

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## **Epilepsie und polyzystisches Ovarialsyndrom**

Rösing B, Bauer J

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2012; 9 (2), 128-141

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Epilepsie und polyzystisches Ovarialsyndrom

B. Rösing<sup>1</sup>, J. Bauer<sup>2</sup>

Epilepsien sind gehäuft mit endokrinen Funktionsstörungen vergesellschaftet. Bei Frauen gehören Zyklusstörungen, Hyperandrogenismus, Gewichtszunahme und Subfertilität dazu. Die vorliegende Übersicht zeigt aktuelle Daten und pathophysiologische Vorstellungen zum Zusammenhang zwischen einer Erkrankung mit Epilepsie, ihrer Therapie, dem polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS), sowie assoziierten metabolischen Abweichungen.

Mögliche Ursachen für das Auftreten endokriner Störungen bei Epilepsie sind (1.) der direkte Einfluss temporal gelegener epileptogener Läsionen oder der antiepileptischen Medikamente (AED) auf die hypothalamisch-hypophysäre gonadale Achse (HHG), (2.) der Einfluss von AED auf die ovarielle Funktion, (3.) der Einfluss der AED auf den Steroidhormonmetabolismus inklusive ihrer Serumeiweißbindung und (4.) AED-bedingte sekundäre endokrine Störungen durch Gewichtszunahme und veränderten Insulinmetabolismus.

Die regelmäßige ärztliche Kontrolle klinischer endokriner Parameter wie Gewichtsentwicklung, Regeltemporstörungen und Hirsutismus ist bei Frauen mit Epilepsie obligat. Einzelne auffällige Laborparameter (z. B. sinkendes sexualhormonbindendes Globulin [SHBG], ansteigende Testosteronwerte, Dysbalance der Gonadotropine luteinisierendes Hormon zu follikelstimulierendem Hormon (LH/FSH) oder bildgebende Befunde (polyzystische Ovarien) ohne klinisches Korrelat sollten engmaschig, zunächst 1–3-monatlich kontrolliert werden, um entstehende Endokrinopathien frühzeitig behandeln zu können.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, polyzystisches Ovarialsyndrom, antiepileptische Therapie, Ovarialfunktion, Fertilität

**Epilepsy and Polycystic Ovarian Syndrome.** Epilepsy is often combined with endocrine dysfunction. In women cycle irregularities, hyperandrogenism, weight gain and subfertility are often found. This review shows data and pathophysiological concepts to illuminate the context of epilepsy, antiepileptic drug therapy, polycystic ovarian syndrome (PCOS) and associated metabolic dysregulation.

Possible causes for endocrine disruption in epilepsy are (1.) direct influence of temporal epileptogenic activity or antiepileptic drugs (AED) on the hypothalamic-pituitary gonadal axis (HPG), (2.) the impact of AED on ovarian function, (3.) the influence of AED on steroid hormone metabolism including metabolism of binding proteins and (4.) AED related secondary endocrine disruptions induced by weight gain and changes in insulin metabolism.

The regular medical control of clinical endocrine parameters like weight changes, cycle irregularity and development of hirsutism in women with epilepsy is mandatory. Isolated biochemical changes (i.e. decrease in sex hormone binding globuline (SHBG), rising testosterone concentrations, gonadotropin dysbalance or sonographic features like polycystic ovaries) without clinical correlation should be frequently scrutinized, initially on a 1–3 monthly interval to allow early treatment of developing endocrinopathy. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (2): 128–41.**

**Key words:** epilepsy, polycystic ovarian syndrome, antiepileptic drug therapy, ovarian function, fertility

## ■ Einleitung

Epilepsien sind häufige Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (ZNS) mit einer Prävalenz von 0,8–1 %. Das primäre Behandlungsziel ist die Prophylaxe der Manifestation weiterer epileptischer Anfälle, dem Hauptsymptom der Erkrankungen. Insbesondere bei einer Temporallappenepilepsie sind Störungen reproduktiv-endokriner Funktionen eine häufige, zusätzliche Erkrankungsfolge. Auch, aber nicht allein deshalb, haben Frauen mit Epilepsie eine bis zu 30 % niedrigere Geburtenrate als Frauen in der Allgemeinbevölkerung [1–3].

Die Funktionsstörung der hypothalamisch-hypophysären Funktionsachse durch epileptische Aktivität besteht nicht nur im epileptischen Anfall, sondern auch in der interiktalen Phase [4, 5]. Klinisch fassbare Folgen der resultierenden endokrinen Dysfunktion sind Zyklusunregelmäßigkeiten mit Oligo-

und Amenorrhoe durch Anovulation und Subfertilität, sowie Zeichen der Hyperandrogenämie. Diese morbogenen Effekte können durch den Einfluss von Antiepileptika verstärkt werden. Durchaus tritt die Menopause bei Frauen mit Epilepsie verfrüht ein, häufiger bereits im 40. Lebensjahr (14 % bei Frauen mit Epilepsie vs. 1 % im Normalkollektiv) [6].

Im Fokus dieses Artikels stehen Aspekte der weiblichen reproduktiven Funktion, wie sie beim polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) auftreten, im Zusammenhang mit der Erkrankung an einer Epilepsie und ihrer Therapie.

## ■ Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS)

Die 3 Hauptsymptome des PCOS sind eine Hyperandrogenämie (HA), die klinisch und/oder laborchemisch erfasst wird, eine chronische Ovulationsstörung

mit Oligo- oder Anovulation (AO) und konsekutiver Regeltemporstörung, meist als Oligo- oder Amenorrhoe sowie die morphologische Alteration der Eierstöcke im Sinne polyzystischer Ovarien (PCO).

Zur Definition eines PCOS gibt es 3 gültige Konsensusempfehlungen, die sich teilweise überschneiden. Am engsten sind die NIH-Consensus-Criteria [7] gefasst (HA und AO). Am umfassendsten definieren die Rotterdam-Kriterien [8] das PCOS (mindestens 2 von 3 Kriterien HA, AO, PCO, in allen Kombinationen möglich). Nach kontroversen Diskursen zur Gültigkeit der beiden vorherigen Konsensusempfehlungen beschreibt die Androgen Excess Society (AES) [9] einen Mittelweg (HA sowie AO und/oder PCO). Erkrankungen, die Aspekte des PCOS klinisch imitieren können, werden in allen Empfehlungen ausgeschlossen („late-onset“-Adrenogenitales Syndrom z. B. bei 21-Hydroxylase-

Eingegangen: 21. April 2011; akzeptiert nach Revision: 6. Februar 2012

Aus der <sup>1</sup>Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen, Universitäts-Frauenklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, und dem <sup>2</sup>Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie

**Korrespondenzadresse:** Dr. Benjamin Rösing, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Universitäts-Frauenklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, D-52074 Aachen, Pauwelsstraße 30; E-Mail: broesing@ukaachen.de

defekt, Hyperprolaktinämie, androgenproduzierende Tumoren, Cushing-Syndrom).

Das PCOS ist die häufigste endokrine Störung bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Den Angaben zur Prävalenz von 6–8 % liegt die NIH-Definition zugrunde [10–13]. Nach den Rotterdam-Kriterien steigt die Prävalenz mindestens um den Faktor 1,5 [14].

Die komplexe und ätiologisch heterogene Störung ist seit der Erstbeschreibung 1935 durch Stein und Leventhal [15] nicht erschöpfend verstanden. Neben den oben genannten Minimalforderungen der Konsensusempfehlungen zur Diagnose eines PCOS (HA, AO, PCO in variabler Kombination) bestehen zusätzliche charakteristische Symptome. Insofern werden verschiedene Phänotypen des Syndroms beschrieben.

### Der Einfluss durch eine Epilepsie

Es bestehen widersprüchliche Angaben zur Prävalenz des PCOS bzw. „PCOS-artiger“ endokriner Störungen bei Frauen mit Epilepsie (Tab. 1). Zusammenfassend kann man feststellen, dass ein PCOS bei Frauen mit Epilepsie wahrscheinlich häufiger auftritt als bei Frauen ohne Epilepsie [16, 17].

Unklar bleibt, ob für die Entwicklung eines PCOS die zentralnervöse Störung selbst, oder die antiepileptische Therapie, z. B. via Gewichtssteigerung, ursächlich ist. In jedem Fall sind morbo gene Einflüsse von Relevanz. Bei Frauen mit Temporallappenepilepsie ohne Therapie fand sich ein PCOS bei 15–25 % [16], also deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung mit 6–8 %, auch unter Annahme der weiter gefassten Rotterdam-Kriterien mit etwa 12 %.

In medikamentöser Hinsicht wurde insbesondere der Valproinsäure (VPA) ein kausaler Effekt zugeschrieben. Ein solcher ist aus den bisher publizierten Daten allerdings nicht eindeutig abzuleiten, obwohl Untersuchungen finnischer Neurologen diesen Zusammenhang nahelegten [18]. Weder bei der Therapie einer Epilepsie noch bei der Behandlung bipolarer psychiatrischer Störungen mit diesem Medikament konnte der Zusammenhang mit ausreichender Evidenz demonstriert werden. Einzelne Aspekte

des PCOS, wie die Hyperandrogenämie oder Zyklusstörungen, kommen sowohl unter VPA als auch unter Anwendung anderer AED gehäuft vor, ohne dass man von einem PCOS sprechen kann. Unterschiedliche definitorische Kriterien des PCOS, die in ihrer Eigenwilligkeit (Tab. 1) teilweise von den oben zitierten, etablierten Konsensusempfehlungen abweichen, nähren eine kontroverse wissenschaftliche Diskussion.

Im Folgenden werden die Symptome des PCOS als klinisch, endokrin oder metabolisch eingeordnet. Ein jeweils möglicher Zusammenhang mit einer gleichzeitig bestehenden Epilepsie wird dargestellt.

## ■ Klinische Charakteristika

### Regeltempostörung

Die Oligo- oder Amenorrhoe ist das am leichtesten zu diagnostizierende Symptom. Die Oligomenorrhoe bezeichnet eine Zykluslänge von mehr als 35 Tagen (weniger als 8 Zyklen im Jahr), die Amenorrhoe bedeutet die Abwesenheit einer Zyklusblutung über mehr als 3 oder 6 (variable Angaben zur Definition) Monate. Hinter einer Oligo-/Amenorrhoe verbirgt sich häufig eine Anovulation. Bei zunehmender Abweichung der Zyklusdauer vom 25–35-tägigen Intervall nimmt auch die Häufigkeit ovulatorischer Zyklen ab. Bei einem regelmäßigen Zyklus kann dennoch eine subklinische Ovulationsstörung vorliegen. Ein ovulatorischer Zyklus ist bei einer Progesteronproduktion von  $> 3\text{--}5\text{ ng/ml}$  in der Lutealphase anzunehmen. Eine ausreichende Corpus-luteum-Funktion ist bei einem Progesteronwert  $> 10\text{ ng/ml}$  erreicht. Eine Regeltempostörung findet sich bei 50–75 % der Frauen mit PCOS [19–21]. Ein PCOS findet sich bei 27 % der Frauen mit Regeltempostörungen [9].

### Der Einfluss durch eine Epilepsie

Nach einer Auswertung bei 50 Frauen mit Temporallappenepilepsie hatten 56 % Regeltempostörungen mit Zyklusintervallen im Sinne einer Oligo- und Amenorrhoe [22]. Zyklusstörungen sind sowohl bei idiopathisch generalisierten Epilepsien als auch bei fokalen Epilepsien häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Eine hohe Anfallsfrequenz und eine AED-Polytherapie sind Risikofaktoren für eine Zyklusstörung [23]. Er-

niedrigte Progesteronwerte in der Lutealphase wurden in einer Studie im Besonderen bei Therapie mit VPA beobachtet [24]. Ein sicherer Zusammenhang mit dem verwendeten AED kann allgemein nicht festgestellt werden. Sowohl die Studie mit der höchsten als auch diejenige mit der niedrigsten Prävalenz für Zyklusstörung fand diese jeweils bei VPA-Therapie (Tab. 2). Anovulatorische Zyklen betreffen 15–30 % der Patientinnen mit Epilepsie [25]; das ist etwa 3× so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung.

### Bewertung

Frauen mit Epilepsie haben gehäuft Regeltempostörungen. Das legt ovarielle Funktionsstörungen nahe, ist aber nicht gleichbedeutend mit einem PCOS. Eine Zyklusstörung stellt das erste, leicht erfragbare klinische Zeichen einer endokrinen Fehlfunktion dar. Die weiterführende endokrinologische Diagnostik zur Identifikation der Störungsursache ist obligat. Neben der Oligo- oder Amenorrhoe kann eine verlängerte, verstärkte und unregelmäßig häufige Blutung (Meno- und Metrorrhagie) gerade bei einem PCOS Ausdruck einer endometrialen Hyperplasie oder weitergehender Atypien sein und ist klärungsbedürftig.

## Ovarielle Morphologie

### Was hat das polyzystische Ovar (PCO) mit dem PCOS zu tun?

Die morphologischen Spezifika des polyzystischen Ovars (PCO) sind definiert. Ein PCO hat nach den revidierten ESHRE-/ASRM-Konsensusempfehlungen [8] mindestens 12 Follikelzysten von 2–9 mm Durchmesser und/oder ein Ovarialvolumen  $> 10\text{ ml}$  (Volumen eines Ellipsoids =  $\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times \pi/6$ ). Das Verteilungsmuster der Follikelzysten sowie das sonographische Muster des Ovarialstroma sind für die Diagnose unerheblich. Bereits das einseitige Auftreten der genannten sonographischen Charakteristika definiert ein PCO. Das Vorliegen eines dominanten Follikels ( $> 10\text{ mm}$ ), eines Corpus luteum oder einer Ovarialzyste erfordert zusätzliche Diagnostik oder eine Reevaluation des Befundes in einem Folgezyklus. Die Kriterien zu Diagnosestellung eines PCO sind nur gültig bei Frauen, die keine systemische hormonelle Kontrazeption betreiben, da diese die ovarielle Morphologie verändern kann [26, 27]. Die Prävalenz der PCO-Morphologie fällt



**Tabelle 1:** Endokrine Störungen bei Frauen mit Epilepsie

| Studie                                | n   | SD  | AO %  | HA %  | SAV % | PCO % | PCOS % | Kriterien PCOS          |
|---------------------------------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------------------------|
| [Herzog, Seibel et al. 1984]          | 20  | CS  | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | 15,0   | NIH                     |
| [Herzog, Seibel et al. 1986]          | 50  | CS  | 56,0  | 18,0  | 28,0  | 6,0   | 20,0   | NIH                     |
| [Bilo, Meo et al. 1988]               | 20  | CS  | 30,0  | 15,0  | 15,0  | 15,0  | 15,0   | NIH                     |
| [Isojarvi, Laatik. Ainen et al. 1993] | 98  | CS  | 41,8  | 7,1   | 7,1   | 27,6  | k. A.  | HA und/oder PCO + AO    |
| [Murialdo, Galimberti et al. 1997]    | 101 | CS  | 29,7  | k. A. | 14,8  | 16,9  | 14,9   | NIH                     |
| [Murialdo, Galimberti et al. 1998]    | 65  | CS  | 35,4  | k. A. | k. A. | 10,8  | k. A.  | k. A.                   |
| [Bauer, Jarre et al. 2000]            | 93  | CS  | 35,5  | k. A. | k. A. | k. A. | 6,5    | NIH                     |
| [Bilo, Meo et al. 2001]               | 50  | CS  | 36,0  | k. A. | 26    | 32,0  | 26,0   | NIH                     |
| [Isojarvi, Tauboll et al. 2001]       | 72  | CS  | 36,1  | k. A. | 22,2  | 38,9  | 12,5   | HA und/oder PCO + AO    |
| [Stephen, Kwan et al. 2001]           | 44  | CS  | 27,3  | 4,5   | 4,5   | k. A. | 9,1    | HA und/oder HI + AO     |
| [Luef, Abraham et al. 2002]           | 43  | CS  | 27,9  | k. A. | 39,5  | 25,6  | 7,0    | NIH                     |
| [Luef, Abraham et al. 2002]           | 105 | CS  | 27,6  | k. A. | k. A. | 26,6  | 7,6    | PCO + ZS                |
| [Betts, Yarrow et al. 2003]           | 105 | CS  | k. A. | k. A. | 37,0  | 50,0  | k. A.  | LH ↑ und/oder T ↑ + PCO |
| [Mikkonen, Vainionpaa et al. 2004]    | 78  | KS  | 64,0  | k. A. | 25,0  | 58,0  | 38,0   | Rotterdam               |
| [Hamed, Hamed et al. 2007]            | 88  | CS  | 71,6  | 20,5  |       | 39,8  | k. A.  | k. A.                   |
| [Lofgren, Mikkonen et al. 2007]       | 148 | CS  | 35,0  | k. A. | 21,0  | 34    | 28,0   | Rotterdam               |
| [de Vries, K. A. rasik et al. 2007]   | 88  | CS  | 25,0  | k. A. | 50,0  | 39,5  | 16,0   | Rotterdam               |
| [Morrell, Hayes et al. 2008]          | 346 | RCT | k. A. | k. A. | 31,0  | 40,0  | 6,0    | NIH                     |
| [Sahota, Prabhak et al. 2008]         | 50  | CS  | 100,0 |       | 60,0  | 22,0  | 62,5   | NIH                     |

Nur Studien mit mindestens 20 Teilnehmerinnen wurden bewertet.

n: Patientenzahl; SD: Studiendesign; CS: Querschnittsstudie; KS: Kohortenstudie; RCT: Randomisiert Kontrollierte Studie; AO: Zyklusstörung; HA: Hyperandrogenämie (als Androgenserumkonzentration über Normwert); SAV: signifikante Androgenveränderung; PCO: polyzystisches Ovar; PCOS: Polyzystisches Ovarialsyndrom; LH: luteinisierendes Hormon; T: Testosteron; HI: Hyperinsulinämie; k. A.: keine Angabe; NIH: National-Institute-of-Health-Kriterien 1990

altersabhängig. Sie beträgt etwa 20–30 % bei Frauen im reproduktiven Alter, bei > 35-Jährigen beträgt sie nur noch 8 %.

Das isolierte Auftreten polyzystischer Ovarien hat offenbar *per se* keine pathophysiologische Bedeutung [28, 29]. Möglicherweise gibt es eine Assoziation zu gering ausgeprägten Veränderungen des Insulin- und Androgenstoffwechsels [30–32]. Dieser Zusammenhang wird jedoch kontrovers diskutiert [33]. Es ist als asymptomatisches PCO (ohne Hyperandrogenämie oder Zyklusstörung) keinesfalls mit dem PCOS gleichzusetzen. Die Fertilität ist durch ein isoliertes PCO nicht eingeschränkt [34]. Schätzungsweise 20 % der Frauen mit einem PCO haben auch ein PCOS.

#### Der Einfluss durch Epilepsie

Bei Frauen mit Epilepsie ist ein PCO mit einer Prävalenz von 6–50 % (Tab. 2) wahrscheinlich häufiger zu finden als in der Allgemeinbevölkerung. Unklarheiten in diesbezüglichen Studien ergeben sich sowohl durch methodische Probleme mit der Detektion eines PCO als auch durch uneinheitliche Definitionen eines PCO. Die Methode der Wahl zur klinischen Untersuchung der ovariellen Mor-

phologie ist die Transvaginalsonographie. Eine aufwändige, aber gut evaluierbare, bildgebende Darstellungsmöglichkeit bietet die Magnetresonanztomographie (MRT). In einer Untersuchung bei 105 Patientinnen mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE) konnte mittels MRT bei 42 % der Patientinnen ein PCO nach o. g. morphologischen Kriterien signifikant häufiger als bei den 50 Kontrollprobandinnen (6 % PCO) diagnostiziert werden [35]. Eine Stratifizierung nach der antiepileptischen Medikation ergab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten eines PCO zwischen den Patientinnen die Valproinsäure (VPA) und den Patientinnen die Lamotrigin (LTG) oder Carbamazepin (CBZ) einnahmen. Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums reduzierte die Wahrscheinlichkeit für ein PCO in allen Gruppen signifikant.

#### Bewertung

Wahrscheinlich haben Frauen mit Epilepsie gehäuft eine veränderte ovarielle Morphologie im Sinne eines PCO, wobei die Genese unklar ist. Die Prävalenz dieser spezifischen ovariellen Morphologie wird bei Frauen mit Epilepsie mit 6–50 % angegeben. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz zwi-

schen 20 % und 30 %. Ein Zusammenhang mit der antiepileptischen Medikation variiert (Tab. 2). Möglicherweise bietet die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums bei Frauen mit Epilepsie einen hemmenden Einfluss auf die Entwicklung der spezifischen morphologischen Änderung [35], obwohl der Einfluss eines hormonellen Kontrazeptivums auf die ovarielle Morphologie bei Frauen ohne Epilepsie umstritten ist [36]. Das isolierte Auftreten eines PCO ohne Begleitsymptome ist ausdrücklich nicht ausreichend, um die Diagnose eines PCOS zu stellen. Eine funktionelle Einschränkung ist allein durch den morphologischen Aspekt nicht zu erwarten.

Möglicherweise haben einige Frauen mit PCO-Morphologie subklinische Veränderungen im Androgen-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel [37, 38]. Bei Belastung z. B. durch medikamenteninduzierte Gewichtszunahme steigt bei einigen dieser Frauen das Risiko, zusätzliche Symptome des PCOS zu entwickeln.

#### Fertilität – Subfertilität

Bis zu 75 % der Frauen mit PCOS sind subfertil. Die Prävalenz des PCOS bei Patientinnen in der Sterilitätsbehand-

**Tabelle 2:** Endokrine Symptomatik in Abhängigkeit von der antiepileptischen Medikation

| Med  | ZS %                                                                                   | HA % oder signifikanter Androgenanstieg                                | PCO %                                                                                  | PCOS %<br>Definition nach Einteilung durch die Autoren                      |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| VPA  | 9,5 [Murialdo, Galimberti et al. 1997] – 59,5 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001]          | 5,8 [Luef, Abraham et al. 2002] – 27,0 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001] | 9,5 [Murialdo, Galimberti et al. 1998] – 62,2 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001]          | 7,7 [Luef, Abraham et al. 2002] – 48,6 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001]      |
| CBZ  | 11,4 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001] – 32,0 [Luef, Abraham et al. 2002]                | 17,1 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001]                                   | 13,0 [Murialdo, Galimberti et al. 1997] – 33,0 [Betts, Yarrow et al. 2003] (LTG/CBZ)   | 5,7 [Isojarvi, Tauboll et al. 2001] – 10,0 [Bauer, Jarre et al. 2000]       |
| PB   | 9,5 [Murialdo, Galimberti et al. 1998] – 33,0 [Bilo, Meo et al. 1988] (mono PB + ohne) | –                                                                      | 9,5 [Murialdo, Galimberti et al. 1998] – 22,2 [Bilo, Meo et al. 1988] (mono PB + ohne) | 22,2 [Bilo, Meo et al. 1988] (mono PB + ohne)                               |
| LTG  | 33,3 [Stephen, Kwan et al. 2001]                                                       | 4,5 [Stephen, Kwan et al. 2001]                                        | 33,0 [Betts, Yarrow et al. 2003] (LTG/CBZ)                                             | 0,0 [Stephen, Kwan et al. 2001] – 6,0 [Betts, Yarrow et al. 2003] (LTG/CBZ) |
| Poly | 18,9 [Murialdo, Galimberti et al. 1997] – 42,8 [Bilo, Meo et al. 2001]                 | 11,1 [Bilo, Meo et al. 1988]                                           | 10,7 [Murialdo, Galimberti et al. 1997] – 31,2 [Bilo, Meo et al. 2001]                 | 0,0 [Bauer, Jarre et al. 2000] – 23,8 [Bilo, Meo et al. 2001]               |
| ohne | 25,0 [Bilo, Meo et al. 2001] – 42,1 [Bauer, Jarre et al. 2000]                         | 25,0 [Bilo, Meo et al. 2001]                                           | 22,2 [Bilo, Meo et al. 1988] (mono PB + ohne) – 31,2 [Bilo, Meo et al. 2001]           | 10,5 [Bauer, Jarre et al. 2000] – 31,2 [Bilo, Meo et al. 2001]              |

Angabe des minimalen und des maximalen Prozentwertes des jeweiligen Symptoms in der verfügbaren Literatur.

PCO: Polyzystisches Ovar; PCOS: Polyzystisches Ovariensyndrom; LH: luteinisierendes Hormon; HA: Hyperandrogenämie (klinisch und/oder biochemisch); T: Testosteron; HI: Hyperinsulinämie; ZS: Zyklusstörung; AO: Anovulation; k. A.: keine Angabe; VPA: Valproat; CBZ: Carbamazepin; PB: Phenobarbital; LTG: Lamotrigin; Poly: Polymedikamentöse Therapie; ohne: keine medikamentöse Therapie

lung beträgt bis zu 40 % [39]. Obwohl das Follikelwachstum und die Ovulation medikamentös erfolgreich stimuliert werden, ist die Abortrate bei Frauen mit PCOS in der Kinderwunschbehandlung hoch. Mögliche Ursachen sind begleitende Umstände, wie Übergewicht, ein gestörter Insulinstoffwechsel, Hyperandrogenämie und eine gestörte Oozytenfunktion.

#### Der Einfluss durch Epilepsie

Frauen mit Epilepsie haben eine verminderte Fertilität. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Neben den hier ausführlich besprochenen ovariellen Funktionsstörungen durch die Erkrankung oder spezifische Therapie kommen Libidoverlust und psychosoziale Gründe (z. B. Partnerschaft) als Ursache für verminderte Geburtenraten bei Frauen mit Epilepsie in Frage. Bedingt durch Verunsicherung sowohl aufseiten der Patientinnen als auch der beratenden Ärzte resultieren häufig Zurückhaltung und abratende Empfehlung in Bezug auf eine gewünschte Schwangerschaft [40].

#### Bewertung

Neben der Diagnose und gezielten Behandlung einer ovariellen Funktionsstörung bei Epilepsie ist die Beratung bei Kinderwunsch zu den Möglichkeiten und Risiken in der Schwangerschaft (Anfallshäufigkeit, Medikation, Fehl-

bildungsrisiko, fetales Erkrankungsrisiko, nachgeburtliches Verhalten) für die Betroffene und ihre Entscheidung von großer Bedeutung.

#### Übergewicht und Adipositas

Das PCOS stellt einerseits eine Prädisposition zur Gewichtszunahme, andererseits verstärkt das abdominelle Fettgewebe bestimmte Aspekte des PCOS.

Übergewicht mit einem Body-mass-Index (BMI in  $\text{kg/m}^2$ )  $> 25 \text{ kg/m}^2$  oder einem Abdominalumfang  $> 88 \text{ cm}$  wird bei etwa 40–60 % der Patientinnen mit PCOS angenommen. Übergewicht oder Adipositas (BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) sind aber keine Voraussetzungen zur Entwicklung der Erkrankung [41, 42].

Auch schlanke PCOS-Patientinnen weisen eine überproportionale intraabdominelle Fettablagerung mit höherer „waist to hip ratio“ (WHR) auf als Nichtbetroffene einer gewichtskorrelierten Vergleichsgruppe. Die WHR bezieht sich auf das Verhältnis des Abdominalumfangs zum Hüftumfang. Ein solches „androgenes Fettverteilungsmuster“ mit vermehrtem viszeralen Fettgewebe ist metabolisch und endokrin relevant und stellt einen Risikofaktor für eine Dyslipidämie, eine Hyperinsulinämie und eine Hyperandrogenämie dar [43]. Patientinnen mit einem PCOS haben häufiger eine Insu-

linresistenz und eine Hyperinsulinämie als gewichtskorrelierte Kontrollprobandinnen. Eine Störung des Insulinmetabolismus findet sich zwar auch gehäuft bei schlanken Frauen mit PCOS [41, 44], mit zunehmendem BMI wird die Störung aber aggraviert [45, 46]. Bei Frauen mit einem PCOS ist die nahrungsinduzierte Thermogenese und dadurch der Kalorienverbrauch im Grundumsatz reduziert, ein Mechanismus der durch den Hyperinsulinismus begünstigt wird [47]. In der Konsequenz sind Frauen mit einem PCOS zur Gewichtszunahme prädisponiert.

#### Androgene und Adipositas in Wechselwirkung

BMI und Gesamttestosteron sind positiv [48], BMI und SHBG sind negativ zueinander korreliert. Dieser Zusammenhang trifft für prämenopausale, ovulatorische und anovulatorische, sowie für postmenopausale Frauen zu [49–51]. Mit zunehmendem BMI steigt also der Anteil nicht an SHBG gebundener, gewebewirksamer Androgene.

#### Der Einfluss durch Epilepsie

Übergewicht (BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) und Adipositas (BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) ist ein überproportional häufiger Befund bei Menschen mit einer medikamentös behandelten Epilepsie. Eine Gewichtszunahme unter AED ist besonders für Valproat,

Carbamazepin, Gabapentin, Vigabatrin und Pregabalin beschrieben [52]. Luef et al. [53] haben eine deutlichere Gewichts- und BMI-Zunahme, sowie einen erhöhten abdominellen Körperrumfang beim Vorliegen eines PCO und gleichzeitiger Therapie mit Valproat gegenüber einer Behandlung mit Carbamazepin beschrieben.

### Bewertung

Übergewicht und besonders die abdominelle Adipositas können zu Insulinresistenz und Hyperandrogenämie, zur Entwicklung eines Metabolischen Syndroms [54], sowie zu Zyklusstörungen und Infertilität führen [55, 56].

Patientinnen mit einem PCOS haben ein erhöhtes Langzeitrisiko zur Entwicklung einer Adipositas, eines Diabetes mellitus Typ 2 und vielleicht auch kardiovaskulärer Erkrankungen [57, 58]. Für Frauen mit PCOS ist trotz dieser Prädisposition kein erhöhtes Mortalitätsrisiko nachgewiesen [59, 60]. Inwieweit dieses Risikoprofil auf Frauen mit Epilepsie übertragbar ist, bleibt unklar. Medikamentöse Einflüsse, die zur deutlichen Gewichtszunahme um mehr als 5 % und Übergewicht führen, sind unabhängig vom Bestehen eines PCOS in ihrer Anwendung besonders kritisch zu beurteilen. Neben der gesteigerten endokrinen und metabolischen Morbidität ist bei Patientinnen mit Gewichtszunahme eine psychische Belastung und Noncompliance aus ästhetischen Gründen zu befürchten.

### **Hirsutismus**

Beim Hirsutismus kommt es zu einem Austausch von Velushaar gegen Terminalhaar mit männlichem Verteilungsmuster. Betroffene Lokalisationen sind Oberlippe, Kinn und Wangen, Brust, Abdomen, Oberarme und Schultern, oberer Rücken, Lumbal- und Glutealbereich, sowie Oberschenkel. Eine semi-quantitative Einschätzung und Verlaufsdokumentation erfolgt z. B. mit dem modifizierten Ferriman-Gallwey-Score. Gut 3/4 der Frauen mit Hirsutismus haben auch ein PCOS [61].

### Der Einfluss durch Epilepsie

Eine systematische Analyse zur Prävalenz und zum Ausmaß des klinischen Symptoms Hirsutismus unter verschiedenen Therapiebedingungen aus der ein möglicher Zusammenhang von Hirsutismus und Epilepsie oder AED-Therapie

sowie der klinische Verlauf ableitbar wäre, ist nicht publiziert.

### Bewertung

Der Hirsutismus ist das häufigste klinische Zeichen der Hyperandrogenämie und eines der definierenden klinischen Merkmale beim PCOS. Eine biochemische Hyperandrogenämie besteht beim Hirsutismus nicht notwendigerweise. Es liegt eine verstärkte Androgenwirkung im Gewebe und in den Hautanhangsgebilden zugrunde. Den stärksten Androgeneffekt im Gewebe hat das Dihydrotestosteron. Neu auftretender Hirsutismus ist ein Verdachtsmoment im Hinblick auf eine metabolische oder endokrine Funktionsstörung. Die weiterführende Diagnostik ist obligat.

## ■ Endokrine Charakteristika

### **Luteinisierendes Hormon (LH) und hypothalamisch/hypophysäre Fehlfunktion**

Das PCOS geht mit einer erhöhten spontanen LH-Pulsfrequenz einher [62]. Die Amplitudenhöhe der LH-Pulse ist vorwiegend bei schlanken PCOS-Patientinnen erhöht und korreliert reziprok mit dem BMI [41]. Durch die Modulation von Frequenz und Amplitude kommen bei Frauen mit PCOS sowohl LH-Werte > der 95. Perzentile (bei 60 % der Patientinnen) [63, 64] als auch erhöhte LH-/FSH-Quotienten (bei 95 % der Patientinnen) [65] vor.

Welchen Stellenwert das LH auf die Follikelbildung und die Eizellreifung hat, wird kontrovers diskutiert. Gesichert ist eine Stimulation der Cytochrom-P450-c17-Aktivität der Thekazellen, die zu einer vermehrten Androstendionsynthese führt [66].

Möglicherweise hat die Insulinserumkonzentration einen Effekt auf die Amplitude der LH-Sekretion [67, 68]. Ob es sich hierbei um eine direkte hypothalamisch-hypophysäre Wirkung handelt oder eine indirekte Wirkung durch die Modulation der Androgensynthese, ist nicht geklärt.

### Der Einfluss durch Epilepsie

Bei Frauen mit Epilepsie ohne AED-Therapie wurde eine erhöhte LH-Pulsfrequenz beobachtet [69]. Zyklusstörungen traten allerdings bei den in dieser Studie untersuchten Patientinnen trotz

der erhöhten LH-Pulse nicht gehäuft auf, obwohl diese bei Frauen mit Epilepsie überrepräsentiert sind (Tab. 2). Neben den epileptischen Anfällen scheinen die interiktalen Erregungsstörungen die Dysbalance regulärer Gonadoliberin- und Gonadotropinausschüttung zu provozieren [6, 70, 71]. Demzufolge würden gestörte ZNS-Erregungsabläufe zu hypothalamischen Regulationszentren propagieren und mit der pulsilen neuronalen Stimulation zur Gonadotropinfreisetzung interferieren. Möglicherweise ist das resultierende, gestörte LH-Pulsatilitätsmuster eine Funktion der Seitigkeit des Fokus einer Temporallappenepilepsie (TLE) [6, 72, 73]. Ein rechtsseitiger Fokus führt nach diesen Beobachtungen häufiger zu einer hypothalamisch-hypogonadalen Amenorrhoe. Eine gesteigerte Gonadotropinausschüttung tritt eher bei linksseitigem Fokus auf. Sie führt zu höheren LH-Werten und bei ausreichender Ausprägung zu einer Anhebung der LH-/FSH-Ratio. Dazu passend findet sich ein häufigeres Auftreten eines PCOS bei diesen Patientinnen [6]. Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff wird häufig eine Normalisierung der Zyklusfunktion erreicht [74].

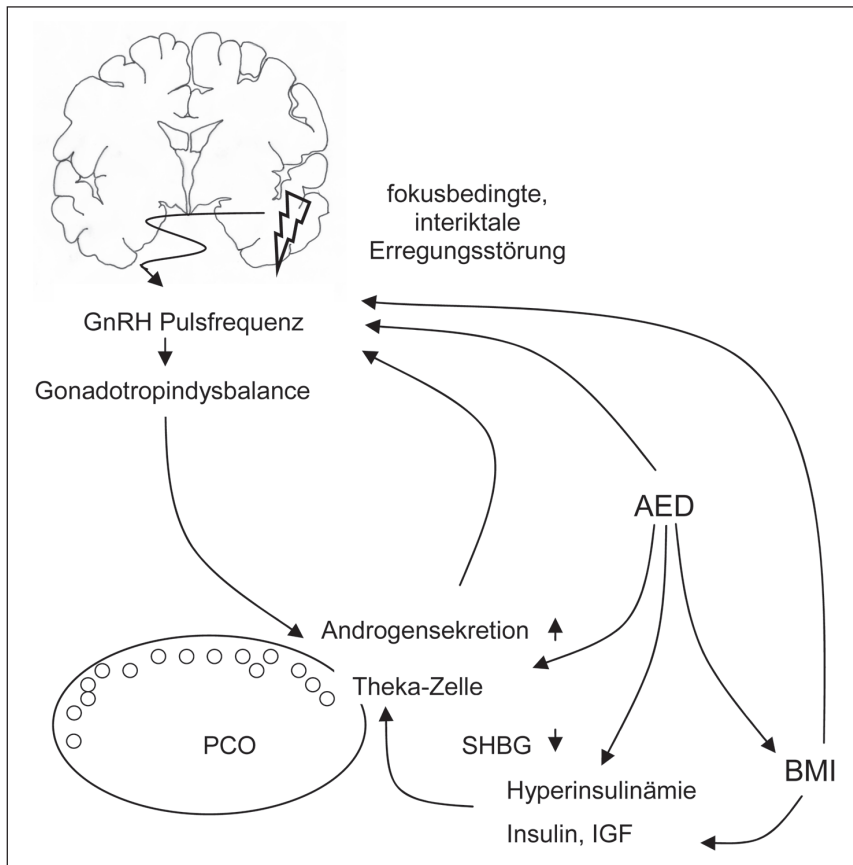
### Bewertung

Die gestörte hypothalamisch-hypophysäre Funktion und deren Modulation der Gonadotropinfreisetzung scheint einer der ursächlichen Faktoren der Entwicklung einer reproduktiven Endokrinopathien bei Frauen mit Epilepsie zu sein. Die von epileptogenen Loci zu diencephalen Strukturen propagierenden ictalen wie interiktalen Erregungspotenziale bieten ein Erklärungsmodell, das anatomische und pathophysiologische Daten integriert (Abb. 1). Passend dazu findet sich eine Endokrinopathie konstanter als Folge der Epilepsie und weniger deutlich im Zusammenhang mit einem spezifischen Antiepileptikum.

Nichtsdestotrotz darf eine mögliche metabolische Alteration (Gewichtszunahme, Hyperandrogenämie, Hyperinsulinämie) nicht ignoriert werden. Einige Autoren berichten eine Häufung derartiger Veränderungen bei der Anwendung von Valproat.

### **Hyperandrogenämie: Steroidstoffwechsel und Theka-Zellfunktion beim PCOS**

Eines der definierenden Symptome des PCOS ist die Hyperandrogenämie. Die



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung zur Interaktion von Epilepsie, antiepileptischer Medikation (AED) und endokrinen Organen. Potenzielle Störungen der ovariellen Funktion bei Frauen mit Epilepsie können aus dem epileptogenen Fokus (morbogen) und der spezifischen Medikation resultieren. Epileptogene Foci weisen nicht nur im Anfall, sondern auch interiktal eine gestörte regionale ZNS-Aktivität auf. Besonders die neuronalen Impulse aus temporal gelegenen, epileptogenen Foci propagieren zu hypothalamischen und hypophysären Strukturen mit einer konsekutiven Dysbalance der regulären Gonadoliberein- und Gonadotropinausschüttung. Die Einflüsse auf die ovariellen Morphologie und Funktion, insbesondere die ovarielle Androgenproduktion, resultieren sowohl aus der Gonadotropindysbalance (morbogene Genese), als auch aus den direkten (z. B. auf die Thekazell-Funktion, SHBG-Synthese und Androgenbindung) oder indirekten (Body-mass-Index [BMI], Insulinstoffwechsel) Effekten der spezifischen Behandlung mit antiepileptischen Medikamenten (AED). Das Ausmaß störender Einflüsse (morbogen und medikamentös) auf endokrine Funktionen ist nicht immer klar einzuschätzen. Die Störeffekte können sich gegenseitig verstärken.

AED: anti-epileptic-drug(s); BMI: Body-mass-Index; GnRH: Gonadotropin-releasing-hormone; IGF: insuline-like-growth-factor; PCO: polyzystisches Ovar; SHBG: sexualhormonbindendes Globulin

Pathophysiologie sowie die Laboranalytik der Androgene ist komplex. Eine aktuelle, weiterführende Übersicht findet sich im Bericht der „Androgene Excess and PCOS Society“ [9].

Eine Erhöhung der Androgene Testosteron (T), Dihydrotestosteron (DHT), Androstendion (AD), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und des DHEA-Sulfat (DHEAS) ist ein charakteristischer Befund beim PCOS, betrifft aber nicht alle Frauen in gleichem Maße. Es bestehen erhebliche individuelle Variationen in der Zusammensetzung des Hormonprofils, und bei 20–40 % der Frauen mit PCOS sind die gemessenen Serumkonzentrationen für Androgene im Normbereich.

Die weibliche Androgenproduktion findet ovariell (T, AD) und adrenal (AD, DHEAS) statt. Präkursoren (DHEA, DHEAS, AD) werden in potentere Androgene konvertiert (T, DHT).

Testosteron ist das wirksamste der zirkulierenden Androgene. Seine biologische Wirksamkeit ist wesentlich von der Bindung an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) bestimmt. Nur der nicht gebundene, freie Testosteron-Anteil ist biologisch aktiv. Verfügbares SHBG wird durch Testosteron und Insulin vermindert, durch Estradiol vermehrt. Aus den Serumkonzentrationen von Testosteron und SHBG kann der freie Androgenindex (FAI =  $T/SHBG \times 100$ ) berechnet werden. Der FAI korreliert mit dem frei-

en Androgen, dessen präzise Bestimmung sehr aufwändig und für die klinische Routine ungeeignet ist.

DHT wird durch die intrazelluläre  $5\alpha$ -Reduktase aus Testosteron konvertiert. Die Konversion erfolgt im Gewebe. Es hat im Verhältnis zu Testosteron eine etwa 10× stärkere Affinität zum Androgenrezeptor und dadurch eine deutlich verstärkte „androgene Wirksamkeit“. Die Metaboliten Androsteron-Glukuronid und Androstanediol-Glukuronid ermöglichen eine Einschätzung der intrakrinologischen Aktivität im Gewebe [75].

Androstendion stammt aus den Theka-Zellen und wird durch die  $17\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase ( $17\beta$ -HSD) zu Testosteron und durch die Aromatase zu Estron konvertiert.

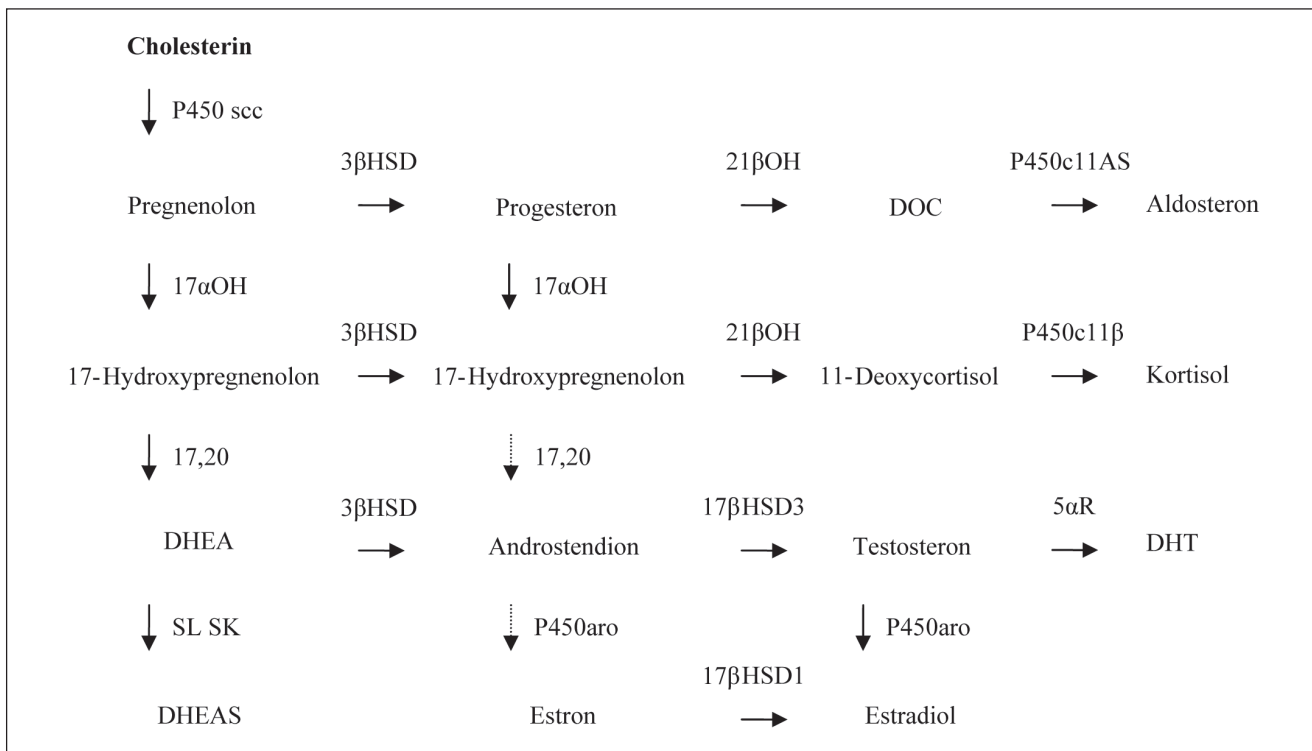
DHEAS stammt zu über 95 % aus der Nebennierenrinde (NNR) und wird durch die Sulfotransferase-Aktivität aus DHEA konvertiert. DHEAS ist ein Präkursorhormon für Androstendion und Testosteron, ohne eigene Aktivität am Androgenrezeptor. DHEA und DHEAS sind aber als neuroaktive Steroide im ZNS wirksam.

Die Estrogenserumkonzentrationen beim PCOS entsprechen denen der frühen Follikelphase bei normoovulatorischen Frauen. Die Estrogene sind zum Teil ovariell (aus den vielen antralen Follikeln) und zum Teil durch Aromatisierung der Androgene in peripherem Gewebe (Fettgewebe, Muskulatur) entstanden. Die Estrogene können zu einer FSH-Suppression beitragen. Durch die fehlende Progesteronsynthese bei anovulatorischen Zyklen entstehen Menorrhagien und endometriale Hyperplasien. Das Risiko für eine Osteoporose ist trotz der Anovulation nicht erhöht.

Typischerweise sind beim PCOS die Theka-Zellen überaktiv, die FSH-Dynamik ist vermindert.

Die ovariellen Androgene stammen aus den Theka-Zellen. LH stimuliert die Syntheseleistung der Theka-Zellen [66]. Nach Diffusion der Androgene durch die Basalmembran in das Granulosa-Zellkompartiment erfolgt die Aromatisierung von Androstendion zu Estron und von Testosteron zu Estradiol. Physiolo-





**Abbildung 2:** Stoffwechselwege der Steroidsynthese in Ovar und Nebennierenrinde.

P450 scc: side-chain cleavage; 17αOH: 17α-Hydroxylase (CYP17, P450c17); 17,20; 17,20 lyase, (CYP17, P450c17); 21βOH: 21β-Hydroxylase (CYP21A2, P450c21); 3βHSD: 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase, P450aro; Aromatase (CYP19); 17β HSD: 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase; 5αR: 5α-Reduktase, SL, SK; DOC: Deoxycortikosteron; DHT: Dihydrotestosteron

gischerweise aktiviert das Follikelstimulierende Hormon (FSH) die Aromatase.

Beim PCOS zeigt sich eine Überaktivität der Theka-Zellen. Es kommt zu einem Überwiegen der Androgenproduktion. Zum einen ist die gesteigerte LH-Sekretion ursächlich. Insulin und Insulin-like-growth-factor (IGF) wirken als „Ko-Gonadotropine“ synergistisch zum LH und können die ovariellen Testosteronsynthese stimulieren [76] (siehe auch Abschnitt „Metabolische Charakteristika“).

Zusätzlich scheint eine verstärkte – basale und stimulierbare – Androgenproduktion der Theka-Zellen vorzuliegen [77]. In vitro konnte eine Überexpression der Androgen-synthetisierenden Enzyme 17α-Hydroxylase/C17,20-Lyase und 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase (3β-HSD) in den Theka-Zellen von PCOS-Patientinnen nachgewiesen werden [78]. Es resultiert ein Anstieg der Δ5 (Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat DHEAS) und Δ4 (Androstendion) Testosteronpräkursoren.

Neben der höheren Androgensekretion zeigen Frauen mit einem PCOS unabhängig vom BMI eine verstärkte Aktivi-

tät der 5α-Reduktase [79]. Androstendion wird durch die 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase3 (17β-HSD3) zu Testosteron und dieses durch die 5α-Reduktase zu dem mit höherer Affinität am Androgenrezeptor bindenden Dihydrotestosteron (DHT) konvertiert. Die Konversion erfolgt in den meisten peripheren Gewebetypen und speziell in der Haut (Abb. 2).

Neben den hyperaktiven Theka-Zellen zeigt sich das Bild atretischer Follikel, die entwicklungsgehemmt, aber vital und durch FSH stimulierbar sind [80]. Offenbar liegt am Follikel bzw. den Granulosa-Zellen eine Hemmung der FSH-Wirkung vor, wobei gleichzeitig eine kompensatorisch erhöhte FSH-Rezeptorenexpression mit unterwertiger Signalübertragung zu verzeichnen ist [81]. Durch die resultierende verminderte Aromataseaktivität ist der Übergang aus dem androgenen in ein estrogenes Mikromilieu erschwert [82]. Es resultiert eine Hemmung der follikulären Entwicklungs- und Wachstumsdynamik.

#### Der Einfluss durch Epilepsie

Die erhöhte Prävalenz einer Hyperandrogenämie bei Frauen mit Epilepsie ist eine verbreitete Annahme. Überzeu-

gende Daten hierzu sind allerdings selten. Erhöhte Androgenserumkonzentrationen und klinische Anzeichen der Hyperandrogenämie werden von einigen Arbeitsgruppen im Zusammenhang mit der Einnahme von AED und im Besonderen VPA berichtet. Andere Arbeitsgruppen können diesen Zusammenhang nicht feststellen. Die Daten zum Einfluss der AED auf die Hyperandrogenämie sind widersprüchlich (Tab. 1, 2).

Eine randomisierte Studie zur Behandlung von 103 Frauen mit VPA ergab gegenüber der Behandlung von 119 Frauen mit Lamotrigin (LTG) eine signifikant erhöhte Androgenserumkonzentration [83]. Die angegebenen mittleren Hormonwerte lagen bei beiden Gruppen im Normbereich. Ob und welche Patientinnen eine Hyperandrogenämie oder klinische Daten, die auf Hyperandrogenismus deuteten, entwickelten, wurde nicht berichtet.

In einer weiteren randomisierten Studie zur Frage „PCOS bei Epilepsie“ verglichen die Autoren VPA mit LTG [84]. In der VPA-Gruppe wurde ein signifikant erhöhter Anstieg des Gesamttestosteronwertes sowie ein signifikant erhöhter SHBG-Wert beschrieben. Die DHEAS-



Serumkonzentration war dagegen bei der Einnahme von LTG gegenüber der VPA-Gruppe signifikant erhöht. Die Serumkonzentration für freies Testosteron zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Anwendergruppen. Der FAI wurde nicht berichtet. Die absoluten Gesamttestosteronwerte nach Behandlung wurden nicht angegeben. Die Addition von durchschnittlicher Ausgangskonzentration und durchschnittlichem Testosteronanstieg nach 12 Monaten der Behandlung ergäbe Werte im Normbereich für beide Gruppen, auch wenn der Anstieg in der VPA-Gruppe signifikant höher war. Es bleibt unklar ob, und wenn ja, wie viele Patientinnen Androgenwerte oberhalb der Norm, also eine Hyperandrogenämie entwickelten. Beide Studien wurden vom Hersteller des Wirkstoffs Lamotrigin unterstützt.

Weitere Publikationen beschreiben erhöhte Androgenwerte unter VPA-Behandlung gegenüber der Behandlung mit CBZ, LTG oder PB [85, 86]. In Studien, die eine Kontrollgruppe gesunder Patientinnen oder von Frauen mit Epilepsie ohne Behandlung aufführen, zeigt sich allerdings bezüglich der Androgene kein signifikanter Unterschied zwischen den VPA-Behandlungsgruppen und Kontrollgruppen [24, 35].

In Bezug auf die Prävalenz einer Hyperandrogenämie sind die genannten Studien nicht transparent. Die Begriffe Androgenanstieg und Hyperandrogenämie werden synonym verwendet. Dezidierte Normwertangaben der gemessenen Androgene und Angaben zur Anzahl der Patientinnen, die diese Normwerte überschreiten, sind die Ausnahme [18, 22, 87–89]. In diesen Arbeiten liegt die Anzahl der Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie (Androgenwerte oberhalb des Normwertes) zwischen 4,5 % und 25 %. Ein durchgängiger Zusammenhang mit einem spezifischen AED zeigt sich nicht.

Mehrere Arbeitsgruppen konnten keinen Zusammenhang zwischen VPA oder anderen AED und der Entwicklung einer Hyperandrogenämie beobachten [22, 87, 90–92].

Eine der wenigen randomisiert-kontrollierten Studien in diesem Feld bestätigt dieses Ergebnis. Der Vergleich zwischen VPA- und LTG-Therapie bei Frauen mit

**Tabelle 3:** Liste der antiepileptischen Medikamente (AED)

| Enzyminduzierende AED (EIAED) |     | Nicht-enzyminduzierende AED |     |
|-------------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| Carbamazepin                  | CBZ | Clonazepam                  | CLZ |
| Felbammat                     | FEL | Ethosuximid                 | ETH |
| Lamotrigin                    | LTG | Gabapentin                  | GBP |
| Oxcarbazepin                  | OX  | Levetiracetam               | LTC |
| Phenobarbital                 | PB  | Pregabalin                  | PGB |
| Phenytoin                     | PT  | Tiagabin                    | TGB |
| Topiramat (sehr gering)       | TOP | Valproat                    | VPA |
|                               |     | Zonisamid                   | ZON |

Epilepsie ergab keinen signifikanten Unterschied für die Entwicklung der Gesamttestosteronkonzentration und des FAI nach 6 und nach 12 Monaten [93]. Auch die Analyse der Alterssubgruppen (bis 20 Jahre, 21–40 Jahre, > 40 Jahre) ergab keinen Unterschied durch die Medikamenteneinnahme. In der VPA-Gruppe brachen 6 von 24 Frauen die Studie innerhalb der ersten 6 Monate wegen Gewichtszunahme ab.

#### Peripubertäre Vulnerabilität

Einige Autoren beschreiben einen besonders ausgeprägten Effekt auf die Androgensynthese bei einer Behandlung mit VPA vor dem 20. Lebensjahr [94]. Die Testosteronwerte stiegen bei einem Drittel bis zur Hälfte der peripubertär behandelten Mädchen deutlich an [95]. Auch de Vries [96] fand erhöhte Androgenwerte bei einer VPA-Behandlung pubertierender Mädchen nach der Menarche gegenüber nichtmedikamentös therapierten Patientinnen in der gleichen körperlichen Entwicklungsphase. Keine der beobachteten Patientinnen zeigt klinische Anzeichen einer Hyperandrogenämie. Wiederum fehlen Angaben zu Androgennormwerten.

#### Bewertung

Seit 1984 wurden 19 Originalarbeiten mit mindestens 20 Patientinnen zu dem Thema PCOS bei Epilepsie als „full-paper“ publiziert (Tab. 1). Mehrfach wird ein signifikanter Androgenanstieg beschrieben. Die Trennung zwischen Androgenanstieg im Normbereich und Hyperandrogenämie ist allerdings nicht immer transparent. Fehlende Angaben zu Normwerten und Maßeinheiten der gemessenen Androgene mindern die Überprüfbarkeit einer postulierten VPA-assoziierte Hyperandrogenämie. Daraus entstehen diskrepante Prävalenzangaben zur medikamentenabhängigen Entwicklung eines PCOS. Nur 5 dieser 19 Stu-

dien dokumentieren signifikante Androgenwertveränderungen oberhalb des Normbereichs. Einen durchgehenden, gleichsinnigen Zusammenhang mit einem spezifischen AED zeigen diese Arbeiten nicht.

#### AED haben einen Einfluss auf den Steroidhormonmetabolismus, einige AED bewirken daher medikamentös bedingte Kontrastierungseffekte

Die Beobachtung signifikanter Unterschiede der Testosteronkonzentrationen im Zwischengruppenvergleich nach AED kann auf einem Kontrastierungseffekt beruhen. Einige der häufig verwendeten AED sind Enzyminduktoren (EIAED, Tab. 3). Dazu gehören Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Felbammat [97]. Sie können die Serumkonzentration der Steroidhormone modulieren. EIAED beschleunigen den Steroidabbau durch Aktivierung des hepatischen Cytochrom-P-450-Enzymsystems und induzieren die hepatische SHBG-Synthese. Ihre Anwendung reduziert die Bioverfügbarkeit einiger Steroide (z. B. Testosteron, Estradiol) durch beschleunigte Metabolisation und verstärkte die SHBG-Eiweißbindung [98]. Neben der verminderten Gesamttestosteronkonzentration spiegelt das Absinken des FAI ( $T/SHBG \times 100$ ) unter Behandlung mit EIAED gegenüber VPA die Induktion einer erhöhten SHBG-Bindungskapazität [88]. VPA hat einen enzyminhibierenden Effekt. Ein weiteres Indiz für einen solchen Kontrastierungseffekt resultiert aus der Verlaufsbeobachtung nach Absetzen der Medikation [99]. Die Unterbrechung einer vorherigen Behandlung mit CBZ führte zu einem signifikanten Anstieg der Gesamttestosteronkonzentration sowie des FAI und einem Abfall der SHBG-Werte im Vergleich zu Patientinnen, bei denen die Therapie fortgeführt wurde. Für VPA zeigte sich kein signifi-

kanter Unterschied im Vergleich der Behandlungsgruppen.

Der Vergleich zwischen Gruppen verschiedener AED-Therapieschemata und behandlungsnaiven Patientinnen zeigt für VPA mehrfach höhere Androgenwerte als für EIAED, aber selten einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ohne AED. Vielmehr sind in der Gruppe mit einer EIAED-Therapie die Androgenwerte signifikant erniedrigt gegenüber der Kontrollgruppe. Bei Fehlen einer Kontrollgruppe kann ein solcher Kontrastierungseffekt leicht missverständlich sein und einen Androgenanstieg unter VPA suggerieren.

#### Der Einfluss von VPA ohne Epilepsie

##### *VPA bei Patientinnen mit psychiatrischen, bipolaren Störungen*

Um den möglichen Einfluss der AED getrennt von den endokrinen Effekten der Epilepsie zu beurteilen, können Studien zum AED-Einsatz bei bipolaren psychiatrischen Erkrankungen betrachtet werden. Das Bild wird dadurch leider nicht klarer. Der Effekt von VPA und anderen AED ist nämlich auch in dieser klinischen Situation nicht eindeutig [17, 100]. Möglicherweise liegen bei der bipolaren Psychose ebenfalls morbo gene endokrine Störungen vor [101].

##### *Tierexperimentelle Daten*

Ein Tierversuch zum Effekt von AED ohne Epilepsie wurde an 7 Rhesusaffen durchgeführt. Es ergaben sich keine Störungen des Zyklus, keine Hinweis für die Entwicklung einer Hyperandrogenämie und keine morphologischen Veränderungen der Ovarien unter einer 12–15 Monate dauernden VPA-Behandlung [102].

##### *In-vitro-Daten*

Für Valproat ist ein stimulierender Effekt auf die Androgensynthese der ovariellen Theka-Zellen in vitro beschrieben worden. VPA in therapeutischen Konzentrationen führt in Theka-Zellkulturen zu einer gesteigerten Aktivität der steroidogenen P450-Enzyme-17 $\alpha$ -Hydroxylase und Cholesterol-Side-chain-cleavage mit gesteigerter Androgenproduktion [103]. Aber auch die In-vitro-Daten sind nicht eindeutig. Flück et al. [104] konnten keinen Effekt verschiedener AED inklusive VPA in therapeutischen Konzentrationen auf die Enzymaktivitäten von 3 $\beta$ -HSD und P450c17 im Hefemodell mes-

sen. An einer immortalisierten humanen adrenalen Zell-Linie (H295R) ergab sich unter VPA-Einfluss eine verminderte Estrogen- aber gleichbleibende Testosteronproduktion. Die Medikamente CBZ und LEV hatten keinen Einfluss auf die gemessenen Steroide [105]. Zwölf AED wurden hinsichtlich ihres Effekts auf die Aromataseaktivität (CYP19) untersucht. Aromataseinhibitoren sind Lamotrigin, Oxcarbazepin, Tiagabin, Phenobarbital, Phenytoin, Ethosuximid und Valproat. Ohne Effekt auf die Aromatase zeigten sich Carbamazepin, Gabapentin, Primidon, Topiramat und Vigabatrin [106]. Eine Hemmung der Aromatase mindert die Konversion von Androgenen zu Estrogenen.

Eine Hyperandrogenämie kann Folge oder Ursache einer ovariellen Funktionsstörung sein. Evidenzbasierte Aussagen zur Prävalenz des Hyperandrogenismus bei Epilepsie sowie zum Einfluss verschiedener AED können nicht getroffen werden. Klinisch bedeutende Androgenwertänderungen unter Therapie können in bestimmten Subgruppen nicht ausgeschlossen werden. Präzise Prognoseparameter fehlen allerdings. Die klinische Relevanz isolierter Androgenkonzentrationschwankungen innerhalb des Normwertebereichs ist nicht deutlich erkennbar und wäre erst durch zusätzliche klinische Befunde gegeben. Dazu gehören Zyklusstörungen, Fertilitätsstörungen, Akne, Seborrhoe und Hirsutismus. Hyperandrogenismus ohne messbare Hyperandrogenämie kommt vor. Eine entsprechende klinische Diagnostik (z. B. Ferriman-Gallwey-Score) ist zur Erfassung sinnvoll.

## ■ Metabolische Charakteristika

### Das PCOS ist auch eine metabolische Erkrankung

Bei vielen Frauen mit PCOS resultiert aus einer Dysbalance relevanter Elemente des Insulinstoffwechsels (Insulinresistenz, reaktiv erhöhte basale Insulinsekretion, verminderte Glukosetoleranz und reduzierte Insulin clearance) eine Hyperinsulinämie, die zur phänotypischen Ausprägung des Syndroms beiträgt.

Die Insulinresistenz (IR) wird als verminderte biologische Antwort (Änderung der Glukosekonzentration) auf eine

bestimmte Insulinmenge definiert. In der Regel ist eine verminderte Gewebeeempfindlichkeit (Muskel, Fett) für die insulinvermittelte Glukoseaufnahme gemeint. Die geeignete Messmethode sowie die Festlegung der Grenzwerte einer IR sind strittig. In der Praxis wird das „homeostatic model assessment“ (HOMA) oder der orale Glukose-Toleranz-Test (oGTT) mit gleichzeitiger Insulinbestimmung wegen der einfachen Durchführung bei hinreichender Genauigkeit angewendet. Die „euglycemic clamp technique“ gilt als „Goldstandard“ zur Erfassung der peripheren Insulinresistenz [107].

Etwa 50–70 % der Frauen mit einem PCOS haben eine IR. Durch Defekte in der Signaltransduktion des Rezeptors ist die Insulinwirkung um 35–40 % vermindert [108]. Für schlanke Frauen mit PCOS liegen widersprüchliche Ergebnisse zur IR vor [109], am stärksten fällt die ausgeprägte Korrelation mit einer Hyperandrogenämie auf. Bei einem hohen BMI ist die periphere Insulinresistenz auch bei normalen Androgenwerten besonders akzentuiert [41]. Eine Hyperinsulinämie bleibt nach Gewichtsreduktion vormals adipöser PCOS-Patientinnen bestehen, obwohl die IR deutlich gemindert ist [110]. Die Insulin clearance ist bei Frauen mit PCOS und Hyperinsulinämie vermutlich reduziert, wie eine Studie zur Insulin-/C-Peptid-Ratio nach einem oGTT nahelegt [111].

Durch eine  $\beta$ -Zelldysfunktion bleibt die Insulinsekretion im Verhältnis zur IR und auf Belastung dagegen häufig unterwertig. Frauen mit PCOS haben ein erhöhtes Risiko, eine verminderte Glukosetoleranz (IGT) sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zu entwickeln [112].

Die Konsequenz aus einer pathologischen IR mit kompensatorisch gesteigerter Insulinsekretion der pankreatischen Inselzellen und der verminderten Insulin clearance ist eine Hyperinsulinämie. Die erhöhte Insulin-Serumkonzentration stimuliert typische Symptome des PCOS.

### Hyperinsulinämie, gewebespezifische Insulinempfindlichkeit und Androgene beim PCOS

Die Hyperinsulinämie und die Hyperandrogenämie sind beim PCOS in beson-

derer Weise assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Serinphosphorylierung sowohl die Funktion des Insulinrezeptors hemmt, und so zur peripheren Insulinresistenz beiträgt [45], als auch die Funktion des steroidogenen Enzyms P450c17 moduliert, wobei die 17,20-Lyase-Aktivität wesentlich ansteigt, ohne die 17-Hydroxylase-Aktivität zu beeinflussen, und so zur Hyperandrogenämie beiträgt [113]. Der Nachweis einer für Frauen mit PCOS spezifischen Kinase oder eines spezifischen übergreifenden Regulationsvorgangs der Serinphosphorylierung steht allerdings aus.

Die beim PCOS beobachtete gegenläufige Insulinempfindlichkeit [114] für metabolische gegenüber steroidogenen Insulineffekten ist vermutlich auch durch eine gewebespezifisch verschiedene Insulinrezeptorfunktion und Signaltransduktion bedingt [115]. Periphere Gewebetypen, wie Muskel- und Fettgewebe, haben eine reduzierte Insulinempfindlichkeit. Daraus resultiert eine kompensatorisch vermehrte Insulinproduktion bei Frauen mit PCOS ähnlich wie beim T2DM. Am Ovar ist dagegen eine erhöhte Sensitivität mit überschießender Insulinwirkung besonders auf die Androgenproduktion für das PCOS typisch. Die Hyperinsulinämie trägt sowohl direkt durch Theka-Zellstimulation als auch indirekt durch hepatische Synthesehemmung bindender Globuline zum Hyperandrogenismus bei. Die Theka-Zellen sind mit Insulinrezeptoren ausgestattet. Insulin und IGF wirken als „Ko-Gonadotropine“ synergistisch zum LH und können die ovarielle Androgensynthese der Theka-Zellen stimulieren [76]. Auch bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich eine ovarielle Hyperandrogenämie, möglicherweise als Folge einer exogenen Hyperinsulinämie [116]. Das „insulin like growth factor binding protein“ (IGFBP) findet sich beim PCOS in niedriger Konzentration, sodass mehr biologisch aktives IGF vorliegt. Ebenso supprimiert eine Hyperinsulinämie die hepatische SHBG-Synthese. Dieser Effekt tritt so zuverlässig ein, dass niedrige SHBG-Werte als Marker für eine Hyperinsulinämie gelten [117]. Durch die verminderte SHBG-Bindungskapazität steigt die Konzentration des frei verfügbaren Androgens. Der freie Androgen-Index (FAI) = Gesamttestosteron (nmol/L)/SHBG (nmol/L)  $\times$  100 ist der entsprechende Parameter.

### Dyslipidämie beim PCOS

Lipidprofile und das Ausmaß von Dyslipidämien beim PCOS sind variabel, mit uneinheitlichen Studienergebnissen – wie so häufig bei den Symptomen und Anzeichen dieses Syndroms. Ein durchgehendes Muster der Dyslipidämie ist nicht zu finden. Viele Frauen mit PCOS haben ein komplett normales Lipidprofil. Dennoch zeigen Studien gehäuft aterogene Lipidprofile [118] mit erniedrigtem HDL-Cholesterin und hohen Triglyzerid- und seltener erhöhten LDL-Cholesterinwerten [119] im Zusammenhang mit dem PCOS. Entsprechende Lipidprofile finden sich auch bei Frauen mit Hyperinsulinämie ohne PCOS [120]. Insofern verwundert es nicht, dass beim PCOS die Dyslipidämie unabhängig vom BMI mit der IR und Hyperinsulinämie korreliert [121], sowie zumindest bei Adoleszenten, mit einer Hyperandrogenämie [122].

### Der Einfluss durch Antiepileptika

Unter einer Therapie mit Valproat werden erhöhte Insulinkonzentrationen im Serum gemessen, und postprandial werden, verglichen zur Behandlung mit Carbamazepin, vermehrt Insulin, C-Peptid und Proinsulin sezerniert [123]. Möglicherweise handelt es sich um eine spezifisch VPA-induzierte Hyperinsulinämie [124] oder Insulinresistenz [125]. Die Annahme einer für die Hyperinsulinämie ursächlichen, VPA-induzierten Gewichtszunahme wird dadurch in Frage gestellt, dass nach Medikamentenwechsel die Ausgangswerte für Insulin und Androgen schneller als für das Körpergewicht erreicht werden [126]. Unter einer VPA-Therapie wurde allerdings eine verminderte hepatische Insulinclearance mit konsekutiver Hyperinsulinämie beobachtet [127]. Dieser Pathomechanismus ist auch beim PCOS bekannt. Unklar ist, ob Dyslipidämien bei Epilepsie direkte Effekte der verwendeten AED, oder Folge einer Gewichtszunahme oder eines gestörten Insulinmetabolismus sind. EIAED erhöhen die Serumwerte für das Gesamtcholesterin, die LDT-/HDL-Ratio sowie die Triglyzeride, wohingegen VPA alle Parameter senkt [128]. Andererseits wurden verminderte HDL-Werte unabhängig von den verwendeten AED beobachtet [89].

### Bewertung

Beim PCOS handelt es sich um eine Erkrankung mit einer eingeschränkten

Kompensationsreserve für metabolische und in Wechselwirkung hormonelle Regelkreise. Eine medikamentenabhängige Gewichtszunahme stellt einen Kofaktor der Dysregulation dar. Das Risiko einer Dekompensation mit Manifestation eines zuvor latenten PCOS ist erhöht bei einer zusätzlichen Belastung durch Hyperandrogenämie, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, wie sie bei Epilepsie und spezifischer AED-Therapie beobachtet wird. Die Frage, ob ein latentes PCOS ausgelöst oder *de novo* generiert wird, oder nur bestimmte Symptome auftreten, die auch beim PCOS vorkommen, ist trotz zahlreicher Studien nicht eindeutig zu beantworten. Auch die Manifestation einzelner Aspekte des PCOS stellt möglicherweise ein gesundheitliches Risiko für die Betroffene dar. Übergewicht, IR, verminderte Glukosetoleranz und T2DM und Dyslipidämie gelten als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD). Allerdings ist eine Einschränkung der Lebenserwartung für Frauen mit PCOS nicht belegt, obwohl die genannten Risikofaktoren bzw. ein Metabolisches Syndrom gehäuft auftreten [60]. Auch bei Epilepsie und ihrer medikamentösen Therapie fehlen Daten zur Bedeutung dieser Risikofaktoren für die langfristige Gesundheitsprognose. Bis zur Klärung scheint ein Vorgehen analog zu den Empfehlungen für die Behandlung des metabolischen Syndroms angezeigt zu sein.

Berichte zur besonderen Vulnerabilität auf VPA in der peripubertären Phase können mit der altersabhängigen Hyperinsulinämie in dieser Entwicklungsphase verbunden sein [129]. Da VPA Einfluss auf die Insulinserumkonzentration nimmt, ist ein Effekt mit klinischer Konsequenz am ehesten in einer Entwicklungsphase mit latenter Hyperinsulinämie zu erwarten. Bei einigen Adoleszenten ist eine konsekutive Hyperandrogenämie und ovarielle Funktionsstörung möglich.

### ■ Zusammenfassende Beurteilung und Kommentare zum Zusammenhang zwischen Epilepsie und PCOS

Das PCOS ist die häufigste Endokrinopathie der Frau mit zwar charakteristischer, aber sehr variabler Symptomatik. Definierende Merkmale des PCOS in verschiedener Kombination sind:

- Regeltempstörungen als Resultat einer ovulatorischen Dysfunktion mit Oligo- und Anovulation (AO)
- Hyperandrogenämie (HA) mit klinischen Symptomen (Hirsutismus, Alopezie, Akne) und/oder erhöhten Androgenserumkonzentrationen mit hauptsächlich ovarieller aber auch adrenaler Androgenproduktion
- Typische polyzystische Morphologie der Ovarien (PCO). Die Morphologie alleine ist nicht hinreichend zur Diagnose des PCOS.

Weitere typische klinische Manifestationen sind:

- Häufige Dysbalance der Gonadotropindynamik mit einer erhöhten LH-Konzentrationen durch Veränderung von Amplitude und Frequenz der LH-Pulse.
- Gehäuftes Auftreten von Symptomen, die auch beim Metabolischen Syndrom beobachtet werden, wie zentrale Fettverteilung, Übergewicht und Adipositas, Insulinresistenz und Glukoseintoleranz bis zum Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie.
- Hyperinsulinämie und gestörter Insulinstoffwechsel mit Dysfunktion pankreatischer  $\beta$ -Zellen, unterschiedlich ausgeprägter Gewebeermpfindlichkeit für Insulin und verminderter hepatischer Insulinclearance.

### Der Einfluss durch Epilepsie/Antiepileptika

Das PCOS ist auch für Frauen mit Epilepsie die häufigste ovarielle Funktionsstörung. Die aufgeführten Schlüsselmerkmale des PCOS können durch eine Epilepsie oder deren Therapie beeinflusst oder imitiert werden. Die Daten zum Einfluss oder Zusammenhang mit einer AED-Therapie und im Besonderen mit einer VPA-Therapie sind widersprüchlich. Verschiedene Aspekte sind bei der Interpretation zu beachten.

### Häufige Kategorien- und Terminologiefehler vorliegender Studien

Mögliche Kombinationen der Symptome und Einzelaspekte (HA, AO, PCO) des PCOS sind in den Richtlinien der endokrinologischen Gesellschaften definiert. In einigen der betrachteten Studien zum PCOS bei Epilepsie ist die Definition des PCOS aber willkürlich gefasst und die Darstellung der Ergebnisse so gruppiert, dass eine nachträgliche Ana-

lyse nach anerkannten Diagnosekriterien für das PCOS nicht mehr möglich ist. Beliebige gewählte Zusammenstellungen anstelle einer Auflistung der Einzelsymptome verhindern eine transparente Darstellung und Vergleichbarkeit der Diagnosen. Die finnische Arbeitsgruppe um Isojärvi verwendet z. B. mehrfach die unpräzise Kategorie „PCO und/oder Hyperandrogenämie“ (Tab. 2). Die Zahl der Patientinnen mit Hyperandrogenämie bleibt vage. Eine zusammengefasste Gruppe „PCOS und/oder Hyperandrogenämie“ hat kein klinisches Korrelat.

Die Definitionen endokriner Störungen wie z. B. irregulärer Zyklus oder Hyperandrogenämie sind aus den Studiendarstellungen nicht immer klar nachvollziehbar. Eine relative oder absolute Zunahme der Androgenwertkonzentration ist nicht gleichbedeutend mit einer Hyperandrogenämie. Fehlende Angaben zu verwendeten Einheiten und Normwerten erschweren die Einschätzung einer Androgenwerterhöhung.

### Strukturelle Schwächen vorliegender Studien

Es sind fast ausschließlich Querschnittstudien publiziert. Dieses Studiendesign ist nicht geeignet, um zeitliche oder kausale Zusammenhänge zwischen Epilepsie, endokriner Symptomatik und AED zuverlässig zu beurteilen. Die Patientenzahlen (in der Mehrzahl < 100 Patientinnen insgesamt mit teilweise erheblichen Unterschieden in der Subgruppenstärke) sind zu gering, um valide Subgruppenanalysen durchzuführen. Bei den erwarteten Prävalenzen der endokrinen Funktionsstörungen erfordern statistische Vergleiche zwischen Therapiegruppen mit verschiedenen AED eine Subgruppenstärke von 88–160 Patientinnen, um Signifikanzen mit  $\alpha$  0,05 und einer Power von 0,80 demonstrieren zu können [130].

Die Prävalenz der Kardinalsymptome des PCOS scheint bei Epilepsie erhöht (Tab. 2).

### Regeltempstörungen

Störungen des Menstruationszyklus werden bei 9,5–56,5 % der Frauen mit Epilepsie angegeben. Am häufigsten treten sie bei VPA oder Polytherapie, sowie bei Frauen ohne Therapie auf.

### Hyperandrogenämie

Für Frauen mit Epilepsie wird eine erhöhte Prävalenz der Hyperandrogenämie angenommen (4,5–25 %). Erhöhte Androgenwerte werden häufig im Zusammenhang mit der ovariellen Funktion bei Frauen mit Epilepsie erwähnt. Eine präzise Darstellung der gemessenen Androgenwerte sowie der zugrundeliegenden Normwerte ist allerdings selten. Die Überprüfbarkeit der Aussagen ist daher eingeschränkt. Gehäuft werden statistisch signifikante Androgenwert-erhöhungen oder statistisch signifikante relative Unterschiede zwischen den nach AED gebildeten Subgruppen berichtet. Die klinische Bedeutung ist jedoch bei Bewegungen der Androgen-Serumkonzentrationen innerhalb des Normbereiches nicht *per se* plausibel.

### Morphologisch polyzystische Ovarien

Die Prävalenz des PCO beträgt 6–50 %, unter VPA bis 62,2 %. Die Definition des PCO ist häufig variabel oder gar nicht beschrieben. Ebenso sind die Untersuchungsmethoden variabel und beinhalten abdominelle Sonographie, vaginale Sonographie und MRT-Untersuchungen.

Die Prävalenzangaben zum PCOS bei Frauen mit Epilepsie reichen von 2,8–26 %, unter VPA-Therapie sogar bis 48,6 %. Die Befundbasis für die Diagnose ist nicht immer transparent oder plausibel. Definitionen und Untersuchungsbedingungen sind so inhomogen, dass die niedrigen Fallzahlen der Einzelstudien nicht sinnvoll in eine Meta-Analyse zusammengefasst werden können. Die Diagnose eines PCOS ist nach allen Konsensusempfehlungen in einer Konstellation mit extern zugeführten Androgenen oder mit einer durch Tumor oder Enzymdefekt erworbenen Hyperandrogenämie ausgeschlossen. Die Frage, ob sich bei Epilepsie oder bestimmter Medikation ein PCOS entwickelt, oder ob etwaige Veränderungen eher in Analogie zu den Ausschlusskriterien des PCOS zu sehen sind, scheint allerdings akademisch.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



## ■ Relevanz für die Praxis

Eine aufmerksame Kontrolle bei Frauen mit Epilepsie mit und ohne AED-Therapie im Hinblick auf Veränderungen endokrinologischer, metabolischer oder klinischer Aspekte, die auch beim PCOS auftreten, ist geboten. Gewichtszunahme, Dyslipidämie, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, Hyperandrogenämie und Hirsutismus, Regeltempostörungen sowie die Einschränkungen der Fertilität sind in dieser Situation wahrscheinlich gehäuft, und therapeutische Maßnahmen bei ihrem Auftreten indiziert.

Ob und welche AED diese metabolischen, endokrinen und klinischen Veränderungen bewirken, ist dagegen nicht klar zu beantworten. Die nicht durchdringend verstandene Ätiologie und Pathophysiologie des PCOS in Kombination mit den vagen Angaben zum Auftreten bestimmter Aspekte des Syndroms bei Epilepsie und ihrer Pharmakotherapie erschwert die Zuordnung von Ursache und Wirkung in diesem Kontext. Kategorische Aussagen zum Einsatz oder Ausschluss einzelner Medikamente erscheinen daher voreilig. Die vorangegangene Ausführung zeigt, dass mehrere der gebräuchlichen AED ein endokrines Störpotenzial haben. Nach Absetzen oder Umstellung der antiepileptischen Medikamente sind endokrinologische, metabolische und klinische Aspekte, die auch beim PCOS auftreten rückführbar [126]. Wenn eine endokrine Funktionsstörung erkannt wird, sollten die verordneten AED auf ihre Indikation und das endokrine Stör-

potenzial überprüft werden, insbesondere in Bezug auf eine induzierte Gewichtssteigerung. Der mögliche Vorteil eines Medikamentenwechsels muss gegen die erreichte Anfallskontrolle und das Nebenwirkungsspektrum der Alternativpräparate abgewogen werden. Die Anpassung einer AED-Therapie muss durch den Neurologen und nicht durch den Gynäkologen erfolgen.

Gynäkologischerseits ist eine endokrine Therapie der aufgetretenen Störungen zu erwägen. Maßnahmen wie Ernährungsumstellung und intensiver Ausdauersport sind risikolos. Zyklusunregelmäßigkeit und hyperandrogene Störungen können mit einem oralen Kontrazeptivum (OC) behandelt werden. Die Wirksamkeit eines OC wird durch enzyminduzierende AED (Abb. 2) reduziert. Insbesondere ist hier der mögliche Verlust der kontrazeptiven Sicherheit zu beachten. Eine Steigerung der OC-Dosis (z. B. die Verdoppelung der Tagesdosis eines monophasischen Präparats) ist, unter Beachtung des thrombotischen Risikos, möglich. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind bis zur gesicherten Suppression des Follikelwachstums und der zuverlässigen Ovulationskontrolle angezeigt. Eine solche Kontrolle kann über ein sonographisches Zyklusmonitoring und Progesteronbestimmungen in der zweiten Zyklushälfte erfolgen. Ein anfallauslösender Effekt durch neuroaktive Metaboliten der hormonellen Kontrazeptiva ist nicht beschrieben. Allerdings wird die Serumkonzentration einiger AED durch die Einnahme von Estrogenen reduziert. Am deutlichsten ist dieser Effekt

bei der Einnahme von Lamotrigin (LTG) in Kombination mit Ethinylestradiol (EE) zu beobachten [131]. Eine Dosissteigerung von LTG um 30–80 % sollte bei gleichzeitiger Estrogenbehandlung mit dem behandelnden Neurologen geplant werden. Eine entsprechende Dosisreduktion ist nach Absetzen der Estrogenbehandlung indiziert. Die EE-induzierte Änderung der Serumkonzentration von LTG findet innerhalb einer Woche statt. Für Gestagene scheint dieser Effekt nicht zu bestehen.

Die Anwendung vom Metformin, die beim PCOS als „off-label“-Therapie verbreitet ist, könnte bei Frauen mit schlecht kontrollierter Epilepsie ein zusätzliches Risikopotenzial entfalten. Die Metformin-bedingte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese aggraviert eine mögliche anfallsinduzierte Gewebhypoxie mit resultierender Laktatazidose. Klinische Daten sind zu diesem theoretischen Risiko nicht publiziert. Eine wechselseitige Induktion von Metabolisierungseffekten zwischen AED und Metformin ist nicht zu erwarten. Sollte eine Metformintherapie gewählt werden, ist der mögliche fertilitätssteigernde Effekt als Folge der Zyklusregulation zu beachten.

Bei einer Kinderwunschbehandlung ist neben dem teratogenen Effekt der AED eine gesteigerte Estrogenserumkonzentration als Folge einer gezielten oder akzidentellen polyfollikulären Stimulation zu bedenken. Sie geht mit einem erhöhten Anfallsrisiko für die Patientin einher, da Estrogene prokonvulsive, neuroaktive Steroide sind.

## Literatur:

- Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for spontaneous abortion. *Epilepsia* 1997; 38: 824–9.
- Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998; 352: 1970–3.
- Artama M, Isojärvi JI. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1057–63.
- Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl) 3: 20–2. Review.
- Herzog AG, Coleman AE, et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 625–37.
- Klein P, van Passel-Clark LM, et al. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology* 2003; 60: 495–7.
- Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. Polycystic Ovary Syndrome. Blackwell Scientific Publications, Boston, 2003; 377–84.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
- Azziz R, Carmina E, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237–45.
- Knochenhauer ES, Key TJ, et al. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078–82.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4006–11.
- Farah L, Lazenby AJ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med* 1999; 44: 870–4.
- Azziz R, Woods KS, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
- Broekmans FJ, Knauff EA, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *Bjog* 2006; 113: 1210–7.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181–91.
- Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* 2003; 63: 1185–227.
- Rasgon NL, Altschuler LL, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 246–59.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–8.
- Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 371–94.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87–120.
- Balen A, Conway G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107–11.

22. Herzog AG, Seibel MM, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341–6.
23. Svalheim S, Tauboll E, et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure* 2003; 12: 529–33.
24. Murialdo G, Galimberti CA, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 52–8.
25. Morrell MJ, Giudice L, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704–11.
26. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 784–9.
27. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 36–42.
28. Polson DW, Adams J, et al. Polycystic ovaries – a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870–2.
29. Clayton RN, Ogden V, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 127–34.
30. Norman RJ, Hague W, et al. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1995; 10: 2258–61.
31. Carmina E, Wong L, et al. Endocrine abnormalities in ovulatory women with polycystic ovaries on ultrasound. *Hum Reprod* 1997; 12: 905–9.
32. Adams JM, Taylor AE, et al. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4343–50.
33. Barber TM, Wass JA, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 513–7.
34. Hassan MA, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfertility or subfertility. *Fertil Steril* 2003; 80: 966–75.
35. Betts T, Yarrow H, et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 323–9.
36. Mulders AG, ten Kate-Booi M, et al. Influence of oral contraceptive pills on phenotype expression in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 690–6.
37. Michelmores K, Ong K, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 439–46.
38. Franks S, Webber LJ, et al. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3396–402.
39. MacDougall MJ, Tan SL, et al. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 233–7.
40. Morrell MJ, Sarto GE, et al. Health issues for women with epilepsy: a descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 959–65.
41. Morales AJ, Laughlin GA, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854–64.
42. Gambineri A, Pelusi C, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883–96.
43. Yildiz BO, Azziz R. Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4<sup>th</sup> special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril* 2010; 94: 690–3.
44. Dunaif A, Graf M, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499–507.
45. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774–800.
46. Silfen ME, Denburg MR, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS). Comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4682–8.
47. Robinson S, Chan SP, et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 537–43.
48. Cupisti S, Kajaia N, et al. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 711–9.
49. Key TJ, Appleby PN, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1218–26.
50. Sowers JR, et al. Therapeutic lifestyle changes in the management of obesity. *Endocr Pract* 2003; 9 (Suppl 2): 97–8.
51. Taponen S, Martikainen H, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhoea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 141–7.
52. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17: 781–91.
53. Luef G, Abraham I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; 249: 835–41.
54. Bohler H Jr, Mokshagundam S, et al. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010; 94: 795–825.
55. Zaidstra BM, Seidell JC, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993; 306: 484–7.
56. Nelson SM, Fleming RF. The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. *Hum Reprod* 2007; 22: 912–5.
57. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77: 1095–105.
58. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 231–41.
59. Pierpoint T, McKeigue PM, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581–6.
60. Wild S, Pierpoint T, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 101–5.
61. Yildiz BO, Bolour S, et al. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 51–64.
62. Fauser BC, Pache TD, et al. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 811–7.
63. van Santbrink EJ, Hop WC, et al. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67: 452–8.
64. Laven JS, Imani B, et al. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755–67.
65. Taylor AE, McCourt B, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2248–56.
66. Erickson GF, Magoffin DA, et al. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985; 6: 371–99.
67. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617–23.
68. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997; 12 (Suppl 1): 53–62.
69. Bilo L, Meo R, et al. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55: 705–11.
70. Nappi C, Meo R, et al. Reduced fertility and neuroendocrine dysfunction in women with epilepsy. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8: 133–45.
71. Meo R, Bilo L, Nappi C, et al. Derangement of the hypothalamic GnRH pulse generator in women with epilepsy. *Seizure* 1993; 2: 241–52.
72. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1907–10.
73. Drislane FW, Coleman AE, et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 306–10.
74. Bauer J, Stoffel-Wagner B, et al. The impact of epilepsy surgery on sex hormones and the menstrual cycle in female patients. *Seizure* 2000; 9: 389–93.
75. Labrie F, Belanger A, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396–402.
76. Barbieri RL, Makris A, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984; 64 (3 Suppl): 73S–80S.
77. Gilling-Smith C, Willis DS, et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158–65.
78. Nelson VL, Qin KN, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925–33.
79. Vassiliadi DA, Barber TM, et al. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3558–66.
80. Franks S, Adams J, et al. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985; 12: 605–32.
81. Franks S, Stark J, et al. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 367–78.
82. Agarwal SK, Judd HL, et al. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3686–91.
83. Morrell MJ, Isojarvi J, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 54: 189–99.
84. Morrell MJ, Hayes FJ, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200–11.
85. Lofgren E, Mikkonen K, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 77–83.
86. Sahota P, Prabhakar S, et al. Seizure type, antiepileptic drugs, and reproductive endocrine dysfunction in Indian women with epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsia* 2008; 49: 2069–77.
87. Bilo L, Meo R, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 612–9.
88. Stephen LJ, Kwan P, et al. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002–6.
89. Hamed SA, Hamed EA, et al. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 12–22.
90. Bauer J, Jarre A, et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163–7.
91. Bilo L, Meo R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950–6.
92. Luef G, Abraham I, et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2001; 48: 91–102.
93. Stephen LJ, Sills GJ, et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75: 12–9.
94. Joffe H, Hayes FJ. Menstrual cycle dysfunction associated with neurologic and psychiatric disorders: their treatment in adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 219–29.
95. Vainionpää LK, Rattya J, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444–50.

96. de Vries L, Karasik A, et al. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 470–7.
97. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–72.
98. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S3–8.
99. Lossius MI, Tauboll E, et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy – a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007; 48: 1875–82.
100. Joffe H. Reproductive biology and psychotropic treatments in premenopausal women with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 9): 10–15.
101. Rasgon N. The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 322–34.
102. Ferin M, Morrell M, et al. Endocrine and metabolic responses to long-term monotherapy with the antiepileptic drug valproate in the normally cycling rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2908–15.
103. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799–808.
104. Flück CE, Yaworsky DC, Miller WL. Effects of anticonvulsants on human p450c17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase) and 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *Epilepsia* 2005; 46: 444–8.
105. Gustavsen MW, von Krogh K, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on steroidogenesis in a human in vitro cell model. *Acta Neurol Scand* 2009 (Suppl 189): 14–21.
106. Jacobsen NW, Halling-Sorensen B, et al. Inhibition of human aromatase complex (CYP19) by antiepileptic drugs. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 146–53.
107. Diamanti-Kandarakis E, Kouli K, et al. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1273–6.
108. Dunaif A, Segal KR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–66.
109. Vrblikova J, Cibula D, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2942–5.
110. Holte J, Bergh T, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586–93.
111. Ciampelli M, Fulghesu AM, et al. Heterogeneity in beta cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 1897–901.
112. Legro RS. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: treating a phenotype without a genotype. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 103–10.
113. Zhang LH, Rodriguez H, et al. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 10619–23.
114. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12: 3–13.
115. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 2006; 12: 324–32.
116. Roldan B, Escobar-Morreale HF, et al. Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diab Care* 2001; 24: 1297–9.
117. Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes* 1991; 40: 123–8.
118. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 470–6.
119. Lo JC, Feigenbaum SL, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1357–63.
120. Frazee E, Donner CC, et al. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 807–11.
121. Graf MJ, Richards CJ, et al. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 119–31.
122. Coviello AD, Legro RS, et al. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 492–7.
123. Luef G, Abraham I, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1274–8.
124. Pylvanen V, Knip M, et al. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43: 514–7.
125. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 2004; 63 (10 Suppl 4): S24–S29.
126. Isojarvi JI, Rattya J, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446–51.
127. Pylvanen V, Pakarinen A, et al. Characterization of insulin secretion in Valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1460–4.
128. Nikolaos T, Stylianos G, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004; 10: MT50–2.
129. Bloch CA, Clemons P, et al. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110: 481–7.
130. Herzog A, Schachter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42: 311–5.
131. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27: 941–65.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)