



Specyfika padaczki u kobiet

Specificity of epilepsy in women

JOANNA JĘDRZEJCZAK

Z Kliniki Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE. *Celem pracy jest przedstawienie wpływu hormonów na częstość występowania napadów padaczkowych w różnych okresach życia kobiety chorej na padaczkę. Fizjologiczne i farmakologiczne dawki estrogenów obniżają próg drgawkowy w większości doświadczalnych modeli zwierzęcych. Mechanizm działania estrogenów na pobudliwość neuronalną odbywa się poprzez neuronalne receptory estrogenowe, które są zlokalizowane głównie w środkowej korowej części jądra migdałowego. Progesteron zaś hamuje wyładowania neuronalne i podnosi próg drgawkowy u większości dorosłych zwierząt. Receptory progesteronowe są znajdowane w większości miejsc mózgu, które zawierają receptory estrogenowe. Wzór napadów może się zmieniać w pewnych okresach życia, jako wynik zaburzeń hormonalnych. Przykładem może być pojawienie się padaczki młodzieńczej mioklonicznej czy fotogennej w okresie powikłania lub nasilenie jej występowania. Inne typy napadów nie mają tak ścisłego związku z występowaniem zmian w okresie reprodukcyjnym czy w późniejszym wieku. Ciąża jest kolejnym okresem, w którym obserwuje się zmiany częstości napadów. Znacznie mniej informacji jest na temat okresu menopauzy. Zaburzenia okresu miesięczkowego i cyklu reprodukcyjnego występują często i u wielu kobiet z padaczką. Neurologzy są szczególnie zainteresowani padaczką menstruacyjną, zaburzeniami cyklu miesięcznego, cyklami bezowulacyjnymi, policystycznymi jajnikami. Nieregularne cykle miesięczne występują u 18% kobiet z padaczką, zaś bezowulacyjne cykle dotyczą 30% kobiet w grupie napadów ogniskowych padaczki płata skroniowego. Zaburzenia funkcji reprodukcyjnych u kobiet z padaczką dotyczą nieprawidłowości hormonalnych, bezpłodności i zaburzeń funkcji seksualnych. Mają więc olbrzymi wpływ na ogólny stan zdrowia kobiet i jakość ich życia.*

SUMMARY. *The aim of the paper is to review the effect of gonadal and adrenal hormones on seizures in different physiological stages in lifetime of women with epilepsy. Studies in a variety of animal models of epilepsy support clinical observations that estradiol is generally proconvulsant, while progesterone is anticonvulsant. Women with epilepsy are more likely to experience abnormalities in their menstrual cycle length. Significantly abnormal cycles affect 18% of women with epilepsy. Irregular cycles may be a consequence of anovulatory menstrual cycles and/or luteal phase deficiency. Anovulatory cycles were reported to affect over 30% of menstrual cycles in a group of women with localization-related epilepsy of mesial temporal lobe origin. Irregular menstrual cycles and anovulation may also occur in association with polycystic ovaries. Although the frequency of polycystic ovaries occurrence in healthy women has not been established, several reports suggest that women with epilepsy are more likely to develop multiple ovarian cysts and to present a clinical picture similar to than of the polycystic ovary syndrome. In women with catamenial epilepsy the onset of seizures is often associated with menarche. In a small number of women the first ever seizure occurs during pregnancy. The effect of menopause on epilepsy is an area that has received scant attention. Pilot data suggest that synthetic hormone replacement therapy may be associated with an increase in the seizure frequency in menopausal women with epilepsy. Reproductive dysfunction has an important effect on the patients' overall health and quality of life*

Słowa kluczowe: padaczka / hormony / padaczka menstruacyjna / ciąża / menopauza

Key words: epilepsy / hormones / catamenial epilepsy / pregnancy / menopause

Zagadnienie padaczki występującej u kobiet obejmuje wiele specyficznych zagadnień i problemów. Z badań przeprowadzonych przez Brytyjskie Stowarzyszenie Padaczki, dotyczących stanu wiedzy na temat antykoncepcji i ciąży kobiet chorych na padaczkę, wynika bardzo duża potrzeba informowania pacjentek w tym zakresie. Ponad połowa (51%) kobiet w wieku od 16 do 55 roku życia skarżyła się na brak jakichkolwiek informacji na temat interakcji między lekami przeciwpadaczkowymi a hormonalnymi lekami antykoncepcyjnymi. Jedna trzecia (34%) nie otrzymała żadnej rady dotyczącej ciąży, a 25% nie rozmawiało w ogóle na temat ciąży i padaczki [7].

Specyficzne problemy, z jakimi może się spotykać kobieta chora na padaczkę – to:

- wpływ układu hormonalnego na padaczkę,
- wpływ pierwszej miesiączki na częstość napadów,
- padaczka menstruacyjna,
- płodność,
- antykoncepcja,
- ciąża,
- menopauza.

WPLYW UKŁADU HORMONALNEGO NA PADACZKĘ

Od dawna znany jest związek między żeńskimi hormonami płciowymi a progrem drgawkowym. Ta zależność może odgrywać znaczącą rolę w patofizjologii padaczki, występowaniu napadów, czy wreszcie terapii hormonalnej [19]. Pierwszym, który to zauważył, był Gowers [12]. Stwierdził on większe występowanie nowych padaczek między 10 a 20 rokiem życia, co wg niego wynikało z wpływu dojrzewania.

Dojrzewanie jest okresem gwałtownego i dramatycznego wzrostu oraz zmian psychologicznych, socjalnych i hormonalnych. W tym okresie może wystąpić pierwszy napad padaczkowy lub może się zwiększyć częstość napadów. Wiadomo, że pewne typy

padaczek, np. fotogenna i miokloniczna okresu dojrzewania, właśnie w tym okresie ujawniają się najczęściej.

Pomimo że wpływ hormonów na czynność drgawkową jest niezwykle złożonym zagadnieniem, badania kliniczne i doświadczalne potwierdzają w zasadzie informacje, że estrogen może obniżyć próg drgawkowy, co wywołuje okres większej wrażliwości, kiedy jego stężenie jest wysokie. Drgawkorodną rolę estrogenu i przeciwdrgawkową progesteronu potwierdzają badania Logothetisa i Harnera [22], Homa i Buterbaugh [17] w modelach doświadczalnych. Stitt i Kinnard [32] stwierdzają, że próg drgawkowy obniża się w drgawkach wywoływanych elektrowstrząsem w fazie, kiedy stężenie estrogenu jest duże, lub w trakcie podawania szczyrim samicom dożylnie estrogenu. Jednakże owariektomia u dorosłych szczuryc nie podnosi progu drgawkowego [37]. Dlatego, chociaż wzrost estrogenu sprzyja napadom, brak estrogenu nie wykazuje działania ochronnego.

Progesteron wykazuje z kolei działanie protekcyjne w modelach drgawek wywołanych pentetrazolem [37]. Progesteron hamuje wyładowania neuronalne i podwyższa próg drgawkowy u większości zwierząt doświadczalnych, znacznie wyraźniej u samic [20]. W modelach doświadczalnych u szczurów progesteron zwiększa hamującą odpowiedź neuronów na GABA i blokuje pobudliwość neuronów na glutaminiany [33].

Z badań klinicznych wynika, że częstość napadów wykazuje dodatnią korelację ze stosunkiem stężeń estradiolu do progesteronu w surowicy [3]. Stosunek ten jest najwyższy w dniach przed owulacją i miesiączką, najniższy zaś podczas wczesnej i środkowej fazy lutealnej.

JAK WPLYWA PIERWSZA MIESIĄCZKA NA CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW?

Na podstawie wielu badań można stwierdzić, że u kobiet, u których padaczka ma

związek z miesiączką, początek napadów najprawdopodobniej był związany z okresem dojrzewania [40]. U 25 pacjentek z wywiadem w kierunku padaczki menstruacyjnej 64% miało początek napadów w okresie pierwszej miesiączki. Rościszewska [30] opisała grupę kobiet z początkiem padaczki w okresie dojrzewania i stwierdziła, że u 60% napady rozpoczynają się w ciągu 6 miesięcy od pierwszej miesiączki, a u ponad 80% w ciągu pierwszego roku.

W badaniach wpływu dojrzewania na napady występują różnice metodologiczne, co utrudnia porównania.

Pomimo wielu różnic, m.in. w określeniu początku dojrzewania, typu napadów, ciężkości, leków przeciwpadaczkowych (lpp), panuje zgodność, że częstość napadów nie zwiększa się bardzo znacznie. Aczkolwiek typ napadu może mieć wpływ na częstość w wieku dojrzewania, u większości dziewcząt z częściowymi napadami obserwowano zwiększenie ich częstości w okresie pierwszej miesiączki. Również u dziewcząt zostało opisane przez Rościszewską [30] zwiększenie napadów częściowych i uogólnionych. Niekiedy zwiększenie liczby napadów może być przemijające i wynikać z faktu gwałtownego wzrostu i spadku stężenia lpp [25]. Napady częściowe złożone mogą być rzadsze po okresie dojrzewania i zjawisko to wydaje się być wyraźniejsze u kobiet [8]. Odstawienia leczenia w okresie dojrzewania, w przypadkach dobrze kontrolowanych napadów padaczkowych u dzieci nie wiąże się z gorszym rokowaniem niż w innych okresach życia [32]. Również dzieci z padaczką mają normalny początek dojrzewania, wzrostu i dojrzewania seksualnego [23].

PADACZKA MENSTRUACYJNA

Wiele kobiet skarży się na nasilenie częstości napadów padaczkowych związanych z cyklem miesiączkowym. Jednakże pojęcie padaczki menstruacyjnej jest zdefiniowane, a takie kryteria spełnia znacznie mniej pa-

cjentek. Zjawisko to jest związane z neuroaktywnymi właściwościami hormonów steroidowych i cyklicznych wahań ich stężenia. Stwierdza się trzy wzory nasilenia częstości napadów związanych z okresem miesiączki:

- faza premenstruacyjna (od 3 dnia poprzedzającego do 3 dnia),
- faza przedowulacyjna (10-13 dzień),
- faza drugiej połowy cyklu związana z nieprawidłową fazą lutealną.

W badaniach Herzoga i wsp. [15] stwierdzono nasilenie napadów zarówno częściowych, jak i wtórnie uogólnionych we wszystkich typach padaczki menstruacyjnej. Backstrom [3] stwierdził te prawidłowości tylko w przypadku napadów uogólnionych. Natomiast Helmchen i wsp. [14] w przypadku napadów częściowych stwierdzili je w okresie nieprawidłowej fazy lutealnej.

Zwiększenie częstości napadów podczas specyficznej fazy cyklu w typie 1 obserwowano u 63-78% pacjentek [2, 19, 29].

Zaproponowane kryteria padaczki katalenialnej mówią o występowaniu co najmniej 75% napadów każdego miesiąca w okresie 10-dniowym, okołomenstruacyjnym. W przeprowadzonych badaniach obejmujących 40 kobiet kryteria padaczki menstruacyjnej spełniło 12,5% kobiet, niemniej 78% podawało zwiększenie częstości napadów w okresie okołomiesiączkowym [9]. Warto zwrócić uwagę na możliwość zmiany stężenia w surowicy niektórych leków przeciwpadaczkowych podczas cyklu miesięcznego u kobiet z padaczką menstruacyjną. Rościszewska i wsp. [29] badając u 50 kobiet stężenia fenytoiny we wszystkich fazach cyklu miesięcznego, stwierdzili w ponad połowie przypadków zmniejszenie o ponad 30% stężenia tego leku w 28 dniu cyklu. Stężenia fenobarbitalu w cyklu miesięcznym chorych na padaczkę oznaczane przez Rościszewską i wsp. [29] nie wykazywały większych wahań. W pracy Motty i wsp. [25] autorki nie stwierdziły w grupie 21 kobiet z tzw. padaczką menstruacyjną wyraźnych wahań

w cyklu miesięcznym średnich stężeń karbamazepiny niezależnie od tego, czy była ona stosowana w mono- czy politerapii. Obserwowano natomiast w indywidualnych przypadkach zmniejszenie stężenia karbamazepiny w surowicy w okresie przedmiesiączkowym. Może to być dodatkowym czynnikiem wpływającym na występowanie napadów u kobiet z tzw. padaczką menstruacyjną. Motta i wsp. [26] oceniając stężenie melatoniny w surowicy w cyklu miesięcznym u kobiet z padaczką menstruacyjną stwierdziły, że średnie stężenia melatoniny w surowicy we wszystkich badanych dniach cyklu u kobiet z padaczką menstruacyjną były znamienne obniżone w porównaniu ze zdrowymi kobietami. Wyniki te sugerują, że niedobór melatoniny w surowicy może mieć wpływ na pobudliwość napadową u kobiet z padaczką menstruacyjną.

PŁODNOŚĆ

Płodność kobiet leczonych z powodu padaczki jest zmniejszona, mimo że odsetek kobiet zamężnych w tej grupie jest zasadniczo porównywalny z populacją ogólną. U kobiet z padaczką obserwuje się wzrost występowania zaburzeń owulacji, obecność policystycznych jajników i znacznie rzadziej zespołu policystycznych jajników [5]. Zespół ten jest rozpoznawany w przypadku nieregularnych miesiączek oraz obecności klinicznych i biochemicznych cech hiperandrogenizmu, z wykluczeniem przypadków z izolowanymi zmianami morfologicznymi jajników, które występują u ok. 20% kobiet [10]. Część autorów uważa, że zespół ten rozwija się w okresie przedpokwitaniowym oraz że większość obserwowanych zmian metabolicznych jest związana z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Niektóre badania sugerują związek między niektórymi lpp a występowaniem zespołu policystycznych jajników [18, 24].

ANTYKONCEPCJA

Wskaźniki epidemiologiczne wskazują wyraźnie na wzrost nieplanowanych ciąży i odsetek przeprowadzanych aborcji, szczególnie wśród nastolatek [11]. Stąd konieczność znajomości metod antykoncepcyjnych. Przy wyborze sposobu antykoncepcji u młodych kobiet z padaczką należy zwrócić uwagę na zwiększony odsetek niepowodzeń antykoncepcji hormonalnej u kobiet leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, indukującymi enzymy wątrobowe. Szczególnie dotyczy to stosowania fenobarbitalu (PB), fenytoiny (DPH) oraz karbamazepiny (CBZ), etosuksymidu (ESM) łącznie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Niepowodzenia w antykoncepcji u kobiet biorących jednocześnie doustne środki antykoncepcyjne i leki przeciwpadaczkowe indukujące aktywność enzymów wątrobowych przekraczają 6% [21]. Nowoczesne preparaty antykoncepcyjne zawierają mniejszą dawkę estrogenu niż stosowane dawniej, co ma wpływ na poprawę tolerancji i zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych. Praktycznym wskaźnikiem przemawiającym za zmniejszeniem skuteczności antykoncepcji z powodu obniżenia stężenia estrogenu jest krwawienie międzymiesiączkowe występujące mniej więcej w 70% takich przypadków. W celu osiągnięcia skutecznego działania antykoncepcyjnego są zalecane preparaty hormonalne zawierające większą dawkę estrogenów (np. 50-80 µg zamiast często stosowanych 35 µg). Skuteczność terapii antykoncepcyjnej może być kontrolowana przez badanie stężenia progesteronu w 21 dniu cyklu miesięczkowego. Ta propozycja, ze względu na znane ryzyko stosowania dużych dawek komponenty estrogenowej w tabletkach, musi być w każdym przypadku krytycznie oceniona, choćby ze względu na drgawkorodne działanie estrogenów. Inną metodą antykoncepcji może być podawanie preparatów parenteralnych, np. octanu medroksyprogesteronu (Depo-Provera). Leka-

mi, które nie przyczyniają się do niepowodzeń w antykoncepcji, bądź wyraźnie to ryzyko zmniejszają, są preparaty kwasu walproinowego, okskarbazepina oraz leki trzeciej generacji: wigabatryna, lamotrygina, felbamat, topiramata, tiagabina i gabapentyna. Należy pamiętać, że ryzyko nieskuteczności doustnej antykoncepcji kobiet otrzymujących lpp aktywujące metabolizm wątrobowy jest co najmniej 3,1 na 100 [39]. Przy stosowaniu środków barierowych ryzyko to wynosi 2-9 na 100 [36]. Biorąc pod uwagę przedstawione zależności, bardziej celowe, bezpieczne i tańsze jest polecanie kobietom leczonym z powodu padaczki stosowania wkładki wewnątrzmacicznej.

CIĄŻA

Występowanie napadów padaczkowych w okresie ciąży zwiększa się u 24% pacjentek, zmniejsza u 23%, u 53% zaś pozostaje niezmienione [31]. Obserwowany wzrost liczby napadów u wielu kobiet często jest związany z przyjmowaniem leków niezgodnie z zaleceniami lekarza. U tych pacjentek, u których występuje zwiększenie częstości napadów, w 50% nastąpi to między 8 a 16 tygodniem ciąży, a u następnych 35% kobiet między 16 a 24 tygodniem ciąży [7]. W większości autorzy zgadzają się, że wzrost częstości napadów najczęściej występuje w I trymestrze, jednakże Remillard i wsp. [28] stwierdzili ryzyko wzrostu częstości napadów w III trymestrze. W badaniach prospektywnych grupy helsińskiej stwierdzono tendencję zwiększenia częstości napadów zarówno drgawkowych, jak i częściowych złożonych pod koniec ciąży [4]. W okresie porodu lub bezpośrednio po nim stwierdzono wystąpienie napadów u 5% kobiet [35]. Ciąża jest okresem, w którym napady padaczkowe mogą wystąpić po raz pierwszy w życiu, dotyczy to 13% kobiet [31].

Szczególnie groźne dla prawidłowego rozwoju płodu są napady uogólnione tonicz-

no-kloniczne, gdyż są one związane z bezdechcem ciężarnej. Liczne powtarzające się okresy niedotlenienia płodu są uznanym czynnikiem powodującym zaburzenia wzrostania wewnątrzmacicznego [38]. W przebiegu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych możliwe jest wystąpienie obrażeń matki i płodu, np. w wyniku upadku. Należy się liczyć z zaburzeniami w czynności serca płodu, a w skrajnych przypadkach może dojść nawet do przedwczesnego oddzielenia się łożyska. W zapisach kardiologicznych, wykonanych po napadzie toniczno-klonicznym, obserwuje się zwykle bradykardię u płodu, zwolnienie czynności serca płodu po skurczu macicy, świadczące o niedotlenieniu płodu [16, 38].

Opieka nad kobietą leczoną z powodu padaczki, planującą ciążę, powinna rozpocząć się przed poczęciem. Jest to niezwykle istotne, gdy weźmiemy pod uwagę fakt, iż wady układu nerwowego i serca powstają we wczesnym okresie embriogenezy od 28 do 42 dnia od pierwszego dnia ostatniego krwawienia miesięcznego, kiedy to bardzo często kobieta nie zdaje sobie sprawy ze swojego stanu. Z codziennej praktyki wiadomo jednak, że taka optymalna sytuacja zdarza się rzadko. Zwykle do poradni neurologicznej lub poradni K zgłasza się kobieta będąca już w ciąży, często bardzo zaawansowanej. Należy zatem dążyć do propagowania wczesnego obejmowania opieką młodych kobiet leczonych w poradniach neurologicznych. Zespół specjalistyczny (epileptolog i położnik) powinien odpowiednio wcześniej zastosować bezpieczną terapię padaczki przed planowanym zajściem w ciążę oraz w wielu sytuacjach dobrać odpowiednią antykoncepcję. Zadaniem podstawowym jest optymalizacja leczenia, z zachowaniem monoterapii i prowadzeniem leczenia najmniejszą dawką terapeutyczną, skuteczną przeciwnapadowo, z zastosowaniem dostępnych nowoczesnych postaci leków retard i chrono oraz suplementacją kwasem foliowym.

MENOPAUAZA

Stosunkowo niewiele jest doniesień dotyczących wzajemnych relacji między menopauzą a przebiegiem padaczki.

Wg Abbasi i wsp. [1] u 20% kobiet pierwszy w życiu napad wystąpił w okresie menopauzy. U ok. 40% stwierdzono zwiększenie częstości napadów, u ok. 30% poprawę; a u kolejnych 30% zmniejszenie częstości napadów w okresie menopauzy. Wstępne badania sugerują, że hormonalna terapia uzupełniająca może być związana ze wzrostem częstości napadów występujących w okresie menopauzy. Obecność w wywiadzie padaczki menstruacyjnej była statystycznie znamiennej związana ze zmniejszeniem częstości napadów w okresie menopauzy [13].

PIŚMIENNICTWO

- Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 205.
- Ansell B, Clarke E. Epilepsy and menstruation. The role of water retention. *Lancet* 1956; 2: 1232.
- Backstrom T. Epileptic seizures in woman related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976; 54: 321.
- Bardy A. Epilepsy and pregnancy. A prospective study of 154 pregnancies in epileptic women (Thesis). University of Helsinki: 1982.
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, i wsp. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127.
- Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy - what women are hearing. *Seizure* 1999; 8: 135.
- Delgado-Escueta AT, Janz D. Consensus guidelines: preconception counselling, management, and the care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology* 1992; 42 (supl 5): 149.
- Diamantopoulos N, Crumrine P. The effect of puberty on the course of epilepsy. *Arch Neurol* 1986; 43: 873.
- Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993; 34: 827.
- Duncan S. Polycystic ovarian syndrome in woman with epilepsy. *Abstracts Epilepsy Management, Marrakech, 1999*; 25.
- El-Sayed Y. Obstetric and gynecologic care of woman with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (supl 8): 17.
- Gowers WR. Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms, and treatment. New York: Wood; 1985.
- Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402.
- Helmchen H, Kunkel H, Selbach H. Periodic influences on the individual frequency in epileptic seizures. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1964; 206: 293.
- Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082.
- Hiilesmaa VK, Bardy AI, Terano K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152 (5): 499.
- Hom AC, Buterbaugh GG. Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylentetrazol administration in ovariectomized female rats. *Epilepsia* 1986; 27: 103.
- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, i wsp. Obesity and endocrine disorders in woman taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579.
- Klein P, Herzog AG. Hormonal effects on epilepsy in women. *Epilepsia* 1998; 38 (supl 8): 9.
- Landgren A, Aasly J, Backstrom T, i wsp. The effect of progesterone and its metabolites on the interictal epileptiform discharge in the cat's cerebral cortex. *Acta Physiologica Scand* 1987; 131: 33.
- Liporace JD. Women's issues in epilepsy. *Postgraduate Medicine* 1997; 1: 123.

22. Logothetis J, Harnere R. Electroconvulsive activation by estrogens. *Arch Neurol* 1960; 3: 290.
23. Macardle BM, McGowen ME, Greene SA, i wsp. Anticonvulsant drugs, growth, and development. *Arch Dis Child* 1987; 62: 615.
24. Morrell MJ, Springer E, Guidice L. Reproductive function in women with epilepsy on inducing and noninducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (supl 8): 232.
25. Motta E, Rościszewska D, Wasilewska M. Stężenie karbamazepiny w surowicy w cyklu miesięcznym u kobiet z tzw. padaczką menstruacyjną. *Epileptologia* 1996; 4: 163-8.
26. Motta E, Ostrowska Z, Rościszewska D. Stężenie melatoniny w surowicy w cyklu miesięcznym u kobiet z padaczką menstruacyjną. *Epileptologia* 2001; 9 (supl 1): 70.
27. Nijima S, Wallace SJ. Effects of puberty on seizure frequency. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 174.
28. Remillard G, i wsp. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. W: Janz D, Dam M, Richens A, i wsp. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press; 1982: 15.
29. Rościszewska D, Buntner B, Guz I, Zawisza L. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 47.
30. Rościszewska D. Epilepsy and menstruation. W: Hopkins A, red. *Epilepsy*. London: Chapman & Hall; 1987: 373.
31. Schmidt Hiilesmaa VK, Bardy A, Terano K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152 (5): 499.
32. Sitt SL, Kinnard WJ. The effect of certain progestins and estrogens on the threshold of electrically induced seizure patterns. *Neurology* 1968; 18: 213.
33. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Sex steroid effects on extrahypothalamic CNS. II progesterone, alone and in combination with estrogen, modulates cerebellar response to amino-acid neurotransmitters. *Brain Res* 1987; 422: 52.
34. Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, i wsp. Prognosis in childhood epilepsy: additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 831.
35. Tomson Hiilesmaa VK, Bardy A, Terano K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152 (5): 499.
36. Trussell J, Hatcher RA, Cates WJ, i wsp. Contraceptive failure in United States: an update. *Stud Fam Plann* 1990; 21: 51.
37. Wooley DE, Timiras PS. The gonad-brain relationship: effects of female sex hormones on electroshock convulsions in the rat. *Endocrinology* 1962; 70: 196.
38. Yerby MS. Risk of pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (supl 1): 33.
39. Zahn CA, Norrell MJ, Collins SD, i wsp. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949.
40. Zimmerman AW, Holden KR, Reiter EO, i wsp. Medroxyprogesterone acetate in the treatment of seizures associated with menstruation. *J Pediatr* 1973; 83: 959.

Adres: Dr Joanna Jędrzejczak, Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa