sintomatiche/probabilmente sintomatiche* rappresentano la maggioranza delle epilessie che si protraggono nel tempo e che tendono ad essere resistenti ai trattamenti farmacologici.

Possono insorgere a qualsiasi età, comprendono sia forme il cui danno cerebrale può essere individuato e diagnosticato, sia casi in cui esso è solamente ipotizzabile. Le crisi possono essere monomorfe o polimorfe; la fenomenologia ed il quadro EEG dipendono dalla localizzazione del focolaio epilettogeno. Tra le forme parziali un posto particolare occupa l'epilessia del lobo temporale mesiale che presenta un tipico andamento bifasico con un episodio acuto iniziale (spesso una convulsione febbrile protratta) seguito dopo un periodo latente più o meno prolungato, anche di molti anni, da una fase cronica caratterizzata da crisi parziali spesso

refrattarie al trattamento farmacologico. Per frequenza e difficoltà di trattamento questa forma rappresenta uno dei maggiori problemi dell'epilettologia dell'età adulta.

Le forme generalizzate esordiscono in grande maggioranza in età infantile. Possono insorgere in assenza di fattori causali noti, in bambini precedentemente normali (forme probabilmente sintomatiche o criptogenetiche), o in presenza di elementi che depongono per un danno cerebrale pregresso, di natura nota o ignota (forme sintomatiche). In questo capitolo si collocano alcune encefalopatie epilettiche dell'infanzia a prognosi severa sia dal punto di vista del controllo delle crisi sia da quello dello sviluppo somato-psichico. Convulsioni febbrili vengono normalmente definite le crisi che insorgono in fase di salita della temperatura in pazienti al di sotto dei cinque anni di età, neurologicamente sani. Vanno quindi distinte dalle crisi epilettiche vere e proprie che possono essere facilitate dall'ipertermia in pazienti epilettici o portatori di un danno cerebrale.

c. Eziopatogenesi dell'epilessia

Lo studio di modelli sperimentali di epilessia ha evidenziato la potenzialità epilettogena di alterazioni dei meccanismi di eccitabilità neuronale, che dipendono dai flussi di correnti ioniche attraverso i canali della membrana cellulare. Un enorme avanzamento delle conoscenze è derivato dalla recente definizione della struttura molecolare dei canali e dei geni che codificano le proteine che li costituiscono.

Conosciamo oggi con grande precisione le conseguenze di modificazioni strutturali dei canali sulla loro funzione di controllo dei flussi ionici che è regolata da variazioni del potenziale elettrico della membrana (canali voltaggio-dipendenti) o dall'effetto dei neurotrasmettitori (canali associati ai recettori). Questi studi hanno

grandemente avanzato la comprensione dei meccanismi che generano le epilessie e aperto nuove prospettive di trattamento. Le crisi epilettiche possono verificarsi per motivi di pura disfunzione di popolazioni neuronali, in assenza di ogni alterazione morfologica (epilessie idiopatiche). Tuttavia, in un ampio numero di casi, le crisi sono la conseguenza di un danno cerebrale recente o preesistente, accertato (epilessie sintomatiche) o presunto (epilessie criptogenetiche o probabilmente sintomatiche). L'evoluzione della diagnostica strumentale neuroradiologica e l'esteso utilizzo della risonanza magnetica, ha permesso di identificare un danno cerebrale misconosciuto in un notevole numero di pazienti. Un esempio importante è l'identificazione di aspetti malformativi localizzati, come le displasie corticali focali

Per essere efficaci, gli esami di immagine devono essere condotti in modo mirato ad uno specifico quesito posto sulla base della valutazione clinica della forma. Una ulteriore evoluzione è rappresentata dagli esami di immagine funzionale (tomografia a emissione di positroni, risonanza magnetica funzionale, spettroscopia), che hanno importanti applicazioni in casi selezionati (ad esempio, pazienti con epilessia focale candidati per il trattamento chirurgico).

Tra le cause più importanti di epilessia sintomatica sono da ricordare le malformazioni (displasie, lissencefalia, facomatosi, malformazioni vascolari), le encefalopatie fetali e perinatali su base anossica ed emorragica, le encefalopatie infettive e postraumatiche, le vasculopatie (vasculiti, incidenti embolici), i tumori primitivi o secondari del sistema nervoso, le cromosomopatie (trisomia 18, sindrome di Down di Angelmann e di Prader-Willy) e le encefalopatie progressive geneticamente determinate (le encefalopatie mitocondriali, le acidurie organiche, le aminoacidopati e le malattie perossisomiali...).

Nelle epilessie idiopatiche non esiste alcun danno cerebrale dimostrabile; una origine genetica è dimostrata o altamente probabile. Le mutazioni responsabili sono state fino ad ora individuate solo in forme rare a trasmissione dominante, che si esprimono con convulsioni ripetute in epoca neonatale o infantile precoce, con convulsioni febbrili o con crisi parziali che persistono in età adulta. Benché esse riguardino solo una popolazione limitata di pazienti sono di grandissimo interesse in quanto riguardano geni che codificano per subunità di canali ionici voltaggio-dipendenti o associati a recettori. Le mutazioni identificate interessano il recettore muscarinico in forme famigliari di epilessia frontale, i canali K⁺ nelle crisi benigne neonatali famigliari, i canali Na⁺ in una forma particolare di epilessia generalizzata con crisi febbrili e il recettore GABA in una sua variante e in una sotto forma di epilessia mioclonica giovanile. Per le forme più comuni di epilessia idiopatica non si è però giunti alla caratterizzazione molecolare ed è possibile che mutazioni diverse possano determinare fenotipi simili in differenti famiglie o aree geografiche. Per quanto riguarda le epilessie sintomatiche, la disfunzione epilettogena è determinata da alterazioni indotte dalla lesione sulle cellule nervose del tessuto circostante (come nei tumori) o incluse nel tessuto patologico (come nelle displasie).

Dati sperimentali ed evidenze indiziarie in epilessie sintomatiche/probabilmente sintomatiche umane suggeriscono la possibilità che l'attività epilettica possa di per sé indurre alterazioni del tessuto cerebrale interessato che determinano una progressiva evoluzione peggiorativa dell'area epilettogena fino all'instaurarsi di refrattarietà alla terapia. Esempio tipico della potenzialità evolutiva del processo epilettogeno è la già citata epilessia del lobo temporale mesiale. L'età del paziente e la sua storia clinica dovranno sempre orientare le indagini diagnostiche. Infatti, la grande maggioranza dei

danni cerebrali statici epilettogeni prenatali o perinatali si manifesta spesso con crisi ad esordio precoce, molte encefalopatie “progressive” epilettogene iniziano in una fascia di età relativamente ben delimitata (infantile o giovanile). Al contrario, alcune lesioni cerebrali acquisite (quali le neoplasie) sono più spesso identificabili nell’adulto. Tuttavia, epilessie ad esordio relativamente tardivo (seconda-terza decade di vita) possono essere causate da mutazioni geniche o da lesioni esistenti fin dalla nascita, quali le malformazioni strutturali focali o le malformazioni vascolari.

4. Farmaci antiepilettici

L’obiettivo della terapia farmacologica con antiepilettici è quello di sopprimere le crisi o, quando ciò non sia possibile, di limitarne il numero e la gravità, evitando la comparsa di effetti collaterali. Presupposto per il trattamento è la verifica di una tendenza delle crisi a ripetersi nel tempo, che si tratti cioè di una epilessia e non di crisi occasionali. La terapia farmacologica delle epilessie si è arricchita negli ultimi anni per l’introduzione di numerosi farmaci di nuova formulazione progettati per agire specificamente sui meccanismi epilettogeni messi in evidenza dalla ricerca di base. In particolare tre di essi (oxcarbazepina, gabapentin e lamotrigina) inibiscono la corrente Na^+ , due potenziano la neurotrasmissione GABA-mediata (vigabatrin e tiagabina) uno, il levetiracetam, riduce la corrente Ca^{2+} e due (topiramato e felbamato) hanno azione multipla su correnti Na^+ e neurotrasmissione GABA e Glutammato-mediata. I nuovi farmaci sono utilmente impiegati in tutti i casi di refrattarietà o intolleranza ai farmaci tradizionali. In linea di massima, non vi sono però evidenze che siano più potenti di quelli in uso da decine di anni che sono comunque preferiti da numerosi neurologi come

trattamento iniziale perché meglio conosciuti attraverso una lunga esperienza d'uso.

Si stima che i farmaci antiepilettici siano complessivamente efficaci nel controllare le crisi nel 50-80% dei pazienti, sebbene gli effetti indesiderati conseguenti al loro uso siano frequenti. I pazienti affetti da epilessia necessitano di un'assunzione continua del farmaco per molti anni, pertanto diventa particolarmente importante controllare gli effetti collaterali. Vi è chiaramente la necessità di farmaci più specifici ed efficaci, e alcuni nuovi farmaci sono in fase di sviluppo, o sono stati recentemente introdotti nell'uso clinico. I principali farmaci antiepilettici, ormai di uso comune, comprendono la fenitoina (PHT), la carbamazepina (CBZ), l'acido valproico (VPA), l'etosuccimide (ETS) e il fenobarbitale (PB), unitamente a varie benzodiazepine (BDZ), come il diazepam (DZP), il clonazepam ((CZP) e il clobazam (CLZ). Farmaci più recenti rispetto ai precedenti comprendono: il vigabatrin, la gabapentina (GBP), la lamotrigina (LTG), l'oxcarbazepina (OXCZ), il felbamato (FBM), la tiagabina(TGB), il topiramato (TPM), il levetiracetam (LEV), il pregabalin (PGB) e la zonisamide (ZNS).

Nell'azione dei farmaci antiepilettici sembrano essere importanti tre principali meccanismi:

- Potenziamento dei sistemi neurotrasmettitoriali inibitori, principalmente mediati dal GABA
- Riduzione dei sistemi neurotrasmettitoriali eccitatori, principalmente mediati dall'acido glutammico
- Modulazione dei fenomeni di conduttanza cationica di membrana, principalmente coinvolgenti i cationi Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺

I vecchi farmaci antiepilettici sono induttori (PHT, CBZ, PB) o inibitori enzimatici (VPA) e sono responsabili così di numerose interazioni

farmacologiche, e inoltre interagiscono con l'assunzione di contraccettivi orali nelle donne e con gli ormoni sessuali sia negli uomini che nelle donne. Alcuni dei *nuovi AEDs* (*GBP, PGB, LTG, LEV, OXC, TGB, TPM, VGB*), introdotti nella pratica clinica negli ultimi 15 anni, hanno dei vantaggi in termini di farmacocinetica, tollerabilità e possibili interazioni farmacologiche [21].

I nuovi AEDs sono considerati come seconda generazione paragonati con i vecchi AEDs

Alcuni dei nuovi AEDs hanno una importante tossicità, altri offrono apprezzabili vantaggi in termini di facilità d'uso, profilo di tollerabilità e minore potenziale di interazione [26, 21]

I nuovi antiepilettici offrono potenziali vantaggi:

- poche interazioni farmacologiche
- unico meccanismo di azione
- ampio spettro di attività

Molti dei farmaci utilizzati in terapia sono stati sviluppati empiricamente, sulla base della loro attività in modelli animali, come ad esempio le crisi indotte dall'elettroshock. Nonostante il loro meccanismo d'azione a livello cellulare non sia completamente chiaro, il loro obiettivo consiste nel prevenire la scarica parossistica senza influenzare la trasmissione normale.

Molti degli anticonvulsivanti clinicamente efficaci, come il PB e le BDZ, aumentano l'attivazione dei recettori $GABA_A$, facilitando l'apertura dei canali del cloro mediata dal GABA stesso. Il vigabatrin invece inibisce l'enzima GABA transaminasi che è responsabile dell'inattivazione del GABA, mentre la tiagabina inibisce la ricaptazione del GABA. Entrambi questi farmaci provocano un aumento del contenuto di GABA nel cervello e la sua azione come neurotrasmettitore inibitorio. La gabapentina inizialmente classificata come agonista dei recettori $GABA_A$, si è poi rivelata inefficace su tali recettori ma, nonostante questo, presenta una

buona efficacia antiepilettica; il suo meccanismo d'azione non è ancora completamente chiarito.

Altri farmaci antiepilettici, quali la PHT, la CBZ, il VPA, la LTG, influenzano l'eccitabilità di membrana tramite un'azione sui canali del sodio voltaggio-dipendenti, che mediano la trasmissione all'interno della cellula della corrente necessaria per la generazione di un potenziale d'azione. L'attività di questi farmaci, che consiste nel blocco dei canali del sodio, risente delle proprietà di uso-dipendenza; in altre parole bloccano preferenzialmente l'eccitazione delle cellule già stimulate in maniera ripetitiva, e più elevata è la frequenza di eccitazione, maggiore è il blocco prodotto. Questa caratteristica è molto importante dato che conferisce ai farmaci la capacità di bloccare la scarica ad alta frequenza che si verifica negli accessi epilettici, senza interferire con i neuroni attivi a bassa frequenza durante lo stato di normale attività; tale proprietà deriva dalla capacità dei farmaci di discriminare i canali del sodio nei loro stati di riposo, di apertura e di inattività. La depolarizzazione di un neurone aumenta la quantità di canali del sodio che si trovano nello stato inattivo. Gli antiepilettici si legano preferenzialmente ai canali in questo stato, prevenendo il loro ritorno allo stato di riposo e riducendo in tal modo il numero di canali funzionali disponibili per la generazione dei potenziali d'azione.

Altri farmaci antiepilettici invece presentano effetti blandi sui canali del calcio ma, soltanto l'etosuccimide blocca in maniera specifica i canali del calcio di tipo T, l'attivazione dei quali sembra essere importante nella scarica ritmica associata con le convulsioni tipo assenza. La gabapentina invece è attiva sui canali del calcio tipo L, ma rimane da stabilire se questo effetto sia rilevante per le sue proprietà antiepilettiche.

Il meccanismo d'azione di molti altri farmaci anticonvulsivanti rimane a tutt'oggi scarsamente definito. Il PB è un barbiturico che, a differenza di

molti altri farmaci della sua classe, presenta un effetto anticonvulsivamente considerevolmente più marcato rispetto alla sua azione sedativa, sebbene non sia più efficace di altri barbiturici nel potenziare l'azione del GABA. Nel ratto, o nel topo, il PB è comunque efficace sia nelle convulsioni indotte elettricamente sia nelle convulsioni indotte dal pentilentetrazolo (PTZ), mentre le BDZ che, come è noto, determinano un aumento dell'attività del GABA, sono prive di effetto nelle convulsioni elettricamente indotte. Il PB riduce l'attività elettrica di neuroni del *focus epilepticus* chimicamente indotto nella corteccia, mentre il diazepam (una BDZ) non sopprime l'attività focale ma sembra prevenirne la diffusione. L'azione del PB non può, pertanto essere dovuta solamente alla sua interazione con il GABA ed è probabile che agisca anche attraverso l'inibizione delle risposte sinaptiche eccitatorie, ma si sa ancora poco circa il suo meccanismo d'azione.

La PHT invece è stata studiata molto dettagliatamente, essa determina un blocco uso-dipendente dei canali del sodio ma influisce anche su altri aspetti della funzionalità della membrana, come l'inibizione dell'ingresso del calcio, il potenziamento post-tetanico e la fosforilazione proteica intracellulare mediata dalle chinasi dipendenti dalla calmodulina, effetto che potrebbe anch'esso interferire con l'eccitabilità di membrana e con la trasmissione sinaptica.

I principali bersagli di altri farmaci potenzialmente antiepilettogeni sono i recettori per gli aminoacidi eccitatori infatti questa categoria di farmaci funge da antagonisti attivi sui recettori NMDA, AMPA (α -amino.3-idrossi-5metil-4-isossazolo-propionato) o sui recettori per il glutammato di tipo metabotropico; mostrando tutti attività anticonvulsivante in vari modelli animali. Solo pochi di questi farmaci sono stati studiati sull'uomo, ma in generale mostrano uno stretto margine tra l'effetto anticonvulsivamente desiderato e gli effetti collaterali inaccettabili, quali la perdita di coordinazione motoria.

Uno dei probabili effetti collaterali connesso all'uso di farmaci antiepilettici (AEDs) negli uomini con epilessia è probabilmente la comparsa di disfunzioni sessuali e riproduttive. I tradizionali e più vecchi AEDs possono influenzare i livelli ematici degli ormoni sessuali. La CBZ, PHT e i barbiturici inducono il metabolismo epatico degli ormoni sessuali e accelerano la sintesi della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Questa situazione potrebbe spiegare l'aumento del testosterone legato e nello stesso tempo la riduzione della frazione libera, che è la forma attiva sui tessuti, mentre i livelli totali di testosterone rimangono invariati (Isojiarvi et al., 1995; Dana-Haeri et al., 1982).

Il VPA, un inibitore degli enzimi epatici, probabilmente non produce cambiamenti nei livelli ematici di testosterone totale [27], ma potrebbe elevare i livelli di estradiolo (E2) negli uomini con alti livelli sierici di androgeni attraverso la riduzione del metabolismo epatico del VPA [28]. Inoltre, un incremento dei livelli di E2 potrebbe essere associato a disfunzioni sessuali [7].

In letteratura pazienti che assumono PB e PRM sono risultati maggiormente affetti da disfunzioni sessuali rispetto a pazienti che assumono CBZ e PHT [29]. Disfunzioni sessuali sono state riscontrate quali eventi avversi di una terapia a lungo termine con BDZs come CZP o DZP [30, 31, 32].

I dati concernenti i più nuovi AEDs e il paragone con i più vecchi e tradizionali sono attualmente limitati. Il trattamento con GBP potrebbe provocare una reversibile anorgasmia [18, 19, 20]. Dati comparativi più precisi sulle funzioni sessuali e sui livelli degli ormoni sessuali sono stati recentemente forniti da Herzog et al. (2004, 2005) [5, 6]. Essi hanno concluso che la funzione sessuale (valutata dall' S-score), i livelli di testosterone biodisponibili e delle gonadotropine dei pazienti trattati con LTG sono sovrapponibili a quelli dei pazienti non trattati e dei controlli

(senza AED e senza epilessia). Tutti questi parametri sono significativamente aumentati nei pazienti trattati con CBZ o PHT. In questi studi sono stati valutati solamente pazienti che assumevano un AED in monoterapia.

5. Le disfunzioni ormonali

L'epilessia e le crisi epilettiche convulsive alterano il rilascio di ormoni ipotalamici e ipofisari. L'ipotalamo regola la secrezione di gonadotropine da parte dell'ipofisi anteriore attraverso l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). Il GnRH viene secreto episodicamente stimolando il rilascio pulsatile delle gonadotropine ipofisarie: l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH). L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi da parte della corteccia cerebrale, dell'amigdala e dell'ippocampo è alterata durante le crisi epilettiche. Le scariche epilettiche possono stimolare o inibire l'ipotalamo. L'amigdala contiene due gruppi nucleari: il nucleo corticomediale, che stimola il rilascio ipotalamico di GnRH, e la nucleo laterobasale, che lo inibisce GnRH. L'inibizione o la stimolazione del rilascio di GnRH modifica la secrezione degli ormoni ipofisari. Il rilascio di acido c-aminobutirrico (GABA) e del glutammato influenza anche l'attività ipotalamica e il rilascio degli ormoni ipofisari. Anomalie degli ormoni ipofisari si osservano nelle persone con epilessia. In alcuni uomini e donne con disfunzioni, la concentrazione di LH e il suo rilascio pulsatile può essere elevata in crisi generalizzate e depressa nelle crisi parziali ad origine dal lobo temporale. Livelli di prolattina elevati sono stati rilevati nelle fasi interictali in alcuni uomini e donne con epilessia.

Livelli ormonali raddoppiati di prolattina nella fase interictale sono stati trovati in tutti i pazienti con crisi generalizzate tonico-cloniche, nella maggior parte dei pazienti con crisi parziali complesse, e in alcuni con crisi parziali semplici.

I farmaci antiepilettici che inducono il sistema enzimatico microsomiale epatico aumentano il metabolismo degli ormoni steroidei gonadici e surrenalici e inducono la sintesi della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) (33). L'aumento del metabolismo degli ormoni sessuali steroidei nei pazienti che assumono farmaci antiepilettici che inducono il citocromo P450 riduce i livelli ematici di questi ormoni, mentre l'incremento della SHBG ne diminuisce la frazione libera, che è la parte biologicamente attiva. Herzog et al. [4] hanno valutato la funzione sessuale e riproduttiva in 20 uomini con crisi epilettiche parziali ad origine dal lobo temporale. In 11 (55%) degli uomini, l'interesse sessuale è diminuito o la potenza sessuale si è ridotta. Disturbi del sistema riproduttivo endocrino sono stati osservati in 9 di questi pazienti, con ipogonadismo ipogonadotropo in 5 pazienti, iperprolattinemia in 2, e ipogonadismo ipergonadotropico in 2. Possibili cause delle anomalie riproduttive ed endocrine, secondo gli studiosi, sono da ricercarsi nell'utilizzo dei farmaci antiepilettici impiegati e nelle scariche epilettiche a partenza dalle strutture del lobo temporale mesiale, che potrebbe disturbare la regolazione ipotalamica della secrezione ipofisaria. Gli autori hanno anche osservato che l'ipogonadismo può promuovere lo sviluppo di scariche epilettiche e ipotizzato che l'epilessia del lobo temporale (TLE) e i disturbi delle funzioni riproduttive ad essa associati potrebbero rappresentare effetti paralleli di fattori prenatali comuni per lo sviluppo sia del cervello e che del sistema riproduttivo.

6. Le disfunzioni sessuali e riproduttive

L'eziologia delle disfunzioni riproduttive e sessuali in uomini con epilessia sembra essere multifattoriale. In aggiunta ai cambiamenti ormonali di cui sopra, sono state indagate come possibili fattori eziologici i farmaci antiepilettici, il tipo di crisi e la funzione testicolare. Connell et al. [3], in un piccolo studio in volontari sani di sesso maschile, hanno valutato

l'influenza della CBZ sulla funzione sessuale. Sei soggetti hanno assunto CBZ a 400 mg al giorno per 21 giorni. Entro 7 giorni dall'inizio della somministrazione di CBZ i livelli di SHBG sono aumentati significativamente ($P < 0,05$), mentre i livelli di testosterone, la frazione di testosterone libero, il deidroepiandrosterone solfato (DHAS) e androstenedione si sono ridotti ($P < 0,05$). Entro la fine del periodo di trattamento i livelli di testosterone, della frazione di testosterone libero e dell' androstenedione sono aumentati tornando verso i valori di base, mentre le concentrazioni DHAS è rimasta bassa. *L'aumento della SHBG e l'aumentato catabolismo degli androgeni* possono essere secondariamente imputati *all' induzione dell' attività di monoossigenasi epatiche da parte della CBZ*. Gli autori hanno concluso che questi cambiamenti potrebbero essere implicati nella disfunzioni sessuali riscontrate in alcuni pazienti con epilessia che ricevono una terapia a lungo termine con AED.

Isojärvi et al. hanno valutato i livelli ematici di ormoni sessuali e tiroidei e la funzione pituitaria in 63 uomini con epilessia che assumevano CBZ, PHT, VPA, o una combinazione di CBZ e PHT o VPA [27]. Tutte le terapie che comprendevano CBZ o PHT sono state associate con un bassi livelli di tiroxina circolante, tiroxina libera e DHAS e bassi valori di androgeni liberi e ad alte concentrazioni di SHBG. Nessuno di questi ormoni è risultato alterato in pazienti in monoterapia con VPA. Comunque ogni terapia farmacologica sembra avere effetti inibenti o stimolanti o misti sull' asse ipotalamo- ipofisi. Gli autori concludono che i farmaci antiepilettici hanno diversi effetti endocrini che dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia una terapia antiepilettica.

In un altro studio, Isojärvi et al. hanno valutato la funzione del sistema enzimatico P450 epatico in 12 pazienti maschi affetti da epilessia che sono passati da una terapia con CBZ a una con OXC misurando la cinetica delle

antipirine e i livelli sierici degli ormoni sessuali durante il trattamento con CBZ a 2 e 6 mesi dopo il passaggio a OXC [34].

L'incremento dell'emivita di eliminazione delle antipirine e la riduzione della loro clearance durante il cambiamento, riflette la normalizzazione delle funzioni del citocromo p450. Allo stesso tempo i livelli sierici di SHBG si riducono e i livelli di DHAS aumentano. Così, i cambiamenti associati alla CBZ sull'equilibrio degli ormoni sessuali sierici sono stati evitati sostituendo la CBZ con il suo derivato OXC con minore induzione enzimatica.

Rättyä et al. [28] hanno valutato la funzione endocrina riproduttiva in 90 uomini con epilessia che ricevevano in monoterapia VPA (n = 21), CBZ (n = 40), o OXC (N = 29) e 25 controlli sani. I pazienti che assumevano VPA avevano in media alti livelli sierici di androstenedione, mentre coloro che assumevano CBZ avevano bassi livelli sierici di DHAS e alte concentrazioni di SHBG. Gli effetti endocrini di OXC sembravano essere dose-dipendenti, così i livelli sierici degli ormoni erano normali negli uomini che assumevano <900 mg / die di OXC, mentre le concentrazioni sieriche di testosterone, gonadotropine e SHBG erano elevati in coloro che ne assumevano > 900 mg / die. Gli autori hanno concluso che il VPA *aumenta la concentrazione di androgeni* nel siero degli uomini con epilessia, mentre CBZ, ma non l' OXC, sembra diminuire la bioattività di androgeni. In uno studio precedente, Toone et al. [2] avevano misurato i livelli di LH, FSH, prolattina, SHBG e testosterone totale e libero in 72 pazienti maschi affetti da epilessia che assumevano da lungo tempo una terapia anticonvulsivante con PHT, CBZ, PB, VPA, ETS, e PRM. Solo 6 pazienti erano in trattamento in monoterapia. Otto pazienti avevano un' epilessia generalizzata primaria, 19 un' epilessia generalizzata secondaria, 32 un'epilessia del lobo temporale e 12 altri tipi di epilessia focale. L'età media di esordio è stato di 5,2 anni, e la durata dell' epilessia andava da <1

a 29 anni. Gli investigatori avevano scoperto che il testosterone totale, LH, FSH, prolattina e i livelli di SHBG erano aumentati. L'aumento di SHBG è stato correlato ad un aumento del testosterone legato e ad un calo di testosterone libero. Elevati livelli di prolattina sono stati correlati con una riduzione di testosterone libero e una riduzione del testosterone libero è stata correlata con un'ipossessualità. Confrontando il loro risultati con quelli di Dana-Haeri et al. [35] e Christensen e Lund [36], i ricercatori hanno concluso che a lungo termine l'uso di AED potrebbe portare ad insufficienza testicolare, incapacità di reagire ad alti livelli di LH, una riduzione del testosterone e, eventualmente, ad una compromissione della spermatogenesi.

I cambiamenti ormonali si vedono con l'invecchiamento; ad esempio, nel siero di uomini anziani i livelli di SHBG sono aumentati [37]. Il verificarsi di tali cambiamenti dovuti all'età dovrebbe portare i medici a non ignorare i possibili effetti additivi dei farmaci antiepilettici induttori enzimatici sugli ormoni in uomini anziani con epilessia. Un'associazione è stata ipotizzata tra alte concentrazioni di SHBG nel siero e il carcinoma prostatico e l'iperplasia prostatica. Di conseguenza, il progressivo aumento nel siero dei livelli di SHBG associati a terapie farmacologiche con AED induttori enzimatici può essere un fattore di invecchiamento precoce del sistema riproduttivo endocrino e l'invecchiamento prematuro della organi riproduttivi [38].

7. La funzione testicolare

La normale funzione testicolare è necessaria per l'espressione dei caratteri sessuali secondari (virilità), attraverso la secrezione di testosterone, e per la fertilità, attraverso la produzione degli spermatozoi.

Queste funzioni dipendono dalla stimolazione delle gonadotropine ipofisarie LH e FSH, la cui secrezione è controllata dal GnRH ipotalamico.

Il testosterone è secreto dalle cellule di Leydig sotto stimolazione dell' LH. L'FSH stimola la produzione di spermatozoi da parte delle cellule del Sertoli, che secernono anche inibina B. L'inibina B, a sua volta, è il feedback regolatore più importante della secrezione di FSH negli uomini [39]. La funzione delle cellule di Leydig è rappresentata dai livelli sierici di testosterone e LH. Quando i livelli sierici di testosterone sono bassi, la produzione testicolare di testosterone nelle cellule di Leydig è stimolata da un aumento di LH. Bassi livelli sierici di testosterone in presenza di elevati livelli di LH suggeriscono che i testicoli non sono in grado di produrre testosterone sufficiente nonostante la stimolazione ipofisaria. Una riduzione del rapporto testosterone /LH è quindi una misura sensibile di disfunzione testicolare. Le scariche epilettiche hanno dimostrato di essere associate con anormale biodisponibilità delle concentrazioni sieriche di testosterone e gonadotropine, di alterare le risposte dell' LH alla stimolazione del GnRH e di aumentare le concentrazioni sieriche di prolattina [40-42]. È stato suggerito che gli aumenti nel siero dei livelli di testosterone totale e libero osservato dopo chirurgia dell'epilessia può essere attribuita alla riduzione nel post-operatorio delle scariche epilettiche interictali [17]. Tuttavia, in uno studio condotto da Bauer et al., che ha incluso 200 pazienti di sesso maschile con epilessia (età media 36 anni), di cui 167 sono stati in trattamento con un AED singolo e 33 non in trattamento, i livelli ormonali (LH, FSH, testosterone totale e libero, e di inibina B) non differiscono, nel complesso, in pazienti con crisi in corso e quelli i cui attacchi sono stati controllati dalla terapia [43]. Gli autori hanno pertanto suggerito che l'epilessia possa interferire con la produzione di testosterone da parte dei testicoli attraverso mezzi diversi dalla riduzione della secrezione di LH causato da scariche ictali o interictali. Anche la lateralizzazione del focus non ha avuto effetto sulle variabili ormonali misurate in questo studio, ma la localizzazione del focus era stata associata in modo rilevante a più bassi

livelli di testosterone totale e libero nell'epilessia epilessia del lobo temporale rispetto all'epilessie dei lobi extratemporali.

Nello stesso studio Bauer et al., hanno rilevato che i pazienti trattati con CBZ, un induttore degli enzimi epatici, avevano un rapporto testosterone/LH significativamente più basso (vale a dire, più basso il testosterone totale e più alte concentrazioni di LH) rispetto a quelli che assumevano VPA, un inibitore enzimatico. Gli autori quindi hanno concluso che la CBZ può aggravare l'effetto negativo dell' epilessia del lobo temporale sulla produzione testicolare di testosterone, anche se essi hanno osservato che lo stesso effetto endocrino della CBZ è stato osservato anche in pazienti con epilessia extratemporale che stavano assumendo il farmaco [43].

Nello studio di Bauer et al., infine, i livelli di FSH e inibina B sono stati all'interno del range di riferimento normale negli uomini con epilessia del lobo temporale non trattati farmacologicamente e negli uomini trattati con VPA, suggerendo che la funzione delle cellule di Sertoli non è stata alterata. Nei pazienti trattati con CBZ, tuttavia, i livelli di FSH erano significativamente più elevati, anche se i livelli di inibina B sono rimasti normali. Ciò indica che in questi pazienti, l'aumento della stimolazione ipofisaria è stato necessario per mantenere una normale spermatogenesi [43].

Il testosterone testicolare è il principale ormone sessuale maschile, anche se piccole quantità di testosterone sono prodotte dalle ghiandole surrenali. Il testosterone ha effetti sul sistema nervoso centrale. I suoi livelli sono più alti nel corso dello sviluppo del feto, quando è necessario per la “mascolinizzazione” del sistema neurogenitale nel corso dei primi mesi del neonato; durante la pubertà, quando è necessario per lo sviluppo delle caratteristiche sessuali maschili secondarie e per tutti i prossimi tre o quattro decenni. Il testosterone agisce a livello delle cellule di Sertoli

regolando la spermatogenesi e dei tubuli seminiferi per regolare la produzione di sperma. Il testosterone plasmatico viene rilasciato dalle cellule di Leydig sotto la regolazione pulsatile dell'ipotalamo e il 98% è legato alle proteine (Albumina e SHBG). E 'il 2% la frazione libera di testosterone che agisce sui tessuti bersaglio.

Il metabolita 17-OH [diidrottestosterone (DHT)] è l'agente attivo intracellulare. L'estradiolo è l'altro principale metabolita attivo. L'estradiolo diminuisce la libido e la potenza sessuale e inibisce la secrezione di LH, con conseguente ipogonadismo ipogonadotropo. Bassi livelli di testosterone libero portano ad insufficienza testicolare e ipogonadismo ipergonadotropo. La mancanza di testosterone (ipogonadismo) dopo la pubertà comporta un calo della libido, la diminuzione della potenza erettile, un'atrofia della ghiandola prostatica e delle vescicole seminali e una diminuita produzione di sperma. La sostituzione di testosterone è limitata dal metabolismo di primo passaggio epatico. In generale, i livelli di testosterone libero correlano con l'interesse sessuale e la potenza e i livelli di estradiolo con la riduzione della libido e la potenza sessuale e la riduzione delle erezioni mattutine. I livelli di estradiolo sono aumentati in pazienti maschi affetti da epilessia.

Mikkonen et al. [44] hanno valutato i livelli sierici di androgeni e la struttura dei testicoli durante la maturazione puberale in 70 pazienti maschi affetti da epilessia [28 tenendo CBZ, 25, VPA, 12, OXC, e 5, lamotrigina (LTG)] e 70 sani di pari età di controllo. Essi hanno scoperto che livelli sierici di testosterone erano entro il range di normalità in questi pazienti giovani di sesso maschile con epilessia. Tuttavia, i pazienti trattati con VPA mostrano elevati livelli sierici di androstenedione per tutta la pubertà. I livelli sierici di SHBG sono aumentati e concentrazioni sieriche di DHAS diminuite nei pazienti che assumevano CBZ. Il volume testicolare non differiva tra i pazienti e controlli. Gli investigatori conclusero che CBZ e

VPA, ma non OXC e LTG, sono associati a cambiamenti dei livelli sierici degli ormoni sessuali nei ragazzi e nei giovani con epilessia.

Isojärvi et al. hanno studiato gli effetti dell' epilessia e degli AEDs sulla qualità dello sperma e sulla funzione del sistema endocrino riproduttivo maschile. I risultati suggeriscono che la CBZ o l'epilessia parziale possono influenzare la concentrazione, la morfologia, e la motilità spermatica, che il VPA o l' epilessia generalizzata possono influire sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi, e che l'OXC può influire sulla morfologia degli spermatozoi. Il meccanismo che incidono sulla qualità dello sperma in presenza di farmaci antiepilettici non è noto. Sono possibili effetti diretti degli AEDs sulla spermatogenesi o effetti causati dai cambiamenti endocrini farmaco-indotti; comunque le anomalie dello sperma viste in questo studio non sono state correlate con gli effetti endocrini osservati di farmaci [45].

Inoltre, l'epilessia del lobo temporale sembra associata ad alterati livelli sierici di gonadotropina e di testosterone, che possono incidere sulla qualità dello sperma e spiegare le anomalie dello sperma evidenziate negli uomini affetti da epilessia parziale.

Un altro dato emerso dallo studio di Isojärvi et al. è stato il ridotto volume testicolare negli uomini trattati con VPA affetti da epilessia generalizzata ma non negli uomini affetti da epilessia parziale in trattamento CBZ o OXC. Non sono disponibili altri dati sugli uomini che corroborino questo risultato, ma gli autori fanno notare che VPA è stato associato con atrofia testicolare e anomalie nella spermatogenesi in ratti, cani e capre non epilettici [45].

8. Il comportamento sessuale

Il comportamento sessuale è diviso in due categorie: il desiderio sessuale e l'eccitazione sessuale. Negli esseri umani, il desiderio sessuale è

identificato con la libido o pulsione sessuale. Oltre la salute psicologica della persona, le aspettative culturali e le esperienze sessuali passate, sono necessari per sostenere il desiderio sessuale gli ormoni. Gli ormoni coinvolti sono gli estrogeni, il progesterone e il testosterone così come gli ormoni ipofisari, comprese le gonadotropine LH e FSH e la prolattina. Anche altri ormoni possono svolgere un ruolo.

L'eccitazione sessuale viene definita come "la capacità di rispondere ad uno stimolo sessuale adeguato con una serie di reazioni vascolari, nervose e muscolari stereotipe [8]. La corteccia cerebrale, il tronco encefalico, il midollo spinale ed il sistema nervoso autonomo, sia simpatico e parasimpatico, devono essere tutti intatti e funzionanti affinché si verifichi una risposta fisiologica normale. Inoltre, le strutture genitali deve essere anatomicamente e funzionalmente integre. Inoltre, sono necessari adeguati livelli di steroidi gonadici.

La disfunzione sessuale nelle persone con epilessia è stata descritta nel 1956 [8]. Una disfunzione del desiderio sessuale e dell' eccitazione è stata descritta nel 30 - 66% degli uomini con epilessia [33, 8, 46, 47]. Deviazioni sessuali, come l' ipersessualità, appaiono raramente in questa popolazione. Vari meccanismi giocano un ruolo nella disfunzione sessuale.

I fattori psicosociali che possono alterare la sessualità, come la limitazione dei contatti sociali e la scarsa autostima, incidono su una percentuale relativamente alta di pazienti epilettici. Sia le lesioni fisse che le scariche epilettiformi possono giocare un ruolo nelle regioni corticali che mediano il comportamento sessuale. Una disfunzione nelle strutture limbiche sembra predisporre alla disfunzione sessuale. Le alterazioni degli ormoni ipofisari e gonadici possono influire negativamente sul comportamento sessuale in questa popolazione. Sono stati trovati aumentati i livelli di prolattina e ridotti i livelli di LH e di testosterone libero in tutte le persone con epilessia trattate e non trattate con AEDs che hanno alterazioni del desiderio

sessuale. Le alterazioni, durante gli episodi critici, dei neurotrasmettitori GABA, dei neurotrasmettitori oppiacei e della serotonina possono essere implicate nelle disfunzioni sessuali [8].

Gli uomini affetti da epilessia possono accusare mancanza della spontanea tumescenza peniena mattutina, anorgasmia e difficoltà erettile.

La disfunzione sessuale nelle persone con epilessia è probabilmente multifattoriale. Fattori psicosociali influenzano lo sviluppo sociale, l'autostima e l'eccitazione sessuale in aggiunta agli effetti fisiologici delle scariche epilettiche nelle regioni del cervello che mediano il comportamento sessuale, possono contribuire alla disfunzione sessuale [33].

La comparsa di disfunzioni sessuali è stata messa in relazione anche rispetto alla sindrome epilettica e al focus epilettico. I pazienti con epilessia del lobo temporale sembrano essere predisposti all'ipogonadismo ed ad disfunzioni sessuali. In aggiunta, gli AEDs influenzano il comportamento sessuale, l'attività della asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, e aumentano la sintesi epatica di SHBG. Quest'ultima porta ad un aumento del testosterone legato e ad una riduzione della biodisponibilità di altri steroidi sessuali.

Murialdo et al. [7] hanno indagato la pulsione e la potenza sessuale, il profilo degli steroidi sessuali e la funzione pituitaria in un gruppo di 37 uomini con epilessia, che ricevevano AED in monoterapia, erano liberi da crisi, e non avevano anomalie EEG (così escludendo l'effetto confondente dell'attività epilettica sulla funzione neuroendocrina). I pazienti mostravano, nel complesso, più bassi livelli di testosterone libero e DHT e più alti livelli di SHBG rispetto ai controlli sani, ma per quanto concerne una normale funzione sessuale e la presenza di iposessualità non vi erano differenze significative tra i pazienti.

L'impotenza (iposessualità) è stata diagnosticata in otto i pazienti (22%), e livelli di estradiolo erano significativamente più elevati in questi pazienti

rispetto a quelli con la sessualità conservata o nei controlli sani. Tuttavia, il verificarsi di un'ipossessualità era indipendente dalla sindrome epilettica o dal tipo di AED assunto. Fenwick et al. [3], nel 1985, hanno valutato il comportamento sessuale e i profili ormonali di 97 pazienti con epilessia cronica. Il comportamento sessuale è stato valutato durante il colloquio con ciascun soggetto. La valutazione del profilo ormonale consisteva nella misurazione dei livelli ematici di LH, FSH, prolattina e testosterone totale e libero, come pure SHBG. Sono state raccolte informazioni sui tipi di sequestro, la frequenza, l'età di insorgenza, patologia, QI, e farmaci. I ricercatori hanno riscontrato che la popolazione in studio era "profondamente ipossessuale" e aveva un alto livello di disfunzione sessuale. Il siero dei pazienti mostrava bassi livelli sierici di testosterone, e gli autori hanno suggerito che il loro elevato livello di disfunzione sessuale e la perdita di desiderio sessuale potrebbero avere una base ormonale. I bassi livelli di testosterone libero, hanno concluso, può essere un fattore importante nella ipossessualità e le disfunzioni sessuali viste nel loro gruppo di pazienti con epilessia.

Herzog et al. hanno confrontato la funzione sessuale e riproduttiva e i livelli ormonali negli uomini con epilessia focale prendendo farmaci antiepilettici induttori enzimatici (n = 36), LTG (N = 18), o non AED (n = 9) e controlli normali (n = 18) [5].

Le loro scoperte sono state coerenti con quelle di precedenti studi e la riduzione dei livelli di testosterone bioattivo nei pazienti che assumono farmaci antiepilettici induttori enzimatici, e questa riduzione sembra associata ad una diminuzione dell'interesse e la funzione sessuale. Quelli trattati con LTG, d'altro canto, non differiscono dal gruppo di controllo, con livelli più bassi di SHBG e con un più alto rapporto testosterone/estradiolo biologicamente attivi rispetto a quelli del gruppo in trattamento con AEDs induttori enzimatici.

9. L'interesse sessuale

In uno studio di valutazione della funzione sessuale, la vasocongestione genitale in risposta a stimoli sessualmente eccitanti, è stata trovata ridotta negli uomini e nelle donne con epilessia del lobo temporale, anche se la valutazioni soggettive dei pazienti riguardo la propria eccitazione sessuale non differivano da quelli dei soggetti di controllo. I pazienti con epilessia hanno anche riferito un minor numero di esperienze sessuali. Gli autori hanno concluso che la disfunzione sessuale in alcuni pazienti con epilessia del lobo temporale può essere collegata in parte a una riduzione di un aspetto fisiologico dell'eccitazione sessuale [46].

Nel 1966, Hierons e Saunders [12] hanno studiato 15 pazienti con lesioni del lobo temporale che hanno sperimentato l'impotenza e pubblicato relazioni su 5 casi. I 15 pazienti studiati erano sposati e di età compresa tra 31 e 48 anni al momento di insorgenza della loro disfunzione sessuale.

Dodici avevano crisi del lobo temporale e sono contemporaneamente impotenti; uno solo aveva convulsioni tonico-cloniche. In 3 dei gli uomini l'impotenza aveva preceduto lo sviluppo dell'epilessia da 6 a 9 mesi. In 4 casi, il controllo dell' epilessia ha migliorato la disfunzione sessuale. Essi hanno concluso che l'impotenza si verifica in associazione con disturbi organici del lobo temporale e che altre prove cliniche e sperimentali sostengono il coinvolgimento delle regioni temporali anteriori e le loro connessioni nel controllo maggiore della funzione sessuale. Fenwick et al. [48] hanno valutato la tumescenza peniena in 10 pazienti con epilessia cronica, di cui 5 hanno avuto alti e 5 bassi livelli di testosterone sierico totale. Un rapporto chiaro era osservato tra i due livelli sierici di testosterone totale e libero e i livelli di tumescenza peniena notturna, mentre nessuna di tali relazioni è stata dimostrata per l'FSH, LH, SHBG, e prolattina. I 5 pazienti con bassi livelli di testosterone avevano ridotto l'attività sessuale.

Di particolare interesse sono i risultati post-operatori e l'ipossessualità pre-operatoria in uomini con epilessia del lobo temporale. Bauer et al. [49] hanno studiato 22 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per l'epilessia del lobo temporale. Quattordici degli uomini, tutti con bassi livelli sierici di testosterone libero e androstenedione prima della chirurgia, hanno avuto un completo controllo delle crisi. In 7 dei 14 uomini, i livelli di testosterone sierico totale e libero e androstenedione sono notevolmente aumentati. Gli autori hanno concluso che la diminuzione delle scariche epilettiche interictali dopo un intervento chirurgico di successo può portare alla normalizzazione dei livelli di androgeni nel siero.

Blumer e Walker [50] ha riportato nel 1967 su 21 pazienti con TLE, 11 dei quali avevano una marcata ipossessualità prima della lobectomia temporale. La loro mancanza di desiderio sessuale si era sviluppata dopo l'insorgenza delle crisi epilettiche del lobo temporale. Dopo l'intervento chirurgico, 7 i pazienti hanno dimostrato un miglioramento della ipossessualità, il miglioramento è stato permanente in 4 pazienti e temporaneo in 3. In 2 pazienti, con il ripresentarsi delle crisi epilettiche si era ripresentata anche l'ipossessualità. I cambiamenti sessuali sembrano essere l'effetto dell'attività epilettica strutture temporali mesiali.

PARTE SPERIMENTALE

1. Obiettivo

Lo scopo dello studio è stato valutare l'incidenza delle disfunzioni sessuali negli uomini con epilessia, valutando il tipo di epilessia, la frequenza delle crisi, il tipo di AED utilizzato, il profilo ormonale sierico e la presenza di patologie psichiatriche (disturbi del tono dell'umore, disturbi d'ansia).

2. Pazienti e Metodi

Sono state analizzate prospetticamente in tutti i pazienti di sesso maschile afferenti al nostro ambulatorio per la "Diagnosi e la Cura dell'Epilessia", presso l'Istituto di Neurologia del Policlinico di Palermo, le funzioni sessuali e i livelli ematici degli ormoni sessuali. I pazienti afferenti all'ambulatorio sono tutti adulti con un età compresa tra i 18 e i 90 anni circa affetti da epilessia. Sono stati esclusi tutti i soggetti che presentano gravi danni neurologici e/o psichiatrici, che non sono in grado di rispondere in maniera attendibile ai questionari proposti.

Le crisi epilettiche e l'epilessia sono state classificate in base all'International Classification of Epileptic Seizures del 2001 [25].

Per epilessia si intende la ricorrenza di almeno 2 crisi non provocate. Per crisi epilettica si intende "un comportamento abnorme, con segni e sintomi conseguenza di un'abnorme scarica di neuroni corticali; tale fenomeno è ricorrente e limitato nel tempo" (Gastaut); è un evento riconducibile ad un unico meccanismo fisiopatologico ed ad un unico substrato anatomico; è un'entità diagnostica con delle proprie implicazioni eziologiche, terapeutiche e prognostiche (concetto già espresso dall'ILAE, 1989) [51].

Per sindrome epilettica si intende un complesso di segni e sintomi che delineano un quadro, dominato dal ripetersi di crisi epilettiche, e da altre manifestazioni neurologiche e cliniche, la cui eziologia non è ben definita. Per malattia epilettica si intende una condizione patologica con una singola e ben definita eziologia.

Per la classificazione dell'epilessia e delle sindromi epilettiche, oltre che le notizie clinico-anamnestiche, sono stati utilizzati strumenti diagnostici strumentali (EEG basale, EEG sonno, TC encefalo, RM encefalo); inoltre sono stati eseguiti esami laboratoristici per la valutazione della crasi ematica, della funzionalità epatica e renale ed il dosaggio ematico degli AEDs.

3. Materiali

Per la valutazione delle funzioni sessuali è stato utilizzato il questionario strutturato "International Inventory of Erectile Function" (IIEF) [52, 53]. Le sottoscale di questo questionario valutano separatamente la funzione erettile (IIEF I), la funzione orgasmica (IIEF II), il desiderio sessuale (IIEF III), la soddisfazione nel rapporto (IIEF IV), e la soddisfazione complessiva della vita sessuale (IIEF V). Questo questionario contiene 15 domande in totale: 6 valutano direttamente la funzione erettile (IIEF I); 3 la soddisfazione nel rapporto sessuale (IIEF II); 2 domande valutano il desiderio sessuale, 2 la soddisfazione nel rapporto sessuale e altre 2 indagano la soddisfazione della vita sessuale complessiva del paziente (IIEF III, IV, V).

Inoltre è stata somministrata a tutti i pazienti la l'Hamilton Depression Rating Scale (HRSD) (Hamilton, 1960) per valutare la presenza di disturbi del tono dell'umore (depressione) e d'ansia. La HRSD viene attualmente considerata un parametro di riferimento indispensabile per qualsiasi studio

sulla depressione. La formulazione originale consiste di 17 item graduati, alcuni a 3 (0-2), altri a 5 (0-4) livelli di gravità e con ogni livello associato a una definizione. In questo studio è stata utilizzata la forma a 21 item proposta dal National Institute of Mental Health (NIMH) nel 1976 [54, 55]. I criteri di valutazione sono un'integrazione tra l'osservazione obiettiva dei segni e l'esposizione soggettiva dei sintomi, anche se il criterio di gravità fa riferimento prevalentemente agli aspetti obiettivi. I fattori esaminati si riferiscono per lo più a 6 aree (analisi fattoriale di Cleary e Guy): ansia e somatizzazioni, perdita di peso, disturbi cognitivi, variazioni diurne della sintomatologia, rallentamento depressivo e disturbi del sonno.

I pazienti hanno eseguito degli esami di sangue per la misurazione dei livelli di testosterone totale (T-totale), del testosterone libero, del deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), del Delta 4 Androstenedione.

4. Analisi statistica

È stato utilizzato il test χ^2 per esaminare variabili categoriali e il test-t di Student per analizzare le variabili continue. Per ciascuna prova il livello di significatività è stato fissato a $p < 0,05$.

5. Risultati

Sono stati arruolati consecutivamente 61 pazienti epilettici (Tab. 1). L'età media dei 61 pazienti è di 33,14 anni, con un intervallo compreso tra 18 e 67 anni; 31 pazienti soffrono di epilessia generalizzata idiopatica (50,8%) e 30 pazienti di epilessia focale (49,2%), di cui 12 (60%) sono affetti da una forma probabilmente sintomatica e 18 (40%) da una forma sintomatica.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e dati clinici dei pazienti epilettici

	Casi n= 61 (%)
Età media	33,14 (18-76)
Epilessia focale	30/61(49.2)
Epilessia generalizzata idiopatica	31/61 (50.8)
Epilessia probabilmente sintomatica	12/61 (19.7)
Epilessia sintomatica	18/61 (29.5)

Tra i pazienti affetti da epilessia focale, 6 (20%) sono affetti da epilessia del lobo frontale, 16 (53.3%) da epilessia del lobo temporale, 3 (10%) da epilessia del lobo occipitale e 5 (16.7%) da epilessia multifocale (Tab. 2). 29 (47,5%) pazienti hanno crisi epilettiche frequenti (da mensili a pluriquotidiane).

Tabella 2. Epilessie focali

	Casi n= 30 (%)
Epilessia lobo frontale	6/30 (20%)
Epilessia lobo temporale	16/30 (53.3%)
Epilessia lobo occipitale	3/30 (10%)
Epilessia multifocale	5/30 (16.7%)

Il 78,7% dei pazienti (48) sono sottoposti a monoterapia e il rimanente 21,3% (13) a politerapia. Il VPA è stato il farmaco antiepilettico maggiormente utilizzato, 41% (25 pazienti su 61), da solo o in combinazione con altri farmaci (Tab. 3).

Tabella 3. La terapia farmacologica

	Casi n= 61 (%)
Monoterapia AEDs	48/61 (78.7)
Politerapia AEDs	13/61 (21.3)
Ac. Valproico	25/61 (41,0)
Levetiracetam	9/61 (14,8)
Topiramato	7/61 (11,5)
Lamotrigina	9/61 (14,8)
Carbamazepina	14/61 (23,0)
Ocarbazepina	6/61 (9,8)
Fenobarbital	8/61 (13,1)

Disfunzioni sessuali sono state riscontrate in 22 pazienti (36,7%): le disfunzioni erettili sono state riscontrate in 14 pazienti (23%), le disfunzioni orgasmiche in 7 (11,5%) e i disturbi del desiderio sessuale in 12 pazienti (19,7%) (Tab. 4).

Tra i pazienti che presentano disfunzioni sessuali 14 sono sottoposti a monoterapia e 8 a politerapia di cui 8 assumono VPA, 3 assumono LEV, 5 assumono TPM, 3 assumono LTG, 2 CBZ, 3 OXCZ, 6 PB.

Tabella 4. Disfunzioni sessuali

	Casi n= 61 (%)
Disfunzioni sessuali	22/61 (36,7%)
disfunzioni erettili	14/61 (23.0%)
disfunzioni orgasmiche	7/61 (11.5%)
disturbi del desiderio sessuale	12/61 (19.7%)

Su 61 pazienti 36 hanno eseguito il dosaggio degli ormoni sessuali, di cui 21 (58,3%) hanno presentato alterazioni ormonali. Sei (16,7%) pazienti hanno livelli di testosterone totale aumentati, 12 (33,3%) hanno livelli di testosterone libero ridotti e 6 (16,7%) hanno livelli di testosterone libero aumentati. Nove (25,0%) pazienti hanno livelli di DHEAS ridotti e 1 (2,8%) solo paziente ha livelli di DHEAS aumentato. Un solo paziente su 33 ha livelli di Androstenedione Delta ridotti (Tab. 5).

Tabella 5. Alterazioni ormonali nei pazienti epilettici

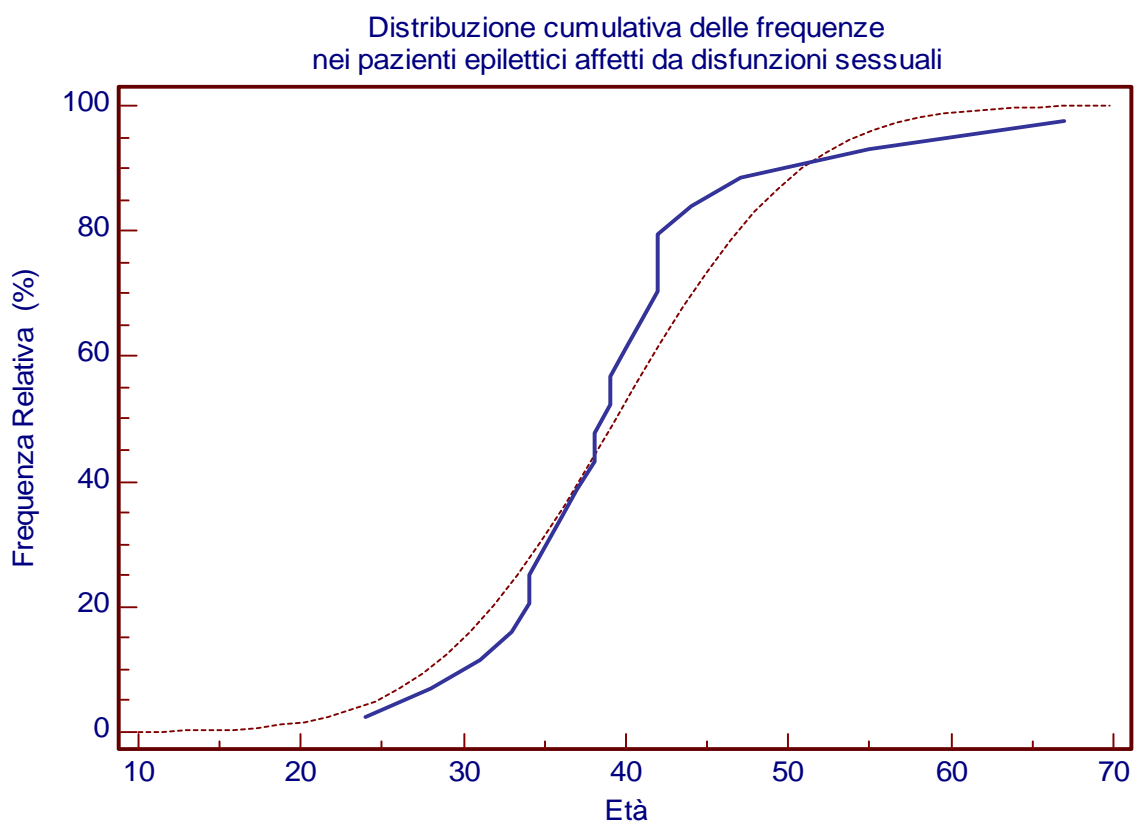
	Casi n= 36 (%)
Alterazioni ormonali	21/36 (58.3%)
Testosterone totale aumentato	6/36 (16.7%)
Testosterone libero ridotto	12/36 (33.3%)
Testosterone libero aumentato	6/36 (16.7%)
DHEAS aumentato	9/36 (25.0%)
DHEAS ridotto	1/36 (2,8%)

Dai dati di questo studio, come in letteratura [56], emerge una maggiore prevalenza dei disturbi sessuali in relazione all'età; infatti l'età media dei pazienti epilettici con disturbi sessuali (39,36) è significativamente maggiore rispetto all'età media dei pazienti epilettici non affetti da tali disfunzioni (29,64) ($t=4,544$, $p<0,0001$) (Tab. 6).

Tabella 6

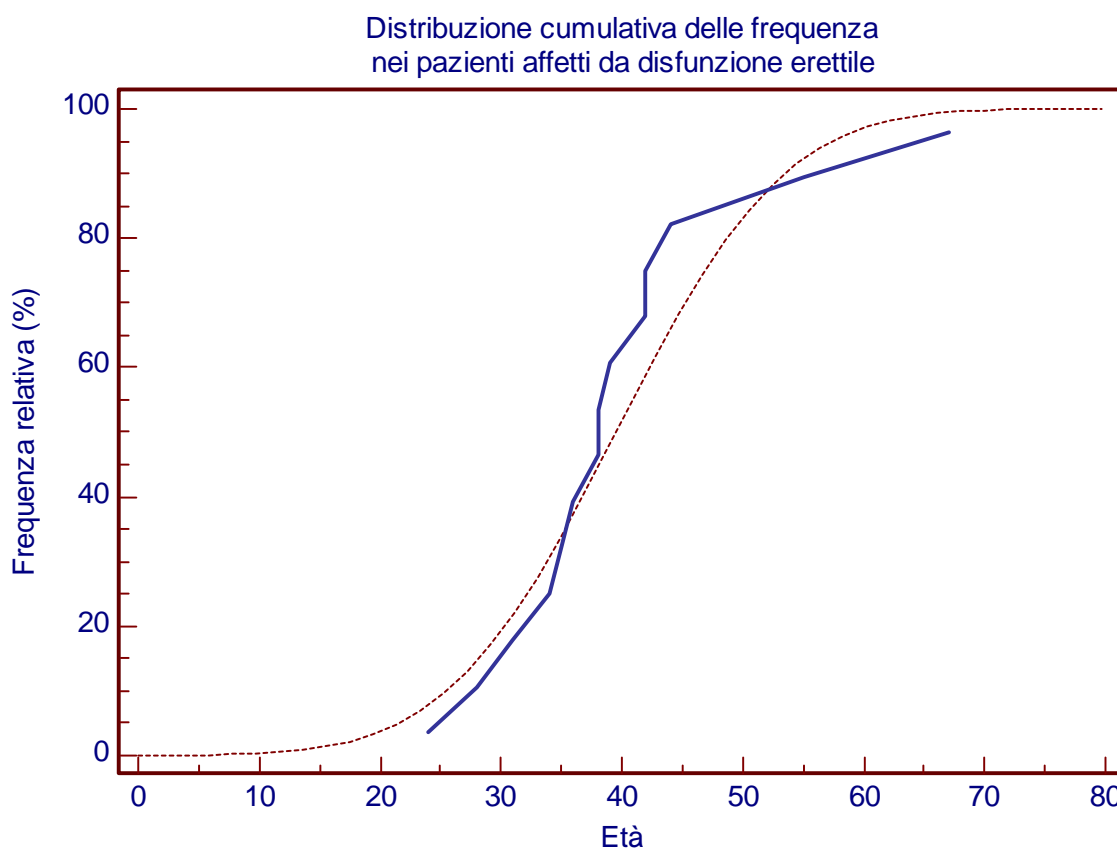
	Pazienti affetti da disfunzioni sessuali.	Pazienti non affetti da disfunzioni sessuali	t (test-t di Student)	p
Età media	39,36	29,54	4,544	0,0001

I dati, rappresentati nella figura 1, in funzione dell'età, dimostrano un primo notevole incremento di prevalenza tra i 30 e i 40 anni (59,1%). Successivamente si ha un ulteriore innalzamento nella fascia tra i 40 e i 50 anni (90,9 %) di soggetti con disfunzioni sessuali.

Figura. 1

Sempre in funzione dell'età, in figura 2, si riportano i risultati relativi ai pazienti affetti da disfunzione erettile.

Figura.2



Inoltre dall'analisi dei dati non risultano associazioni tra le diverse forme di epilessie (focali o generalizzate) e le disfunzioni sessuali ($\chi^2= 0,132$, $p=0,7167$). Non sembrano emergere associazioni significative tra le disfunzioni sessuali e le diverse forme di epilessia focale: epilessia del lobo frontale ($\chi^2= 0,091$, $p=0,7635$), epilessia del lobo temporale ($\chi^2= 0,196$, $p=0,6583$), epilessia del lobo occipitale ($\chi^2= 0,515$, $p=0,4730$) e forme multifocali ($\chi^2= 1,297$, $p=0,2547$). Inoltre le disfunzioni sessuali non sembrano associate ad una maggiore frequenza di crisi epilettiche ($\chi^2= 0,309$, $p=0,5783$) (Tab. 7).

Tabella 7. Disfunzioni sessuali ed epilessia

	χ^2	p
Disfunzioni sessuali e forme di epilessia (focali o generalizzate)	0,132	0,7167
Disfunzioni sessuali ed epilessia del lobo frontale	0,091	0,7635
Disfunzioni sessuali ed epilessia del lobo temporale	0,196	0,6583
Disfunzioni sessuali ed epilessia del lobo occipitale	0,515	0,4730
Disfunzioni sessuali ed forme multifocali	1,297	0,2547
Disfunzioni sessuali ed maggiore frequenza di crisi epilettiche	0,309	0,5783

Dall'analisi della relazione tra l'assunzione di AEDs e disfunzioni sessuali non risulta significativa l'associazione con la mono o la politerapia ($\chi^2=3,351$, $p=0,0672$), con il VPA ($\chi^2=0,078$, $p=0,7795$), il LEV ($\chi^2=0,036$, $p=0,8485$), il TPM ($\chi^2=2,731$, $p=0,0984$), la LTG ($\chi^2=0,036$, $p=0,8485$), la CBZ ($\chi^2=2,613$, $p=0,1060$) e l'OXCZ ($\chi^2=0,091$, $p=0,7635$), invece risulta una certa significatività tra l'assunzione di PB e le DS ($\chi^2=4,266$, $p=0,0389$) (Tab. 8).

Tabella 8. Disfunzioni sessuali e AEDs

	χ^2	p
Disfunzioni sessuali e mono/politerapia	3,351	0,0672
Disfunzioni sessuali ed assunzione di VPA	0,078	0,7795
Disfunzioni sessuali ed assunzione di LEV	0,036	0,8485
Disfunzioni sessuali ed assunzione di TPM	2,731	0,0984
Disfunzioni sessuali ed assunzione di LTG	0,036	0,8485
Disfunzioni sessuali ed assunzione di CBZ	2,613	0,1060
Disfunzioni sessuali ed assunzione di OXCZ	0,091	0,7635
Disfunzioni sessuali ed assunzione di PB	4,266	0,0389

Dall'analisi dei nostri dati non risultano associazioni tra le diverse forme di epilessie (focali o generalizzate) e le alterazioni ormonali ($\chi^2= 0,214$, $p= 0,6439$).

Non sembrano emergere associazioni significative tra le alterazioni ormonali e le diverse forme di epilessia focale: epilessia del lobo frontale ($\chi^2= 0,842$, $p= 0,3590$), epilessia del lobo temporale ($\chi^2= 0,127$, $p= 0,7219$), epilessia del lobo occipitale ($\chi^2= 0,968$, $p= 0,3252$) e forme multifocali ($\chi^2= 0,029$, $p= 0,8639$) (Tab. 9).

Tabella 9. Alterazioni ormonali ed epilessia

	χ^2	p
Alterazioni ormonali e forme di epilessia (focali o generalizzate)	0,214	0,6439
Alterazioni ormonali ed epilessia del lobo frontale	0,842	0,3590
Alterazioni ormonali ed epilessia del lobo temporale	0,127	0,7219
Alterazioni ormonali ed epilessia del lobo occipitale	0,968	0,3252
Alterazioni ormonali e forme multifocali	0,029	0,8639

Esaminando la relazione tra l'assunzione di AEDs e la presenza di alterazioni ormonali nei pazienti epilettici emerge una associazione solo con CBZ ($\chi^2= 5,581$, $p= 0,0182$) e non con gli altri AEDs: VPA ($\chi^2= 1,150$, $p= 0,2836$), LEV ($\chi^2= 0,166$, $p= 0,6838$), TPM ($\chi^2= 0,242$, $p= 0,6228$), LTG ($\chi^2= 0,823$, $p= 0,3643$), , OXCZ ($\chi^2= 0,094$, $p= 0,7598$), PB ($\chi^2= 2,222$, $p= 0,1360$) (Tab. 10).

Tabella 10. Alterazioni ormonali e AEDs

	χ^2	p
Alterazioni ormonali ed assunzione di VPA	1,150	0,2836
Alterazioni ormonali ed assunzione di LEV	0,166	0,6838
Alterazioni ormonali ed assunzione di TPM	0,242	0,6228
Alterazioni ormonali ed assunzione di LTG	0,823	0,3643
Alterazioni ormonali ed assunzione di CBZ	5,581	0,0182
Alterazioni ormonali ed assunzione di OXCZ	0,094	0,7598
Alterazioni ormonali ed assunzione di PB	2,222	0,1360

I nostri risultati indicano una associazione tra la presenza di alterazioni ormonali e le disfunzioni sessuali in pazienti epilettici assunti terapia con AEDs ($\chi^2=10,414$, $p=0,0013$), in particolare le disfunzioni erettili ($\chi^2=7,659$, $p=0,0056$) e i disturbi del desiderio sessuale ($\chi^2=4,261$, $p=0,0390$), ma non sembrano associate con le disfunzioni orgasmiche ($\chi^2=0,242$, $p=0,6228$) (Tab. 11).

Tabella 11. Alterazioni ormonali e disfunzioni sessuali

	χ^2	p
Alterazioni ormonali e disfunzioni sessuali	10,414	0,0013
Alterazioni ormonali e disfunzioni erettili	7,659	0,0056
Alterazioni ormonali e disturbi del desiderio sessuale	4,261	0,0390
Alterazioni ormonali e disfunzioni orgasmiche	0,242	0,6228

Dei 61 pazienti, 11 (18%) hanno manifestato disturbi di natura depressiva. Dall'analisi statistica emerge una significativa associazione tra depressione e disfunzioni sessuali ($\chi^2=9,883$, $p=0,0017$): ancora più significativa l'associazione con disturbi del desiderio ($\chi^2= 37,773$, $p<0,0001$), con la disfunzione erettile ($\chi^2=5,553$, $p=0,0185$), ma non con la disfunzione orgasmica ($\chi^2=0,062$, $p=0,8038$) (Tab. 12).

Tabella 12. Depressione e disfunzioni sessuali

	χ^2	p
Depressione e disfunzioni sessuali	9,883	0,0017
Depressione e disfunzione erettile	5,553	0,0185
Depressione e disturbi del desiderio sessuale	37,773	0,0001
Depressione e disfunzioni orgasmiche	0,062	0,8038

6. Discussione

Le disfunzioni sessuali sono state descritte in letteratura nel 38-71% degli uomini affetti da epilessia [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. La prevalenza di tali disfunzioni nella popolazione dei pazienti epilettici di sesso maschile è molto variabile nei diversi studi, poiché spesso non sono stati utilizzati questionari standardizzati e validati e sono stati considerati con il termine generico di “ipossessualità” diversi tipi di disfunzione sessuale. Nel nostro studio, con l'utilizzo dell'IIEF, questionario standardizzato che i pazienti compilano autonomamente, è stato possibile valutare separatamente le disfunzioni sessuali, le disfunzioni orgasmiche ed il disturbo del desiderio ed evidenziare la presenza in alcuni pazienti epilettici di più di un tipo di esse. È emersa così una prevalenza di disfunzioni sessuali nel 36,7% dei casi e un notevole incremento di frequenza di tali disfunzioni, ed in particolare delle disfunzioni erettile, già nella fascia di età compresa tra i 30

e i 40 anni, con un anticipo significativo nella nostra popolazione di pazienti maschi affetti da epilessia rispetto alla comparsa di tali disturbi nella popolazione generale [56, 57]. Non dimeno, questo studio, dimostra la correlazione tra età e disfunzioni sessuali; infatti l'età media dei pazienti epilettici con disturbi sessuali (39,36) è significativamente maggiore rispetto all'età media dei pazienti epilettici non affetti da tali disfunzioni (29,64).

In letteratura diversi studi hanno cercato di analizzare la relazione tra le *disfunzioni sessuali e l'epilessia*. È stato ipotizzato che le scariche epilettiformi, coinvolgenti regioni corticali che mediano il comportamento sessuale, possano giocare un ruolo nella genesi delle diverse disfunzioni sessuali. In particolare è stata riportata in pazienti con epilessia del lobo temporale un'alterazione nel comportamento sessuale intercritico, ipotizzando un ruolo patogenetico delle strutture limbiche [1, 8, 46, 14, 15, 16, 17] e di conseguenza dell'asse ipotalamo-ipofisario [4, 40, 58, 59]. Il nostro studio non evidenzia una significativa associazione tra *le disfunzioni sessuali e le diverse forme di epilessia* (generalizzata o focale); non emergono associazioni significative neppure nell'ambito delle varie epilessie focali (epilessia del lobo frontale, del lobo temporale, del lobo occipitale e forme multifocali). Inoltre le disfunzioni sessuali non sembrano associate ad una maggiore frequenza di crisi epilettiche.

In precedenza è stato anche ipotizzato che le scariche epilettiche possano determinare un'anormale biodisponibilità delle concentrazioni sieriche ormonali, ed in particolare del testosterone, attraverso un'influenza sull'asse ipotalamo ipofisario e sulla secrezione pulsatile e basale delle gonadotropine [40, 59]. Tale dato sembra essere stato confermato nello studio di Bauer J et al (2000) dall'aumento nel siero dei livelli di testosterone totale e libero osservato dopo chirurgia dell'epilessia [49]. In uno studio successivo Bauer et al (2004)[43] hanno affermato che la

localizzazione del focus era stata associata in modo rilevante a più bassi livelli di testosterone totale e libero nell'epilessia del lobo temporale rispetto alle epilessie dei lobi extratemporali. Dall'analisi dei nostri dati non risultano associazioni tra le *alterazioni ormonali e le diverse forme di epilessia focale* (epilessia del lobo temporale, frontale, occipitale e forme multifocali), confermando così i risultati dello studio di Kuba Robert et al. del 2006 [60]. Inoltre non è emersa alcuna associazione significativa con le altre forme di epilessia *generalizzata idiopatica*.

La presenza di alterazioni ormonali in questi pazienti non sembra così riconducibile al tipo di sindrome epilettica, ma potrebbe essere riconducibile all'assunzione dei vari farmaci antiepilettici. In uno studio del 1990, Isojärvi et al. hanno affermato che i vari farmaci antiepilettici hanno diversi effetti endocrini, che dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia una terapia antiepilettica.

In questo studio è stata esaminata la relazione tra *l'assunzione di AEDs e la presenza di alterazioni ormonali*; è stata trovata una associazione solo con CBZ ($\chi^2 = 5,581$, $p=0,0182$), come già rilevato da Connell et al. (1984) e Rättyä et al. (2001)[28, 41] e non con gli altri AEDs (VPA,PB), compresi quelli di nuova generazione(LEV, TPM, LTG, OXCZ).

Gli ormoni sessuali sono essenziali nel supportare il desiderio sessuale e le funzioni sessuali negli uomini così come nelle donne. Nei pazienti epilettici di questo studio è emersa una associazione tra la presenza di *alterazioni ormonali e le disfunzioni sessuali* ($\chi^2=10,414$, $p=0,0013$), in particolare le disfunzioni erettili ($\chi^2=7,659$, $p=0,0056$) e i disturbi del desiderio sessuale ($\chi^2=4,261$, $p=0,0390$), ma non con le disfunzioni orgasmiche ($\chi^2=0,242$, $p=0,6228$). Probabilmente le disfunzioni orgasmiche possono essere imputate a meccanismi eziopatogenetici diversi.

Dall'analisi della relazione tra *l'assunzione di AEDs e disfunzioni sessuali* non risulta significativa l'associazioni con la mono o la politerapia, con il

VPA, il LEV, il TPM, la LTG, la CBZ e l'OXCZ; invece risulta una certa significatività tra l'assunzione di PB e le DS ($\chi^2= 4,266$, $p=0,0389$), dato già presente in letteratura [29]. Non è chiaro comunque il significato di tale associazione, non essendo apparentemente associato ad alcuna alterazione ormonale.

La disfunzione sessuale nelle persone con epilessia appare comunque di probabilmente eziologia multifattoriale. Fattori psicosociali influenzano lo sviluppo sociale, l'autostima e l'eccitazione sessuale di questi pazienti. *La comorbidità psichiatrica*, potrebbe giocare un ruolo importante nella vita sessuale dei pazienti con epilessia [2, 4, 5, 6].

In questo studio la presenza di disturbi del tono dell'umore e d' ansia è stata valutata attraverso la somministrazione dell'Hamilton Depression Rating Scale [54, 55]; è stata così evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra depressione e disfunzioni sessuali e ancora più significativa con i disturbi del desiderio; non appare tuttavia chiaro quanto la depressione possa influire sulle disfunzioni sessuali o esserne la conseguenza.

7. Conclusioni

L'eziologia delle disfunzioni sessuali e riproduttive negli uomini affetti da epilessia non è ben conosciuta poiché l'origine è probabilmente multifattoriale (organica, iatrogena, psicologica) e sono implicati sia l'epilessia che l'utilizzo dei farmaci antiepilettici. Inoltre le complicazioni psicosociali e i disturbi dell'umore nei pazienti epilettici possono influire sulle funzioni sessuali e riproduttive.

I risultati di questo studio dimostrano che non vi è un'associazione tra il tipo di epilessia e le disfunzioni sessuali, ma evidenziano l'associazione tra alterazioni ormonali, disfunzioni sessuali e AEDs; in particolare l'assunzione della CBZ e del PB dovrebbero essere evitate nei pazienti che

manifestano già qualche compromissione delle funzioni sessuali e nei pazienti più anziani.

È necessario prestare più attenzione nella scelta dell'AED per il trattamento dell'epilessia negli uomini, tenendo conto dell'età, delle comorbidità, del benessere psicosociale e della buona qualità di vita di questi pazienti. L'utilizzo dei nuovi AEDs, non induttori né inibitori degli enzimi epatici, potrebbe essere raccomandato in pazienti che già manifestano disfunzioni sessuali. Nel caso di improvvisa comparsa o di un aggravamento repentino delle disfunzioni sessuali in un paziente, coincidenti con l'introduzione in terapia di un AED, potrebbe essere opportuno un cambiamento della terapia farmacologica antiepilettica; al persistere dei disturbi potrebbe essere utile l'invio del paziente presso uno specialista urologo che potrà approfondire il problema e proporre delle terapie farmacologiche di supporto alla disfunzione sessuale e in particolare alla disfunzione erettile. In ogni caso un supporto e una valutazione psicologica e psicoterapica devono essere prese in considerazione e nei casi più gravi anche una terapia farmacologica antidepressiva e ansiolitica.

Comunque per mostrare le vere dimensioni del problema e approfondire la relazione tra alterazioni ormonali e farmaci antiepilettici sono necessari studi più grandi, basati su una popolazione sia di uomini che di donne affette da epilessia.

BIBLIOGRAFIA

1. Gastaut H, Collomb H. Sexual behavior in psychomotor epileptics. *Ann Med Psychol* 1954;112(2 (5):657—96;
2. Toone BK, Wheeler M, Nanjee M, Fenwick P, Grant R. Sex hormones, sexual activity and plasma anticonvulsant levels in male epileptics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:824–6;
3. Fenwick PB, Toone BK, Wheeler MJ, Nanjee MN, Grant R, Brown D. Sexual behavior in a centre for epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1985;71:428–35;
4. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:347–50;
5. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:764;
6. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effect of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005; 65:1016–102;
7. Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995;36:360–5;
8. Morrell M. Sexuality in epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 2021–6;
9. Taylor DC. (1969) Sexual behavior and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 21:510–516;
10. Pritchard PB. (1980) Hyposexuality: a complication of complex partial epilepsy. *Trans Am Neurol Assoc* 105:193–195;

11. Blumer D, Walker AE. (1967) Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 16:37–43;
12. Hierons R, Saunders M. (1966) Impotence in patients with temporal lobe epilepsy. *Lancet* 2:761–764;
13. Reynolds CF, Frank E, Thase ME, et al. (1988) Assessment of sexual function in depressed, impotent and healthy men: factor analysis of a brief sexual function questionnaire for men. *Psychiatry Res* 24:231–250;
14. Feeny DM, Gullota FP, Gilmore W. Hyposexuality produced by temporal lobe Epilepsy in the cat. *Epilepsia* 1998;39:140—9;
15. Kolarsky A, Freund K, Machek J, Polak O. Male sexual deviation: association with early temporal lobe damage. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17:735—43
16. Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flügel D, Brennemann W, Klingmüller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998;39:1164—73.
17. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology* 2004; 62:243—6
18. Clarc JD, Elliott J. (1999) Gabapentin – induced anorgasmia. *Neurology* 55:2209;
19. Brannon GE, Rolland PD. (2000) Anorgasmia in a patient with bipolar disorder type 1 treated with gabapentin. *J Clin Psychopharmacol* 20:379–381;
20. Grant AC, Oh H. (2002) Gabapentin–induced anorgasmia in women. *Am J Psychiatry* 159:1247;
21. Perucca E, French J, Bialer M. *Lancet Neurol*. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. 2007 Sep;6(9):793-804. Review;

- 22.L. Forsgren, E. Beghi, A. Öun, M. Sillanpää. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. Volume 12, Issue 4, pages 245–253, April 2005);
- 23.Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2002 Apr;11 Suppl A:306-14; quiz 315-6;
- 24.Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):171-81 ;
- 25.Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling MR, Luders H, Pedley TA; Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001 Feb;42(2):282-6;
- 26.Perucca E.Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Dec;15(6):405-17. Review. Erratum in: *Fundam Clin Pharmacol*. 2002 Jun;16(3):249;
- 27.Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Yipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990;47:670–6;
- 28.Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxycarbamazepine in men with epilepsy. *Neurology* (2001) 56:31–36;
- 29.Mattson RH, Cramer JA, Collins LF, et al (1985). Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidon in partial and secondarily generalized tonic clonic seizures.*N Engl J Med*313:145– 151;
- 30.Cohen LS, Rosenbaum JF. (1987) Clonazepam: new uses and potential problems. *J Clin Psychiatry* 48(suppl.):50–56;
- 31.Balon R, Ramesh C, Pohl R. (1989) Sexual dysfunction associated with diazepam but not with clonazepam. *Can J Psychiatry* 34:947–948;

32. Fossey MD, Hamner MB. (1994) Clonazepam – related sexual dysfunction in male veterans with PTSD. *Anxiety* 1:233–236;
33. Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(Suppl. 2):S19–24;
34. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllylä VV. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47:461–4;
35. Dana-Haeri J, Oxley J, Richens A. Reduction of free testosterone by antiepileptic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:85–6;
36. Christensen P, Lund M. Sexual potency, testicular function and excretion of sexual hormones in male epileptics. In: Janz D, editor. *Advances in Epileptology: VIIth Epilepsy International Symposium*. Berlin: Publishing Sciences Group; 1975. p. 190–1;
37. Petra PH. The plasma sex steroid binding protein (SBP or SHBG): a critical review of recent developments on the structure, molecular biology, and function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:735–53;
38. Isojärvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, Lukkarinen O, Myllylä VV. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:366–70;
39. McLachlan RI, Wreford NG, O'Donnell L, de Kretser DM, Robertson DM. The endocrine regulation of spermatogenesis: G. Montouris, G.L. Morris III / *Epilepsy & Behavior* 7 (2005) S7–S14 S13 independent roles for testosterone and FSH. *J Endocrinol* 1996;148:1–9;
40. Bauer J, Stefan H, Schrell U, et al. Serum prolactin concentrations and epilepsy: a study which compares healthy subjects with a group of patients in presurgical evaluation and circadian variations with those related to seizures. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:365–71;
41. Herzog AG, Russell V, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1982;39:133–5;

42. Molaie M, Culebras A, Miller M. Effect of interictal epileptiform discharges on nocturnal plasma prolactin concentrations in epileptic patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1986;27:724–8;
43. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology* 2004;62:243–6;
44. Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Paivansalo M, Isojärvi JI, Vainionpää LK. Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:769–76;
45. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KST, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004;62:247–53;
46. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994;44:243–7;
47. Morrell MJ. Sexual dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1991;32(Suppl.6):S38–45;
48. Fenwick PB, Mercer S, Grant R, et al. Nocturnal penile tumescence and serum testosterone levels. *Arch Sex Behav* 1986;5:13–21;
49. Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flügel D, et al. Serum androgens return to normal following temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology* 2000;55:820–4;
50. Blumer D, Walker AE. Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1967;16:37–43;
51. Commission on Classification and terminology of international League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989 Jul-Aug; 30(4) :389-99;

52. Raymond C. Rosen, Alan Riley, Gorm Wagner, Ian H. Osterloh, John Kirkpatrick, Avanish Mishra "The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction" *Urology* Volume 49, Issue 6 , Pages 822-830, June 1997;
53. R C Rosen, J C Cappelleri and N Gendrano III "The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review" *International Journal of Impotence Research* (2002) 14, 226-244;
54. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62;
55. Guy W, DHEW. ECDEU Assessment Manual (Publication No. (ADM) 76-338, 1976);
56. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabrò A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Lavezzari M, Turchi P, Sessa A, Mirone V, on behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile. Frequency and Determinants of Erectile Dysfunction in Italy. *European Urology*:Vol. 37, No. 1, 2000;
57. Nicolosi A, Moreira Edson D., JR, Shirai M, Mohd Ismail Bin Mohd Tambi, and Glasser Dale B. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction *Urology* volume 61, issue 1, January 2003;
58. Herzog AG, Russell V, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1982;39:133–5;
59. Molaie M, Culebras A, Miller M. Effect of interictal epileptiform discharges on nocturnal plasma prolactin concentrations in epileptic patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1986;27:724–8;
60. Kuba R, Pohanka M, Zákopčan J, Novotná I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Dec;47(12):2135-40;

61.Connell JM, Rapeport WG, Beastall GH, Brodie MJ. Changes in circulating androgens during short term carbamazepine therapy. Br J Clin Pharmacol. 1984 Mar;17(3):347-51.