

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Polyzystisches Ovariensyndrom  
bei Patientinnen mit Epilepsie**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Freiherr von der Goltz

aus Lübeck

Gutachter:     1. Prof. Dr. med. B. Schmitz  
                  2. Prof. Dr. med. B. Tettenborn  
                  3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Werhahn

Datum der Promotion: 14.06.2009

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1. Hypothesen .....	5
1.2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit .....	6
1.3. PCOS und seine Definitionen: Historischer Überblick .....	7
1.4. Aktuelle Definitionen des PCOS .....	7
1.5. Epidemiologie PCOS/PCO .....	8
1.6. Ätiologie und Klinik des PCOS/PCO .....	9
1.7. PCOS/PCO bei Epilepsie-Patientinnen: Bisherige Studien .....	12
1.8. Relevanz der eigenen Arbeit .....	14
<b>2. Patientinnen, Methodik und Diagnosekriterien .....</b>	<b>15</b>
2.1. Allgemein .....	15
2.2. Studiendesign .....	15
2.3. Patientinnen .....	16
2.3.1. Einschlusskriterien .....	16
2.3.2. Ausschlusskriterien .....	16
2.4. Untersuchte Parameter .....	16
2.4.1. Nüchternblutentnahme .....	16
2.4.2. Ultraschalluntersuchung .....	17
2.4.2.1. Diagnosekriterien polyzystischer Ovarien .....	17
2.4.3. Klinische Untersuchung .....	18
2.4.4. Erfassung der Zyklusstörungen .....	19
2.5. Studienablauf .....	19
2.6. Diagnosekriterien für ein PCOS .....	21
2.7. Statistische Methoden .....	22
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
3.1. Stichprobenbeschreibung .....	23
3.2. Untersuchungen im Querschnitt .....	25
3.2.1. Prävalenz eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen .....	25
3.2.2. Subgruppenanalyse von Patientinnen mit vs. ohne PCO .....	26
3.2.3. Zusammenhang von Zyklusstörungen, BMI, HWR und Laborparametern .....	28
3.2.4. Gruppierung nach AED .....	29

3.2.5. Gruppierung nach der Epilepsieart .....	31
3.3. Follow-up-Untersuchungen .....	35
3.4. De-novo-Patientinnen .....	39
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1. Prävalenz des PCOS .....	42
4.2. Die Bedeutung des Ultraschallbefundes .....	43
4.3. Mögliche Zusammenhänge zwischen PCO/S und Epilepsie .....	47
4.3.1. Die zentrale Hypothese: die Rolle der Epilepsie .....	47
4.3.2. Die periphere Hypothese: die Rolle der Antiepileptika .....	48
4.4. Stärken und Schwächen der Studie .....	51
4.5. Konklusion .....	52
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>66</b>
Beschreibung der einzelnen Laborparameter .....	66
Danksagungen .....	67
Curriculum Vitae .....	68
Eidesstattliche Erklärung .....	70

## **1. Einleitung**

### **1.1. Hypothesen**

In den letzten Jahren ist das Antiepileptikum Valproinsäure (VPA) mit der Entstehung des Polyzystischen Ovariensyndroms (PCOS) bei Epilepsiepatientinnen in Verbindung gebracht worden. Die Diskussion wurde 1993 durch Studienergebnisse einer finnischen Arbeitsgruppe um Isojärvi angestoßen [Isojärvi et al., 1993]. Isojärvi machte in seiner Studie darauf aufmerksam, dass junge Epilepsiepatientinnen, die zur Behandlung einer Epilepsie das Antiepileptikum VPA einnahmen, bis zu 45% unter den Symptomen Zyklusstörungen und verschiedenen durch erhöhte Androgenspiegel bedingte Hauterscheinungen (z.B. Hirsutismus, Akne) litten. Die Symptome kamen damit signifikant häufiger vor als unter der Behandlung mit anderen Antiepileptika. Isojärvi schloß aus diesen und folgenden Studienergebnissen, dass Valproat zu einem Syndrom Polyzystischer Ovarien führt [Isojärvi et al., 1993, 1996, 1998]. Die Interpretation der Studienergebnisse und die hohe Prävalenz, die von anderen Autoren nie bestätigt wurde, hat in epileptologischen Fachkreisen zu kontroversen Diskursen geführt [Genton et al., 2001]. So wurde argumentiert, dass die stark schwankende Prävalenz des PCOS eher Ausdruck eines Definitionsartefaktes ist und nicht einem tatsächlichen Prävalenzunterschied des Syndroms entspricht [Duncan, 2001]. Im Jahre 2001 fanden sich die diskussionsführenden Epileptologen, Endokrinologen und Gynäkologen in Bonn zu einer Konsensuskonferenz ein, die Formulierung eines Minimalkonsensus scheiterte jedoch an den gegensätzlichen Positionen [Khatami, persönliche Mitteilung].

## **1.2. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung in einem unselektierten Patientengut der Epilepsie-sprechstunde der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Charité/Campus Virchow-Klinikum sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Wie hoch ist die Häufigkeit des PCOS?
- 2) Lässt sich eine Assoziation zwischen PCOS, der antikonvulsiven Medikation und/oder der Epilepsieart nachweisen?
- 3) Wie stabil sind die Ultraschall-, Labor- und klinischen Befunde nach zwei, sechs und zwölf Monaten in einer zusätzlichen Longitudinaluntersuchung?

Ziel der Arbeit ist eine methodenkritische Auseinandersetzung verbunden mit der Frage, ob mit der Verwendung unterschiedlicher Definitionen des PCOS die hohen Prävalenzunterschiede in der Literatur erklärbar sein können. Deshalb wird die Prävalenz unter Berücksichtigung verschiedener, in der Literatur gebräuchlicher PCOS-Definitionen erhoben und interpretiert.

### **1.3. PCOS und seine Definitionen: Historischer Überblick**

Das PCOS wurde bis in die 80-iger Jahre nach den Erstbeschreibern als Stein-Leventhal-Syndrom bezeichnet. Stein und Leventhal erkannten bereits 1935 bei diesen Patientinnen einen Zusammenhang zwischen den Kardinalsymptomen dieses Syndroms, polyzystische Ovarien und Amenorrhoe, in Verbindung mit der hohen Inzidenz von Hirsutismus und Adipositas [Stein und Leventhal, 1935]. Stein und Leventhal kannten damals nicht die zugrunde liegenden hormonellen Veränderungen des Syndroms. Da Messungen von Hormonen erst in den siebziger Jahren möglich wurden, war bis in die sechziger Jahre hinein der Nachweis morphologischer Veränderungen der Ovarien für die Diagnose eines Stein-Leventhal-Syndroms notwendig. Die Entdeckung, dass Hormonveränderungen charakteristisch für ein Stein-Leventhal-Syndrom sind, führte dazu, dass nicht mehr die polyzystischen Ovarien, sondern bestimmte Hormonkonstellationen für die Diagnose entscheidend waren. In den späten Siebzigern eröffneten Verbesserungen in der Ultraschalltechnologie die Möglichkeit einer breit anwendbaren, nicht-invasiven Untersuchungsmethode der Ovarien. Die klinische und morphologische Heterogenität des Stein-Leventhal-Syndroms wurde zunehmend erkannt, weshalb man heute die Bezeichnung Polyzystisches Ovariensyndrom (PCOS) vorzieht. Einige Autoren verlassen auch diesen Begriff und beschreiben das PCOS als Funktionelle Ovarielle Hyperandrogenämie (FOHA), da mit dem Begriff *Polyzystisches Ovariensyndrom* die pathomorphologischen Veränderungen der Ovarien als eines von zahlreichen Symptomen eine zu führende Rolle erhalten hat. Für das heutige Verständnis des PCOS ist entscheidend, dass 1) der Nachweis polyzystischer Ovarien nicht mehr für die Diagnose eines PCOS gefordert wird und 2) der Nachweis polyzystischer Ovarien allein ohne klinische Begleitsymptome *nicht* mit einem PCOS gleichzusetzen ist.

### **1.4. Aktuelle Definitionen des PCOS**

In Europa, besonders in England, ist ein PCOS vorwiegend definiert als sonographischer Nachweis polyzystischer Ovarien in Verbindung mit einem oder mehreren spezifischen Zeichen endokriner Dysfunktion [Adams et al., 1985; Franks et al., 1989; Balen et al., 1995; Michelmore et al., 1999]. Dazu zählen Zyklusstörungen (Oligo- oder Amenorrhoe), klinische Zeichen eines Hyperandrogenismus (Hirsutismus oder Akne), laborchemische Veränderungen (Hyperandrogenämie, erhöhtes LH), aber auch metabolische Störungen wie Adipositas. Die

Kriterien wurden kürzlich in einer internationalen Konsensuskonferenz durch eine genauere Definition der Morphologie polyzystischer Ovarien und den prinzipiell verzichtbaren positiven Ultraschallbefund revidiert [Balen et al., 2003]. Nach der aktualisierten Definition müssen zwei von drei der folgenden Kriterien nach Ausschluss anderer Ursachen erfüllt sein: 1) Oligo- oder Anovulation, 2) Hyperandrogenismus (klinisch oder laborchemisch) und 3) der sonographische Nachweis polyzystischer Ovarien. Der positive Ultraschallbefund ist folglich für die Diagnosestellung eines PCOS nach der revidierten Definition noch enthalten, aber nicht mehr obligat.

Die am weitesten akzeptierte Definition des PCOS dagegen kommt ganz ohne den Ultraschallbefund aus und findet hauptsächlich in den USA Anwendung [Zawadski und Dunaif, 1992]. Der Verzicht auf den sonographischen Nachweis ist Ergebnis einer Konsensuskonferenz des „National Institute of Health“ (NIH) von 1990. Folgende Kriterien wurden für die Diagnose eines PCOS festgelegt: 1) Vorhandensein einer ovulatorischen Dysfunktion in Form von Oligo- oder Amenorrhoe, 2) klinische bzw. laborchemische Hinweise auf einen Hyperandrogenismus oder eine Hyperandrogenämie und 3) Ausschluss anderer Endokrinopathien wie z.B. ein Cushing-Syndrom oder eine Hyperprolaktinämie.

### **1.5. Epidemiologie PCOS/PCO**

Epidemiologische Studien in der Normalbevölkerung ergaben eine hohe Prävalenz polyzystischer Ovarien von 17-22% unter gesunden Frauen im gebärfähigen Alter [Polson et al., 1988; Clayton et al., 1992; Botsis et al., 1995; Cresswell et al., 1997; Farquhar et al., 1994]. Polson folgerte aus diesen Zahlen, dass es sich beim sonographischem Nachweis polyzystischer Ovarien nicht um einen pathologischen Befund handeln muss [Polson et al., 1988]. Die Arbeitsgruppe um Koivunen hat 189 freiwillige, gesunde Frauen zwischen 20 und 45 Jahren untersucht und fand altersabhängig deutliche Prävalenzunterschiede. In der Gruppe der 88 Frauen < oder = 35 Jahren fanden sich bei 19 (21,6%) polyzystische Ovarien, bei den 101 Frauen > oder = 36 Jahre dagegen nur bei 8 (7,8%) [Koivunen et al., 1999]. Höhere Prävalenzraten finden sich bei Kollektiven aus gynäkologischen oder endokrinologischen Spezialsprechstunden. Adams untersuchte eine Gruppe von 173 Frauen, die sich in seiner Klinik mit Zyklusstörungen oder Hirsutismus vorstellten und fand eine deutlich höhere Prävalenz polyzystischer Ovarien: 23% der Frauen mit Amenorrhoe, 87% der Frauen mit Oligomenorrhoe und 92% der Frauen mit Hirsutismus zeigten in der sonographischen Untersuchung polyzystische Ovarien [Adams et al.,

1986]. Bei 106 infertilen Patientinnen, die sich in gynäkologischer Behandlung zur hormonellen Vorbereitung auf eine In-Vitro-Fertilisation befanden, konnten die Untersucher bei 48% der Frauen polyzystische Ovarien nachweisen [Suikkari et al., 1995].

Die Prävalenz des PCOS hängt von der verwendeten Definition ab. Michelmore fand in einer Gruppe von 224 freiwilligen Studentinnen zwischen 18 und 25 Jahren bei 33% der Teilnehmerinnen polyzystische Ovarien in der Ultraschalluntersuchung und nach der oben beschriebenen, vorwiegend in England verwendeten Definition bei 26% der Frauen ein PCOS [Michelmore et al., 1999]. Knochenhauer untersuchte in einer Arbeit 277 unselektierte Mitarbeiterinnen der University of Alabama at Birmingham, USA prospektiv und fand bei 11 (4%) Frauen ein nach den restriktiveren NIH-Kriterien definiertes PCOS [Knochenhauer et al., 1998]. Asuncion und seine Kollegen verwendeten ebenfalls die NIH-Kriterien und diagnostizierten bei 10 von 145 (6,5%) kaukasischen Frauen ein PCOS [Asuncion et al., 2000]. Azziz et al. bestätigten diese Zahlen und fanden in einer unselektierten Stichprobe von 400 Frauen bei 6,6% ein PCOS nach der NIH-Definition [Azziz et al., 2004].

## **1.6. Ätiologie und Klinik des PCOS/PCO**

Das PCOS entsteht vermutlich multifaktoriell auf Basis einer genetischen Disposition und zusätzlichen, bisher unbekanntem externen Faktoren [Franks, 1995, 1998; Ehrmann, 2005]. Bis auf einige wenige spezifische Erkrankungen, wie z.B. dem atypischen adrenergen 21-Hydroxylase-Mangel bleibt die Ursache des PCOS unklar. Eine Erhöhung der ovariellen Androgene, gleich welcher Ätiologie, bildet vermutlich die gemeinsame Endstrecke für die Nichtausreifung der Follikel und der damit verbundenen Anovulation. Einige Endokrinopathien (z.B. Cushing-Syndrom, kongenitale adrenale Hyperplasie, Hyperprolaktinämie) können zur Phänokopie eines PCOS führen [Yen, 1980]. Heute existieren zwei unterschiedliche, eine zentrale und eine periphere Hypothese zur Ätiologie des PCOS [Rosenfield, 1997]. Zusätzlich schreibt man dem Insulin eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese und Unterhaltung eines PCOS zu [Dunaif, 1997]. In der Abb. 1 sind die Zusammenhänge illustriert.

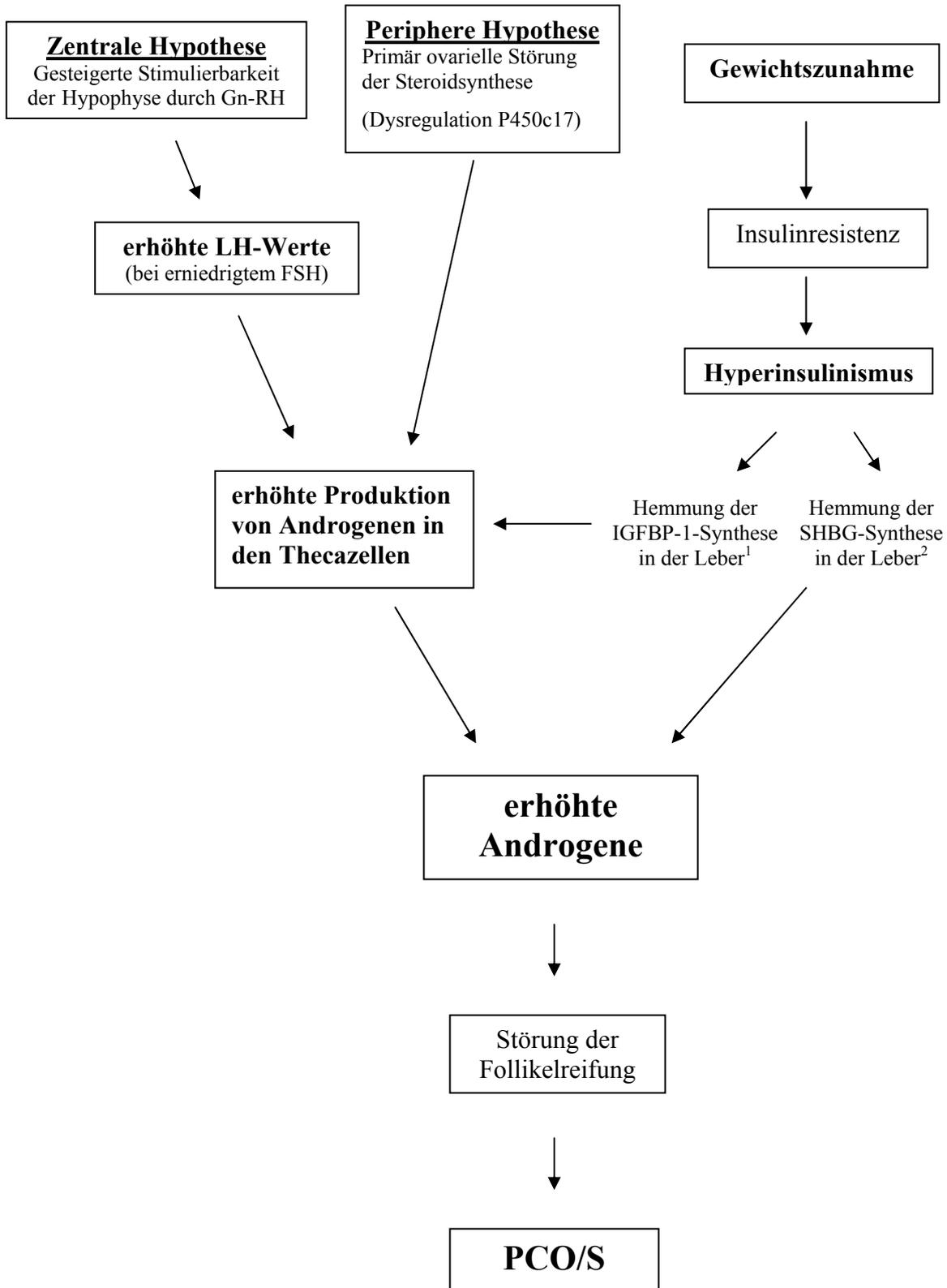


Abb. 1: Pathophysiologisches Modell der Entstehung eines PCOS

<sup>1</sup>gesteigerte Bioverfügbarkeit von freiem IGF-1, welches die ovarielle Androgensynthese stimuliert

<sup>2</sup>gesteigerte Bioverfügbarkeit von freiem Testosteron

Die zentrale Hypothese geht von einer hypothalamisch-hypophysären Funktionsstörung aus. Danach führt eine veränderte Pulsalitätsrate des Gonadotrophin-releasing-Hormons (Gn-RH) zur erhöhten Stimulierbarkeit der Hypophyse und damit zur Erhöhung von luteotropem Hormon (LH), das wiederum im Ovar die Produktion von Testosteron fördert [Rosenfield, 1997]. Bei der peripheren Hypothese nimmt man an, dass eine primär ovarielle Störung der Steroidsynthese zu einer Hyperandrogenämie führt, deren Rückkopplung zur Hypophyse zu einem Aufrechterhalten der ovariellen Synthesestörung beiträgt [Ehrmann, 1995]. Ausgangspunkt ist eine Down-Regulation bestimmter Schlüsselenzyme, die zu einer gesteigerten Synthese von Androgenen in den Thekazellen des Ovars führen. Die überschüssigen Androgene werden im Fettgewebe, unabhängig vom Menstruationszyklus, zu Östradiol umgewandelt. Der Anstieg der Östradiolkonzentration wiederum verursacht durch Rückkopplung eine relative LH-Erhöhung und eine Steigerung der Androgensynthese in den ovariellen Thekazellen. Der circulus viciosus wird durch ein so genanntes „LH-escape“-Phänomen unterhalten. Dabei handelt es sich um eine physiologische LH-Desensibilisierung bei erhöhter LH-Konzentration, die das gesunde Ovar vor Überstimulation schützt. Beim „LH-escape“-Phänomen verhindern zusätzliche Faktoren die LH-Desensibilisierung. Als wichtige Faktoren werden Insulin und der Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) diskutiert [Bergh et al., 1993]. Insulin und IGF-I stimulieren die thekale Androgenproduktion im Ovar und hemmen in der Leber die Bildung des Sex Hormone Binding Globulins (SHBG) und des Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBP), was die Bioverfügbarkeit von Androgenen und IGF-I und somit deren Wirksamkeit erhöht. Die Ursache der gestörten Insulinfunktion beim PCOS ist unklar, für eine primäre Dysfunktion des Insulinsystems spricht ein Defekt am Insulinrezeptor, der sich bei etwa 50% der PCOS-Patientinnen nachweisen lässt [Dunaif, 1997]. Das Risiko, eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Diabetes Mellitus Typ 2 zu entwickeln, ist bei Frauen mit einem PCOS gegenüber gesunden Frauen gleichen Alters deutlich erhöht [Legro et al., 1999]. PCOS-Patientinnen sind im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant häufig adipös. Das Muster der Fettverteilung, gemessen an der Waist-Hip-Ratio (Quotient aus Taillen- und Hüftumfang), unterscheidet den abdominalen (androiden) vom gluteofemorale Typ. Beim häufig mit dem PCOS assoziierten androiden Typ, ist das Risiko für Fettstoffwechsel- und Glukoseverwertungsstörungen deutlich höher als beim weiblichen Fettverteilungsmuster. Triglyceride, Glucose sowie Insulinresistenz sind bei diesen Patientinnen erhöht [Despres et al., 1990], wobei nicht geklärt ist, ob die Adipositas Ursache oder Folge der Insulinresistenz ist. Da aber auch schlanke PCOS-Patientinnen eine Insulinresistenz aufweisen, vermutet man einen primären und nicht adipositasinduzierten Hyperinsulinismus [Legro et al., 1999]. Das PCOS ist also nicht allein als

eine Erkrankung des reproduktiven Systems zu verstehen, sondern sollte auch als frühe Manifestation metabolischer Störungen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko erkannt werden [Hopkinson et al., 1998; Carmina et al., 1999; Conway et al., 1992].

### **1.7. PCOS/PCO bei Epilepsie-Patientinnen: Bisherige Studien**

Eine erhöhte Prävalenz eines PCOS bei Epilepsiepatientinnen wird in diversen Studien in Abhängigkeit von der antikonvulsiven Medikation oder dem Epilepsiesyndrom diskutiert. Isojärvi hat in seiner Arbeit von 1993 auf den möglichen Zusammenhang zwischen antikonvulsiver Therapie mit VPA und der Genese eines PCOS erstmals hingewiesen [Isojärvi et al., 1993]. Er untersuchte in einer Querschnittsstudie 273 Frauen, zwischen 18 und 45 Jahre, mit verschiedenen Arten von Epilepsien. Bei 45% (13/29) der Frauen mit VPA in Monotherapie, fanden sich Menstruationsstörungen in Form von Amenorrhoe, Oligomenorrhoe oder ansonsten irregulären Zyklen. Dieser Befund fand sich dagegen nur bei 19% (23/120) der mit Carbamazepin (CBZ) behandelten Frauen und nur bei 16% der altersgematchten Kontrollen. Weiterhin fanden Isojärvi und seine Kollegen bei den mit VPA behandelten Patientinnen eine höhere Rate sonographisch nachgewiesener polyzystischer Ovarien (43%) und/oder eine Hyperandrogenämie (17%). Die Arbeit suggeriert ein hohes PCOS-Risiko unter der Behandlung mit VPA. Tatsächlich hat Isojärvi in dieser Arbeit nie von einem PCOS gesprochen, sondern lediglich von der hohen Prävalenz pathologischer Einzelbefunde und ihre Beziehung zueinander offen gelassen. Dabei muss beachtet werden, dass der Nachweis polyzystischer Ovarien oder einer Hyperandrogenämie ohne menstruelle Störungen nicht mit einem PCOS gleichzusetzen ist. In einer Folgestudie hat Isojärvi das Risikoprofil der Patientinnen charakterisiert [Isojärvi et al., 1996]. Nahezu alle Patientinnen waren adipös und hatten eine hyperinsulinerge Stoffwechsellage. In einer weiteren Studie Isojärvis führte der Wechsel von VPA zu Lamotrigin (LTG) zu einer Normalisierung des Menstruationszyklus bei einigen Patientinnen [Isojärvi et al., 1998]. In der jüngsten Untersuchung der Arbeitsgruppe um Isojärvi von 148 Epilepsiepatientinnen zeigte sich die insbesondere im frühen Lebensalter begonnene Medikation mit VPA als Prediktor für die Entwicklung eines Hyperandrogenismus, polyzystischer Ovarien und/oder eines PCOS [Lofgren et al., 2007]. In einer prospektiven Studie mit 25 Patientinnen und einem Beobachtungszeitraum von ein bis zwei Jahren konnten Prabhakar und Mitarbeiter ebenfalls Hinweise für eine Assoziation zwischen VPA und PCO/PCOS finden [Prabhakar et al., 2007].

In den meisten anderen Studien konnte eine Assoziation von VPA und PCO/PCOS bislang nicht bestätigt werden. Murialdo fand in ihrer Stichprobe in der VPA-Gruppe (20%) und CBZ-Gruppe (18%) keine Unterschiede hinsichtlich Menstruationsstörungen, und keine Patientin mit VPA hatte PCO [Murialdo et al., 1997]. In einer weiteren Arbeit mit 65 Epilepsiepatientinnen und 20 gesunden Kontrollen fand Murialdo ein durchschnittlich höheres Körpergewicht bei den Frauen der VPA-Gruppe, aber sonst keine signifikanten Unterschiede der klinischen oder laborchemischen Parameter [Murialdo et al., 1998]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Gruppe um Stephen in ihrer Studie bei einem Vergleich von 40 mit VPA und 36 mit LTG in Monotherapie behandelten Patienten [Stephen et al., 2001]. Bauer hat 93 Patientinnen mit ausschließlich fokalen Epilepsien untersucht. Auch hier war die Häufigkeit eines PCOS mit 10% in der VPA- bzw. 11% in der CBZ-Gruppe nahezu gleich [Bauer et al., 2000]. Luef und seine Kollegen bestätigten kürzlich diese Ergebnisse [Luef et al., 2002a, 2002b]. Die Gruppe um de Vries verglich bei adoleszenten Epilepsiepatientinnen 45 mit VPA behandelte Patientinnen mit 43 Patientinnen vor Behandlungsbeginn und fand unter VPA signifikant höhere Testosteronserumspiegel, allerdings ohne Zeichen eines Hyperandrogenismus oder Einfluss auf die Ausbildung von Zyklusstörungen oder PCO/PCOS [de Vries et al., 2007].

Daneben existieren einige Studien, die sich mit möglichen Zusammenhängen zwischen Epilepsiesyndrom und der Entstehung eines PCOS beschäftigt haben. Mehrere Studien von Herzog legen diesbezüglich einen kausalen Zusammenhang nahe [Herzog et al., 1984, 1986, 1993, 2001]. Als wesentliches Ergebnis beschreibt er die Abhängigkeit des PCOS von der Lateralisierung des epileptogenen Fokus (besonders links temporal) bei Patientinnen mit einer Temporallappenepilepsie (TLE). Eine mögliche Assoziation zur Epilepsieart zeigt auch die hohe Prävalenz anovulatorischer Zyklen in der TLE-Gruppe (n=17) im Vergleich zu 0% bei Patientinnen mit idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE) und 8,3% einer gesunden Kontrollgruppe [Cummings et al., 1995]. Die Gruppe um Bilo dagegen beschrieb eine erhöhte Prävalenz (15%) eines PCOS in einer Gruppe von 20 Patientinnen mit idiopathisch generalisierter Epilepsie ohne dabei jedoch andere Epilepsiearten zu berücksichtigen [Bilo et al., 1988].

## **1.8. Relevanz der eigenen Arbeit**

Die zur Verfügung stehenden Daten lassen derzeit keinen Schluss zu, ob bestimmte Antiepileptika oder Epilepsiesyndrome an der Genese eines PCOS beteiligt sind. Die Wirksamkeit bei der Behandlung (idiopathisch) generalisierter und fokaler symptomatischer bzw. kryptogener Epilepsien macht VPA weiterhin zu einem Antikonvulsivum der ersten Wahl. Andererseits ist das PCOS eine bei Epilepsiepatientinnen wenig beachtete klinisch relevante Endokrinopathie, deren Diagnose und Normalisierung ein vorrangiges Ziel sein muss. Eine kritische Betrachtung der bisher veröffentlichten Arbeiten zum kausalen Zusammenhang von VPA und PCOS ist daher unverzichtbar. Die vorliegende Arbeit untersucht in einer Querschnittsstudie die Häufigkeit eines PCOS unter der Berücksichtigung der verschiedenen Definitionen des Syndroms und der daraus resultierenden Prävalenzunterschiede.

## **2. Patientinnen, Methodik und Diagnosekriterien**

### **2.1. Allgemein**

Die Patientinnen rekrutierten sich aus der Epilepsiesprechstunde der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Charité/Campus Virchow-Klinikum (Leiterin: Prof. Dr. Schmitz). An der Patientenerhebung und Studiendurchführung waren, neben dem Autor, aus der neurologischen Klinik PD Dr. Khatami und Frau von Wehren an der Blutentnahme und der klinischen Untersuchung beteiligt. Die Hormonuntersuchungen wurden von Dr. Dr. Heinze im endokrinologischen Speziallabor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Leiter: Prof. Dr. Lichtenegger), die Ultraschalluntersuchungen von Dr. Brauer und PD Dr. Henrich der Klinik für Geburtsmedizin (Leiter: Prof. Dr. Lichtenegger) des Virchow-Klinikums durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Charité, Humboldt Universität zu Berlin durch das Votum vom 06.12.2000 genehmigt (Antrags-Nr. 184/2000).

### **2.2. Studiendesign**

Es wurden 54 bereits antiepileptisch behandelte Patientinnen in einer Querschnittsstudie untersucht, wovon 35 Patientinnen ein weiteres Mal nach zwei Monaten und davon 20 Patientinnen ein weiteres Mal nach sechs Monaten untersucht wurden.

Bei 7 der 54 Patientinnen fand schon eine Untersuchung **vor** der ersten AED-Einnahme statt, sowie drei weitere (einmal nach zwei, nach sechs, sowie nach zwölf Monaten) in Form einer zusätzlichen Longitudinalstudie.

## **2.3. Patientinnen**

### 2.3.1. Einschlusskriterien

1. Frauen mit einer Epilepsie, die nach den Kriterien der Internationalen Liga gegen Epilepsie klassifiziert ist [Commission on Classification, 1989].
2. Alter zwischen 18 und 45 Jahre.
3. Schriftliche Einverständniserklärung vor Aufnahme in die Studie.
4. De-novo- oder bereits behandelte Patientinnen, die im Zuge einer antiepileptischen Monotherapie VPA, LTG oder CBZ erhalten.

### 2.3.2. Ausschlusskriterien

1. Schwangere oder Frauen weniger als 6 Monate post partum.
2. Frauen, die gegenwärtig stillen.
3. Frauen in der Postmenopause.
4. Frauen mit einer gynäkologischen Operation in der Vorgeschichte, die Einfluss auf den Hormonhaushalt hat.
5. Frauen mit einer bekannten renalen oder hepatischen Dysfunktion.
6. Frauen, die in den letzten 30 Tagen eine Studienmedikation erhalten haben oder während der Studie an einer anderen Studie teilnehmen sollen.
7. Frauen mit einem gegenwärtigen Drogen- oder Alkoholabusus.
8. Frauen, bei denen eine nicht ausreichende Compliance bekannt ist.

## **2.4. Untersuchte Parameter**

### 2.4.1. Nüchternblutentnahme

Frühfollikulärer Hormonstatus (5. Zyklustag +/-1T: freies Testosteron, Androstendion, DHEAS, LH, FSH, SHBG, Estradiol, Prolactin), sowie metabolische Parameter (Glucose, Insulin, Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Fraktion, Triglyceride, HbA1c, IGF-I, Leptin, TSH, freies T4). Nähere Beschreibung der Parameter siehe Tabelle 10 im Anhang.

## 2.4.2. Ultraschalluntersuchung

Transvaginaler Ultraschall mit 6,5 MHz-Sonde die sich im Vergleich zur abdominalen Ultraschalluntersuchung als überlegene Methode erwiesen hat. Alle Untersuchungen wurden mit dem Sonographiegerät „Elegra“ der Firma Siemens durchgeführt.

### 2.4.2.1. Diagnosekriterien polyzystischer Ovarien

Mehr als 10 peripher gelegene Follikel mit einem Durchmesser von 2-10 mm bei gleichzeitig vergrößertem und (fakultativ) echointensem Ovarienstroma in einem oder beiden Ovarien [Adams et al., 1985]. Falls das Stroma nicht sicher zu beurteilen oder grenzwertig vergrößert war, wurde die Diagnose PCO dann gestellt, wenn das Volumen beider Ovarien jeweils größer als 10 ml war. Im Zweifelsfalle wurden immer polyzystische Ovarien angenommen, es sei denn, es ließen sich eindeutig Follikel unterschiedlicher Reifestadien mit dominierenden Follikeln und ohne die charakteristische periphere Anordnung erkennen. Als multizystisch wurden die Ovarien mit multiplen Follikeln ( $\geq 6$ ) ohne die für PCO typische periphere Anordnung und Ovarvergrößerung beschrieben.

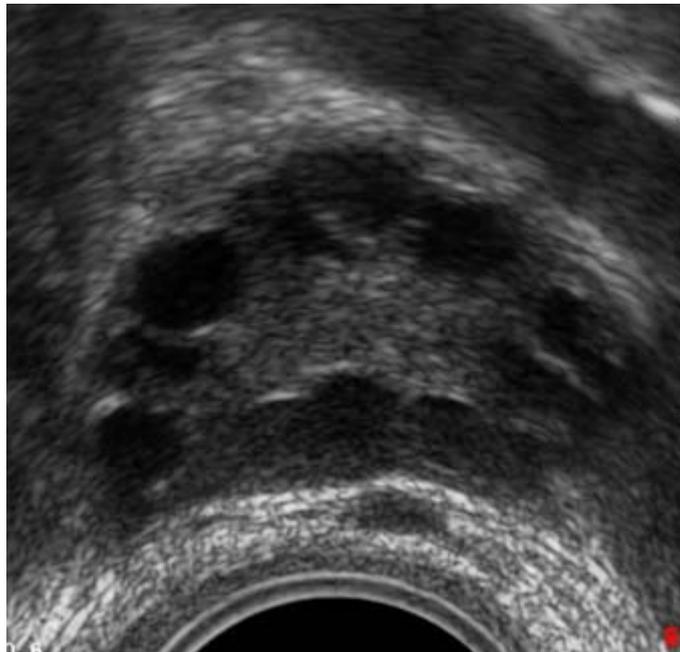


Abb. 2: Typisches Bild eines polyzystischen Ovars im Ultraschall

### 2.4.3. Klinische Untersuchung

#### Body Mass Index (BMI)

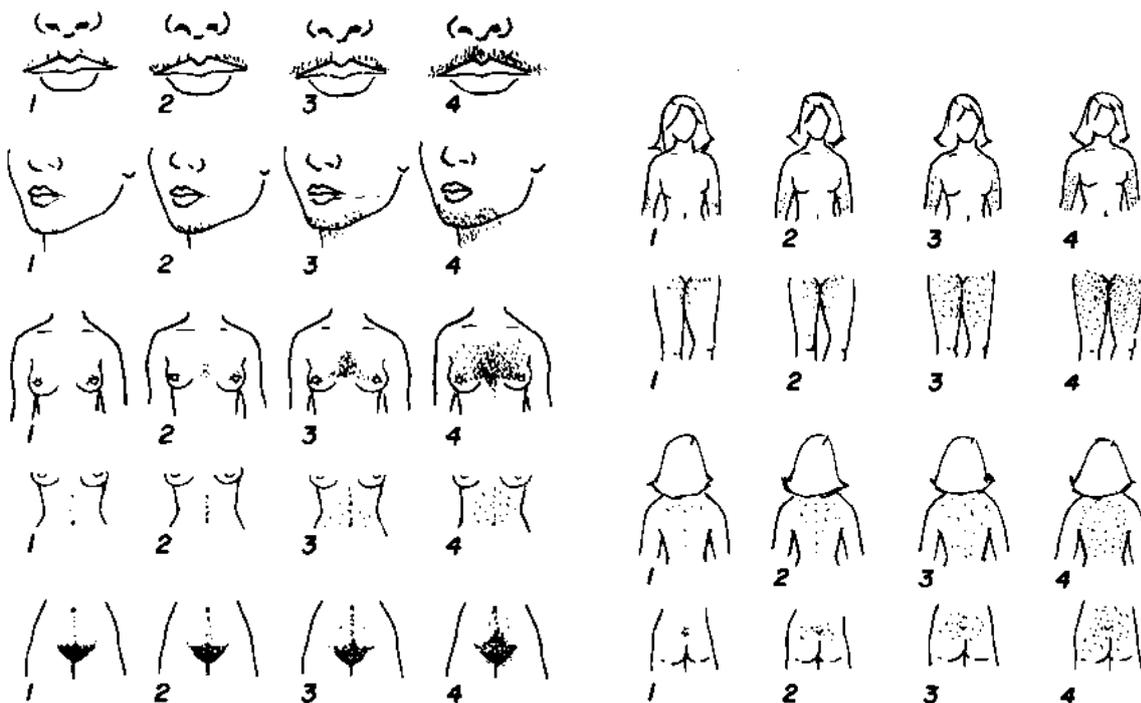
Errechnet als Quotient aus dem Körpergewicht in kg geteilt durch die Körpergröße in m<sup>2</sup>. Der Normbereich liegt zwischen 20 und 25. Bei einem Wert >25 spricht man von einer Adipositas.

#### Fettverteilung (Waist-Hip-Ratio)

Definiert als Quotient aus Taillen- und Hüftumfang. Bei einem Wert >0,8 spricht man vom androiden (männlichen) Typ, bei einem Wert <0,8 vom gynäkoiden (weiblichen) Typ.

#### Hirsutismus (Score nach Ferriman und Gallwey > 8 P)

Bezeichnet die verstärkte Behaarung der Frau entsprechend männlichem Behaarungsmuster, besonders betroffen sind Oberlippe, Kinn und Wangen (Damenbart), Oberschenkelinnenseiten und Brust (siehe Abb.3).



Hirsutismus, Einteilung anhand der Stärke des Haarwachstums an typischen Hautarealen nach Ferriman und Gallwey [Ferriman, Gallwey, 1961]. Die Stärkegrade der einzelnen Areale werden addiert, ab einem Score von 8 spricht man von Hirsutismus.

Abb. 3 aus Carol und Wilke 1991

### Akne (floride Effluoreszenzen an Gesicht und Schulter)

Erfasst als semiquantitative Beschreibung des Verteilungsmusters eventuell vorhandener akneförmiger Effloreszenzen.

### androgene Alopezie (Anamnese)

Bezeichnet Haarverlust an definierten Prädilektionsstellen (siehe Abb. 4), bedingt durch die androgene Wirkung an den Haarwurzeln.



Abb. 4 aus Göretz und Lauritzen 1992

#### 2.4.4. Erfassung der Zyklusstörungen

##### Schriftlich dokumentierter Zykluskalender:

- Eumenorrhoe: 25-31 Tage Zyklusdauer
- Polymenorrhoe: <25 Tage Zyklusdauer
- Oligomenorrhoe: >31 Tage Zyklusdauer
- Amenorrhoe: kein Zyklus
- Unregelmäßiger Zyklus: Zyklusdauer variiert um > 4 Tage von Zyklus zu Zyklus

## **2.5. Studienablauf**

Nach Aufklärung der Patientinnen über die Studie und schriftlichem Einverständnis wurden Menarche, bisheriger Zyklus, unerfüllter Kinderwunsch und gynäkologische Anamnese, sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie dokumentiert. Die Klassifikation der Epilepsie folgte den Kriterien der „International League Against Epilepsy Classification“ [Commission on Classification, 1989] mit der Einteilung in idiopathisch generalisierte, fokale oder andere Epilepsien.

Zum Untersuchungstag erschienen die Patientinnen in der frühfollikulären Phase um den 5. Zyklustag (+/-1Tag) um 8 Uhr morgens nüchtern zur Blutentnahme. Zur Bestimmung der Hormon- und Stoffwechselfparameter wurden den Patientinnen drei Serumröhrchen (jew. ca. 9ml), ein EDTA-Röhrchen (4ml) und ein Plasmaröhrchen (4ml) Blut entnommen. Die Analyse der Proben erfolgte im endokrinologischen Labor der Frauenklinik und im Labor der Klinischen Chemie des Virchow-Klinikums. Die anschließende klinische Untersuchung umfasste die standardisierte Erhebung von Hip-Waist-Ratio, Body-Mass-Index, Verteilungsmuster von Akne, Ausprägung der androgenen Alopezie, sowie Hirsutismus nach Ferriman (nähere Beschreibung der einzelnen Parameter siehe oben). Anschließend erfolgte die intravaginale Ultraschalluntersuchung. Diese Untersuchung wurde von zwei Mitarbeitern der gynäkologischen Abteilung des Virchow-Klinikums durchgeführt.

## 2.6. Diagnosekriterien für ein PCOS

Die Diagnose eines PCOS haben wir nach zwei unterschiedlichen, in der Literatur häufig verwendeten Definitionen gestellt und andere Ursachen einer ovulatorischen Dysfunktion oder eines Hyperandrogenismus (z.B. Hyperprolaktinämie, Hypothyreoidismus, Cushing-Syndrom) ausgeschlossen. Bei der dritten Definition haben wir uns an der Arbeit von Isojärvi und Kollegen von 1993 orientiert und alle Patientinnen als auffällig bewertet, die auch nur eines der unten aufgeführten Kriterien erfüllten.

**Definition 1** nach NIH-Kriterien entsprechend dem Beschluss der Konsensuskonferenz des „National Institute of Health“ (NIH) der USA von 1990 [Zawadski und Dunaif, 1992]:

Ovulatorische Dysfunktion (Oligo- oder Amenorrhoe) **und** klinischer Nachweis eines Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Akne, androgenisierende Alopezie) **und/oder** Hyperandrogenämie (Testosteron und/oder Androstendion erhöht).

**Definition 2** nach den in Europa favorisierten Kriterien mit Berücksichtigung des Ultraschallbefundes [Adams et al., 1985; Franks et al., 1989; Balen et al., 1995; Michelmore et al., 1999]:

Sonographischer Nachweis polyzystischer Ovarien **und** Vorhandensein mindestens einer der folgenden Kriterien: Ovulatorische Dysfunktion (Oligo- oder Amenorrhoe), **und/oder** klinischer Nachweis eines Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Akne, androgenisierende Alopezie) **und/oder** Adipositas (BMI>25) **und/oder** Hyperandrogenämie (nur Testosteron erhöht) **und/oder** LH bzw. LH/FSH erhöht.

**Definition 3** nach Isojärvi-Kriterien mit Bewertung pathologischer Einzelbefunde [Isojärvi et al., 1993]:

Ovulatorische Dysfunktion (Oligo- oder Amenorrhoe **oder** unregelm. Zyklus) **und/oder** sonographischer Nachweis polyzystischer Ovarien **und/oder** klinischer Nachweis eines Hyperandrogenismus **und/oder** Hyperandrogenämie (Testosteron und/oder Androstendion und/oder DHEA-S erhöht).

## 2.7. Statistische Methoden

Auf Grund der kleinen Fallzahl und schiefen Verteilung der Merkmale wurden je nach Skalierung entsprechende nicht-parametrische Tests gerechnet (Mann-Whitney *U*-Test, Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben). Als Signifikanzniveau gilt ein Alpha von  $<0,05$ . Die Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS 10.0 für Windows durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten wurde durch Frau Dipl.-Stat. Tania Schink vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, Humboldt Universität zu Berlin, mitbetreut.

### 3. Ergebnisse

Inhaltlich gliedert sich der Ergebnisteil in drei Abschnitte: Nach Beschreibung der Stichprobe werden im ersten Teil die Ergebnisse zur Prävalenz eines PCOS in Abhängigkeit von den Definitionskriterien und die Häufigkeit des Nachweises polyzystischer Ovarien im Ultraschall dargestellt. Anschließend werden der Zusammenhang von klinischen Befunden, Laborwerten und Ultraschallbefund sowie der Einfluss der antiepileptischen Medikation und der Epilepsieart auf die Diagnose eines PCOS bzw. auf den sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien untersucht. Die Daten für diesen ersten Teil wurden an 54 antiepileptisch behandelten Epilepsiepatientinnen in einer Querschnittsuntersuchung erhoben. Im zweiten Teil werden Follow-up Ergebnisse von 35 Patientinnen dargestellt, die sich nach zwei Monaten und 20 Patientinnen, die sich nach sechs Monaten untersuchen ließen. Im letzten Teil werden die longitudinalen Untersuchungen von sieben de-novo-Patientinnen beschrieben, die über einen Zeitraum von zwölf Monaten regelmäßig klinisch, sonographisch und hormonell untersucht wurden.

#### 3.1. Stichprobenbeschreibung

In der Studie wurden 54 antiepileptisch behandelte Patientinnen untersucht. Davon 7 als de-novo-Patientinnen bereits vor Beginn der antiepileptischen Medikation. Tabelle 1 zeigt die Verteilung der antiepileptischen Medikation und des Alters in dieser Stichprobe, sowie die durchschnittliche Dosierung und Behandlungsdauer.

Tabelle 1: Alter und antiepileptische Behandlung der Stichprobe (Mittelwert +/- SD (Minimum – Maximum))

<b>Anzahl gesamt</b>	<b>AED Anzahl</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Therapiedauer in Monaten</b>	<b>Dosierung in mg</b>
	<b>VPA n=31</b>	30 +/-9 (18-45)	47 +/-81 (2-336)	1035 +/-600 (300-3000)
<b>n = 54</b>	<b>CBZ n=15</b>	34 +/-5 (25-43)	24 +/-30 (2-108)	920 +/-593 (300-2400)
	<b>LTG n=8</b>	31 +/-7 (22-41)	13 +/-12 (2-36)	347 +/-124 (100-475)

Abkürzungen: AED=Antiepileptic Drug, VPA=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, LTG=Lamotrigin

In den drei AED-Gruppen war das mittlere Alter der Patientinnen statistisch nicht unterschiedlich (siehe Tabelle 1), wobei in der VPA-Gruppe mit einer Spanne von 18 bis 45 Jahren die größten Altersunterschiede sind. Ebenfalls in der VPA-Gruppe fand sich die durchschnittlich (47 Monate) und absolut (336 Monate) längste Therapiedauer, was sich durch die meist frühere Manifestation einer idiopathisch generalisierten Epilepsie und den entsprechend früheren Therapiebeginn mit Valproat als Antikonvulsivum der ersten Wahl erklärt. Von den 22 Frauen mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie wurden 20 (91%) antiepileptisch mit Valproat und 2 (9%) mit Lamotrigin behandelt. Dagegen war bei den 22 Patientinnen mit fokalen (VPA: n=8; CBZ: n=13 und LTG: n=4) und 7 Patientinnen mit anderen Epilepsien (VPA: n=3; CBZ: n=2 und LTG: n=2) die Verteilung der antikonvulsiven Medikation deutlich heterogener und auch die durchschnittliche (CBZ: 24 Monate; LTG: 13 Monate) und absolute Dauer (CBZ: 108 Monate; LTG: 36 Monate) kürzer, wobei zu beachten ist, dass LTG ein neueres Antiepileptikum ist.

Mit 46% (25/54) der Patientinnen hatten die meisten Patientinnen eine fokale Epilepsie (im Mittel seit 11 Jahren  $\pm$ 7,53 SD) gefolgt von den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) mit 41% (22/54) Patientinnen (14 Jahre  $\pm$ 8,65 SD) und anderen Epilepsien (6 Jahre) mit 13% (7/54) Patientinnen. An verschiedenen Anfallstypen fanden sich in der Anamnese bei 11% (6/54) der Patientinnen Absencen, bei 28% (15/54) Aufwach-Grand-Mal-Anfälle, bei 24% (13/54) sekundär generalisierte Anfälle, bei 28% (15/54) einfach fokale und bei 20% (11/54) komplex fokale Anfälle. Dabei hatten fünf Patientinnen mindestens einen Anfall oder mehr in der Woche und weitere fünf Patientinnen mindestens einen Anfall oder mehr im Monat. 20 Patientinnen hatten ein bis zehn Anfälle im Jahr und die restlichen Patientinnen seit über einem Jahr kein Anfallsereignis.

Im EEG zeigten sich bei 30% (16/54) der Patientinnen regionale Verlangsamungen (Herdstörungen; n=13 links lateralisiert, n=3 rechts lateralisiert) mit überwiegend temporalen Lokalisation (n=9 links lateralisiert, n=3 rechts lateralisiert). Jeweils zwei Patientinnen hatten links frontale und links parietooccipitale und fünf Patientinnen multifokale Herde. Für fünf der im EEG gesehenen Herdstörungen fand sich in der kernspintomographischen Untersuchung des Kopfes ein pathomorphologisches Korrelat.

An Begleiterkrankungen fanden sich bei zwei Patientinnen eine mit L-Thyroxin substituierte Hypothyreose, worunter beide eine euthyreote Stoffwechsellage zeigten. Eine der Patientinnen

fiel durch eine Adipositas per magna mit einem Body Mass Index  $>40$  auf. Diese Patientin mit idiopathisch generalisierter Epilepsie war mit VPA behandelt und berichtete auch vor der Therapie an erheblichem Übergewicht gelitten zu haben, ohne dass eine organische Ursache dafür vorliegen würde. In den klinischen und laborgestützten Untersuchungen fanden sich außer dem BMI keine weiteren pathologischen Parameter, wobei der Ultraschallbefund der Ovarien aufgrund der Adipositas allerdings nicht beurteilbar war. Ansonsten fanden sich außer der Epilepsie keine wesentlichen Vorerkrankungen in dem untersuchten Kollektiv.

An studienrelevanter Begleitmedikation nahmen fünf der Patientinnen orale Kontrazeptiva ein. In unseren Untersuchungen zeigte sich dadurch kein offenkundiger Einfluss auf die Verteilung pathologischer Befunde. So hatte eine Patientin auch unter Einnahme der Pille Zyklusstörungen und bei 4 dieser 5 Patientinnen fanden sich polyzystische Ovarien im Ultraschall. LH, FSH und der entsprechende Quotient war bei allen diesen Patientinnen im Normbereich.

### **3.2. Untersuchungen im Querschnitt**

Zunächst werden die Ergebnisse der 54 im Querschnitt untersuchten Patientinnen dargestellt.

#### **3.2.1. Prävalenz eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen**

Die Häufigkeit eines PCOS in der Stichprobe hing deutlich von den drei verwendeten Definitionen ab (siehe Abb. 5). Bei 63% (34/54) der Patientinnen fanden sich Einzelbefunde für ein PCOS und entsprachen damit Isojärvis Kriterien [Isojärvi et al., 1993]. Nach den für Europa vorgeschlagenen Definition [Adams et al., 1985; Franks et al., 1989; Balen et al., 1995; Michelmore et al., 1999] hatten 26% (14/54) ein PCOS. Die Prävalenz eines PCOS nach NIH-Kriterien [Zawadski und Dunaif, 1992] machte den geringsten Anteil mit 4% (2/54) aus.

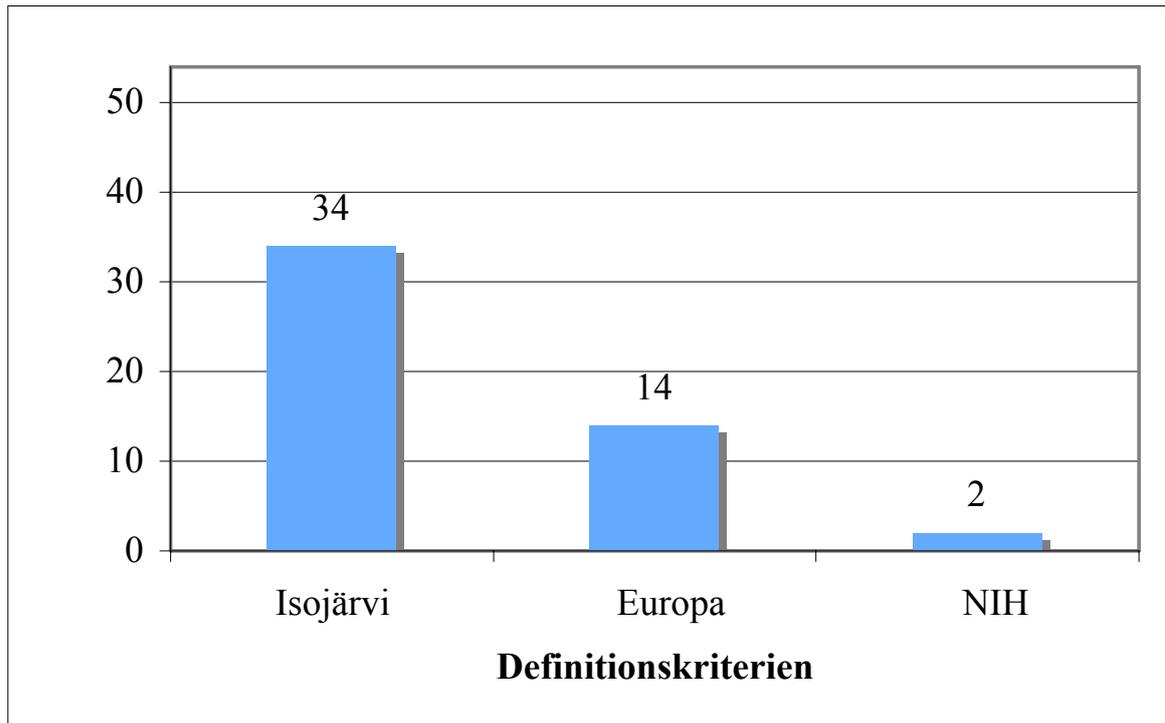


Abb. 5: Anzahl der Patientinnen mit einem PCOS entsprechend der verschiedenen Definitionen. **Isojärvi:** Bewertung pathologischer Einzelbefunde, **Europa:** nach den für Europa vorgeschlagenen Kriterien mit Berücksichtigung des Ultraschallbefundes, **NIH:** entsprechend dem Beschluss der Konsensuskonferenz des „National Institute of Health“ der USA von 1990

### 3.2.2. Subgruppenanalyse von Patientinnen mit vs. ohne PCO

Die vorliegenden Definitionen eines PCOS unterscheiden sich durch den Einschluss oder Ausschluss des Ultraschallbefundes. Dies wirft die Frage der Wertigkeit des (sonographisch) morphologischen Nachweises polyzystischer Ovarien für die Diagnose eines PCOS auf. Im Folgenden werden daher Patientinnen mit und ohne sonographischen Nachweis von PCO verglichen und deren klinische Befunde bzw. Laborparameter gegenübergestellt (Tabelle 2). Die Normbereiche der dargestellten Laborwerte befinden sich im Anhang.

Auffällig war die mit insgesamt 46% (23/54) hohe Prävalenz polyzystischer Ovarien im Ultraschallbefund. Als multizystisch beschriebene Ovarien fanden sich bei 9% (5/54) der Untersuchungen. Bei 7% (4/54) der Patientinnen lag ein nicht ausreichend beurteilbarer oder gar kein Ultraschallbefund vor.

Menstruationsstörungen lagen mit 35% (8/23) von den PCO-positiven Patientinnen in Form von Oligo- oder Amenorrhoe häufiger vor, als bei den PCO-negativen Patientinnen mit 7,4% (2/27) ( $p=0,05$ ; Chi-Square-Test). Bei einer Patientin mit Oligomenorrhoe war der sonographische

Befund nicht ausreichend beurteilbar. Beide Patientinnen mit einem PCOS nach NIH-Kriterien waren auch PCO-positiv. Ergänzend fand sich in der Gruppe der Patientinnen mit Oligo- oder Amenorrhoe mit 73% (8/11) der Nachweis polyzystischer Ovarien im Ultraschall häufiger als mit 36% (15/42) bei den Patientinnen mit einem regelmäßigen Zyklus ( $p=0,05$ ; Chi-Square-Test).

Bezüglich der weiteren klinischen Symptome eines Hyperandrogenismus, wie Hirsutismus (PCO-positiv 1/23 (4%), PCO-negativ 0/27), oder Akne (PCO-positiv 4/23 (17%), PCO-negativ 4/27 (15%)) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,27$  und  $p=0,81$ ; Chi-Square-Test). Auch für die möglichen pathophysiologischen Einflussfaktoren für die Entstehung eines PCOS wie BMI (Body Mass Index) und HWR (Hip Waist Ratio) und den Insulinspiegel fanden sich keine signifikanten Differenzen für die Medianwerte zwischen den Gruppen PCO-positiv vs. -negativ (23 vs. 22;  $p=0,85$ ; 0,76 vs. 0,74;  $p=0,44$ ; 6 mU/l vs. 7 mU/l;  $p=0,42$ ; Mann-Whitney-Test).

Der mögliche Zusammenhang zwischen dem sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien und den für die Diagnose eines PCOS entscheidenden Laborparametern wird in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Laborparameter der Patientinnen mit und ohne sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien

	PCO positiv n=23	PCO negativ n=27	Signifikanz
<b>fr. T.</b>	0,98 (0,8-1,6)/[0,15-4,3]	0,83 (0,51-1,3)/[0,1-3,1]	$p=0,09$
<b>A</b>	2,03 (1,64-3,01)/[0,82-4,69]	1,57 (1,12-2,19)/[0,57-4,18]	$p=0,02$
<b>DHEA-S</b>	1282 (935-2003)/[444-3854]	828 (587-1927)/[125-4084]	$p=0,39$
<b>LH</b>	6,4 (4,78-8,3)/[2,4-18,6]	5,1 (3,1-7,5)/[2,2-30,8]	$p=0,09$
<b>LH/FSH</b>	1,14 (0,66-1,94)/[0,32-5]	0,63 (0,47-0,85)/[0,25-2,91]	$p=0,001$

Abkürzungen: PCO=Polyzystische Ovarien, fr. T.=freies Testosteron (pg/ml), A=Androstendion (ng/ml), DHEA-S=Dehydroepiandrosteron-Sulfat (ng/ml), LH=Luteinisierungshormon (mU/ml), LH/FSH=Quotient Luteinisierungshormon und Follikel stimulierendes Hormon

Statistik: Median (1.u.3.Quartile)/[Minimum-Maximum], Mann-Whitney-Test

In der Patientinnengruppe mit einem positiven Ultraschallbefund waren der Median für die LH/FSH-Ratio ( $p=0,001$ ; Mann-Whitney-Test) und für Androstendion ( $p=0,02$ ; Mann-Whitney-Test) signifikant höher als in der Gruppe mit negativem Befund. Für Testosteron ( $p=0,09$ ; Mann-

Whitney-Test) und LH ( $p=0,10$ ; Mann-Whitney-Test) fanden sich tendenziell höhere Werte in der PCO-positiven Gruppe, allerdings ohne signifikante Unterschiede.

### **3.2.3. Zusammenhang von Zyklusstörungen, BMI, HWR und Laborparametern**

#### **Patientinnen mit Zyklusstörungen**

Kernpunkte jeder aktuellen Definition eines PCOS sind Menstruationsstörungen und/oder bestimmte Laborparameter in Form von erhöhten Androgenen, LH oder LH/FSH. Deshalb untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Zyklusstörungen und den für die Diagnose eines PCOS entscheidenden Laborparametern. Menstruationsstörungen in Form von Oligo- oder Amenorrhoe fanden sich bei insgesamt 20% (11/54) der Patientinnen. Testosteron war in der Gruppe der Patientinnen mit Menstruationsstörungen tendenziell höher als in der Gruppe ohne Menstruationsstörungen (wie im Folgenden angegeben mit dem Medianwert: 0,98 pg/ml vs. 0,83 pg/ml;  $p=0,07$ ; Mann-Whitney-Test). Ansonsten fanden sich zwischen den Gruppen mit vs. ohne Zyklusstörungen für Androstendion (1,76 ng/ml vs. 1,69 ng/ml;  $p=0,77$ ; Mann-Whitney-Test), DHEA-S (1569 ng/ml vs. 1028 ng/ml;  $p=0,43$ ; Mann-Whitney-Test), LH (6,8 mU/ml vs. 5,5 mU/ml;  $p=0,14$ ; Mann-Whitney-Test) und LH/FSH (0,69 vs. 0,72;  $p=0,81$ ; Mann-Whitney-Test) keine signifikanten Unterschiede.

#### **Patientinnen mit erhöhtem BMI oder erhöhter HWR**

Außerdem überprüften wir den Zusammenhang zwischen den diskutierten Risikofaktoren Körpergewicht und Fettverteilung und den Androgenen und weiteren möglichen pathophysiologischen Einflussfaktoren, wie z.B. dem Insulin. Es fanden sich bei den 42 Patientinnen mit einem  $BMI < 25$  im Gegensatz zu den 12 Patientinnen mit einem  $BMI > 25$  signifikant höhere Werte für Androstendion (1,96 ng/ml vs. 1,38 ng/ml;  $p=0,02$ ; Mann-Whitney-Test) und tendenziell höhere Werte für DHEA-S (1217 ng/ml vs. 624 ng/ml;  $p=0,07$ ; Mann-Whitney-Test). Für Testosteron (0,9 pg/ml vs. 0,97 pg/ml;  $p=0,59$ ; Mann-Whitney-Test), LH (5,9 mU/ml vs. 5,4 mU/ml;  $p=0,76$ ; Mann-Whitney-Test) und LH/FSH (0,84 vs. 0,62;  $p=0,10$ ; Mann-Whitney-Test) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich der Gruppen mit einer  $HWR > 0,8$  vs.  $HWR < 0,8$  fanden sich keine statistisch relevanten Unterschiede für Testosteron (0,93 pg/ml vs. 0,9 pg/ml;  $p=0,56$ ; Mann-Whitney-Test), Androstendion (1,74 ng/ml vs. 1,7 ng/ml;  $p=0,34$ ; Mann-Whitney-Test), DHEA-S (1006 ng/ml vs. 1088 ng/ml;  $p=0,26$ ; Mann-Whitney-Test), LH (5,4 mU/ml vs. 5,7 mU/ml;  $p=0,99$ ; Mann-Whitney-Test) und

LH/FSH (0,89 vs. 0,69;  $p=0,46$ ; Mann-Whitney-Test). Für das erhöhte Vorliegen von Oligo- oder Amenorrhoe bei den Patientinnen mit einem  $BMI>25$  (33% (4/12) gegenüber den Patientinnen mit einem  $BMI<25$  (20% (7/35) ließen sich ebenfalls keine signifikanten Hinweise zeigen ( $p=0,21$ ; Chi-Square-Test).

Signifikante Unterschiede fanden sich hingegen bei den Stoffwechselfparametern in Abhängigkeit von BMI und HWR. In der Gruppe der Patientinnen mit einem  $BMI>25$  fanden sich im Vergleich zu der Gruppe mit einem  $BMI<25$  signifikant höhere Werte für Insulin (10 mU/l vs. 6 mU/l;  $p=0,002$ ; Mann-Whitney-Test), Triglyceride (98 mg/dl vs. 65 mg/dl;  $p=0,03$ ; Mann-Whitney-Test), Cholesterin (205 mg/dl vs. 181 mg/dl;  $p=0,03$ ; Mann-Whitney-Test) und Leptin (22,15  $\mu\text{g/l}$  vs. 10,2  $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0,03$ ; Mann-Whitney-Test). Das Insulin war auch in der Gruppe mit einer  $HWR>0,8$  höher als in der Gruppe mit einer  $HWR<0,8$  ( $p=0,05$ ; Mann-Whitney-Test). Triglyceride (72 mg/dl vs. 67 mg/dl;  $p=0,22$ ; Mann-Whitney-Test), Cholesterin (207 mg/dl vs. 183 mg/dl;  $p=0,08$ ; Mann-Whitney-Test) und Leptin (13  $\mu\text{g/l}$  vs. 11,35  $\mu\text{g/l}$ ;  $p=0,38$ ; Mann-Whitney-Test) unterschieden sich zwischen diesen Gruppen nicht signifikant.

#### **3.2.4. Gruppierung nach AED**

Um einen möglichen Einfluss der antikonvulsiven Medikation auf die Entstehung eines PCOS zu überprüfen, untersuchten wir die Häufigkeit eines PCOS in den einzelnen AED-Gruppen. Wie zuvor ist die Prävalenz in Abhängigkeit von den Diagnosekriterien eines PCOS dargestellt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Häufigkeit des PCOS entsprechend der verschiedenen Definitionen nach AED-Gruppen

	VPA n=31	CBZ n=15	LTG n=8	gesamt n=54	Signifikanz
<b>Isojärvi</b>	17/31 (54,8%)	11/15 (73,3%)	6/8 (75%)	34/54 (63%)	p=0,36
<b>Europa</b>	10/31 (32,3%)	3/15 (20%)	1/8 (12,5%)	14/54 (25,9%)	p=0,46
<b>NIH</b>	2/31 (6,5%)	0	0	2/54 (3,7%)	p=0,46

Abkürzungen: VPA=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, LTG=Lamotrigin, Isojärvi: Bewertung pathologischer Einzelbefunde, Europa: nach den in Europa favorisierten Kriterien mit Berücksichtigung des Ultraschallbefundes, NIH: entsprechend dem Beschluss der Konsensuskonferenz des „National Institute of Health“ der USA von 1990  
Statistik: Chi-square-Test

Es fand sich kein signifikanter Prävalenzunterschied eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen zwischen den AED-Gruppen (Chi-square-Test).

Im einzelnen fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Häufigkeitsverteilung des Ultraschallbefundes (PCO-positiv bei VPA: 14/28; CBZ: 5/15; LTG: 4/7; p=0,43; Chi-square-Test) und klinischer Symptome eines PCOS wie Zyklusstörungen (VPA: 7/31; CBZ: 2/15; LTG: 2/8; p=0,72; Chi-square-Test) und Akne (VPA: 3/31; CBZ: 4/15; LTG: 1/8; p=0,31; Chi-square-Test) zwischen den AED-Gruppen. Hirsutismus fand sich nur bei einer Patientin unter VPA. Die Mediane für BMI (VPA: 23; CBZ: 24; LTG: 19) und die Fettverteilung (Hip Waist Ratio bei VPA: 0,75; CBZ: 0,78; LTG: 0,73) der 3 AED-Gruppen unterschieden sich signifikant (p=0,002 und p=0,02; Kruskal-Wallis-Test), wobei der Median für die jeweiligen Werte in der VPA- und der CBZ-Gruppe höher als in der LTG-Gruppe waren. Zwischen der VPA- und der CBZ-Gruppe, fanden sich für den Body Mass Index (VPA: 23; CBZ: 24) und die Hip Waist Ratio (VPA: 0,75; CBZ: 0,78) keine signifikanten Unterschiede (jew. p=0,95; Mann-Whitney-Test).

Insbesondere dem VPA wird von einigen Autoren eine die Androgenbiosynthese steigernde Wirkung zugeschrieben. Der mögliche Einfluss der antikonvulsiven Medikation auf die für die Diagnose eines PCOS entscheidenden Laborparameter wird in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung der Laborparameter nach AED-Gruppen

	VPA n=31	CBZ n=15	LTG n=8	Signifikanz
<b>fr. T.</b>	0,93 (0,6-1,2)/[0,1-4,3]	0,87 (0,51-1,3)/[0,13-2,3]	1,07 (0,75-1,45)/[0,25-1,6]	p=0,78
<b>A</b>	1,78 (1,55-2,6)/[0,57-4,69]	1,27 (0,93-2,39)/[0,58-4,18]	1,84 (1,36-2,25)/[1,24-3,38]	p=0,18
<b>DHEA-S</b>	1282 (577-2025)/[136-4084]	764 (520-1231)/[125-2801]	1481 (834-2122)/[601-2358]	p=0,16
<b>LH</b>	5,5 (3,2-8,33)/[2,2-18,8]	4,2 (3,1-6,4)/[2,4-19,6]	6,5 (4,4-7,4)/[4,1-12,9]	p=0,41
<b>LH/FSH</b>	0,8 (0,6-1,78)/[0,31-3,91]	0,55 (0,44-0,72)/[0,25-3,74]	0,88 (0,68-1,3)/[0,63-1,45]	p=0,23
<b>SHBG</b>	51,3 (31,68-84,78)/[14,90-238]	62,65 (45,3-125)/[30,5-160,6]	51,6 (29,6-72,45)/[23,2-82,1]	P=0,20

Abkürzungen: VPA=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, LTG=Lamotrigin, fr. T.=freies Testosteron (pg/ml), A=Androstendion (ng/ml), DHEA-S=Dehydroepiandrosteron-Sulfat (ng/ml), LH=Luteinisierungshormon (mU/ml), LH/FSH=Quotient Luteinisierungshormon und Follikel stimulierendes Hormon, SHBG=Sex Hormone Binding Globulin (mmol/l)

Statistik: Median (1.u.3.Quartile)/[Minimum-Maximum], Kruskal-Wallis-Test

Für die Androgene, LH und LH/FSH zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Medikamentengruppen.

### 3.2.5. Gruppierung nach der Epilepsieart

Der Epilepsie selbst wird ein möglicher Einfluss auf die Entstehung eines PCOS zugesprochen, so dass wir die Prävalenzunterschiede in den einzelnen Epilepsiegruppen untersuchten, wie in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Prävalenz eines PCOS entsprechend der verschiedenen Diagnosekriterien nach Epilepsiegruppen

	<b>IGE n=22</b>	<b>fokal n=25</b>	<b>andere n=7</b>	<b>gesamt n=54</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Isojärvi</b>	13/22 (59,1%)	14/25 (56%)	7/7 (100%)	34/54 (63%)	p=0,19
<b>Europa</b>	6/19 (31,6%)	5/24 (20,8%)	3/7 (42,9%)	14/54 (25,9%)	p=0,46
<b>NIH</b>	2/22 (9,1%)	0	0	2/54 (3,7%)	p=0,39

Abkürzungen: IGE=idiopathisch generalisierte Epilepsie, Isojärvi: Bewertung pathologischer Einzelbefunde, Europa: nach den in Europa favorisierten Kriterien mit Berücksichtigung des Ultraschallbefundes, NIH: entsprechend dem Beschluss der Konsensuskonferenz des „National Institute of Health“ der USA von 1990  
Statistik: Chi-square-Test

Gruppiert nach der Art der Epilepsie fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung eines PCOS nach den verschiedenen Diagnosekriterien. Auffällig war, dass bei allen Patientinnen aus der Gruppe „anderer Epilepsien“ eine Befundkonstellation vorlag, die nach Isojärvikriterien ein PCOS suggeriert (mindestens ein pathologischer Einzelbefund eines PCOS). So zeigte sich bei 4/7 der Patientinnen ein positiver Ultraschallbefund. Bei drei dieser Patientinnen fanden sich zusätzlich Menstruationsstörungen, was nach europäischen Kriterien die Diagnose eines PCOS erfüllt. Eine Patientin zeigte pathologisch erhöhte Serumkonzentrationen aller Androgene (Testosteron 3,10 pg/ml; DHEA-S 4084 ng/ml; Androstendion 3,98 ng/ml; Normwerte siehe Anhang) ohne begleitende PCO oder klinische Auffälligkeiten wie Menstruationsstörungen. Bei einer der Patientinnen fand sich ein isolierter Befund für Akne und die letzte Patientin hatte einen unregelmäßigen Zyklus mit variierender Dauer (+/- 4d), was nur im Rahmen der Isojärvikriterien als pathologischer Befund gewertet wurde.

Die Häufigkeit polyzystischer Ovarien im Ultraschall (IGE: 10/22; fokal: 9/25; andere: 4/7; p=0,41; Chi-square-Test) und der klinischen Symptome eines PCOS wie Zyklusstörungen (IGE: 4/22; fokal: 4/25; andere: 3/7; p=0,28; Chi-square-Test) oder Akne (IGE: 1/22; fokal: 6/25; andere: 1/7; p=0,29; Chi-square-Test) waren für die jeweiligen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bei der einzelnen Patientin mit Hirsutismus liegt eine idiopathisch generalisierte Epilepsie vor.

Der mögliche Einfluss der Epilepsieart auf die für die Diagnose eines PCOS entscheidenden Laborparameter wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verteilung der Laborparameter nach Epilepsiegruppen

	<b>IGE n=22</b>	<b>fokal n=25</b>	<b>andere n=7</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>fr. T.</b>	1,03 (0,72-1,25)/[0,25-4,3]	0,83 (0,53-1,3)/[0,1-2,3]	0,8 (0,5-1,46)/[0,15-3,10]	p=0,36
<b>A</b>	1,76 (1,54-2,57)/[0,92-4,69]	1,65 (0,99-2,38)/[0,57-3,38]	1,73 (1,33-3,98)/[1,24-4,18]	p=0,37
<b>DHEA-S</b>	1412 (908-2064)/[533-3854]	843 (518-1406)/[125-2801]	828 (601-2003)/[444-4084]	p=0,08
<b>LH</b>	6,55 (3,28-8,33)/[2,2-30,8]	5,5 (3,8-7,65)/[3,0-19,6]	3,5 (2,4-4,5)/[2,4-5,1]	p=0,02
<b>LH/FSH</b>	0,75 (0,6-1,94)/[0,31-3,91]	0,67 (0,55-1,25)/[0,25-5]	0,64 (0,33-0,95)/[0,32-1,08]	p=0,26
<b>SHBG</b>	45,10 (26,25-82,55)/[14,90-238]	55,45 (42,68-87,38)/[18,6-160,6]	68,2 (47,2-105,3)/[20,2-122]	p=0,16

Abkürzungen: IGE=idiopathisch generalisierte Epilepsie, fr. T.=freies Testosteron (pg/ml), A=Androstendion (ng/ml), DHEA-S=Dehydroepiandrosteron-Sulfat (ng/ml), LH=Luteinisierungshormon (mU/ml), LH/FSH=Quotient Luteinisierungshormon und Follikel stimulierendes Hormon, SHBG=Sex Hormone Binding Globulin (mmol/l)  
Statistik: Median (1.u.3.Quartile)/[Minimum-Maximum], Kruskal-Wallis-Test

Die LH-Werte unterschieden sich zwischen den Epilepsiegruppen signifikant (p=0,02; Kruskal-Wallis-Test) und waren in den Gruppen mit den idiopathisch generalisierten und den fokalen Epilepsien höher als in der Gruppe mit den anderen Epilepsien. Für die anderen Laborparameter sowie die Medianwerte von BMI (IGE: 24; fokal: 22; andere: 20; p=0,07; Kruskal-Wallis-Test) und HWR (IGE: 0,75; fokal: 0,77; andere: 0,76; p=0,64 Kruskal-Wallis-Test) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Epilepsiegruppen.

Bei fokalen Epilepsien sehen einige Autoren einen möglichen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit eines PCOS (oder einzelnen Symptomen des Syndroms) und der Lateralisation des epileptischen Fokus. In unseren Untersuchungen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein oder der Lateralität von Foki und dem Nachweis von Zyklusstörungen, polyzystischer Ovarien oder einem polyzystischen Ovariensyndrom nach einer der drei Definitionen. So fanden sich bei 44% (7/16) der Patientinnen (n=4 links lateralisierte, n=3 rechts lateralisierte Herdstörung) mit einem Herdhinweis im EEG polyzystische Ovarien. Menstruationsstörungen zeigten sich bei 19% (3/16) der Patientinnen (n=2 links lateralisiert, n=1 rechts lateralisiert). Auch für die Prävalenz eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen ließ sich kein Zusammenhang zwischen vorhandenen Foki und deren Lateralität nachweisen: PCOS nach Isojärvi bei 50% (8/16) der Patientinnen mit Fokus (n=5 links lateralisiert, n=3 rechts lateralisiert), PCOS nach europäischen Kriterien bei 38% (6/16) der Patientinnen mit

Fokus (n=3 links lateralisiert, n=3 rechts lateralisiert) und von den beiden Patientinnen mit einem PCOS nach NIH-Kriterien hatte eine einen rechtsseitigen und die andere keinen Fokus.

### 3.3. Follow-up-Untersuchungen

35 Patientinnen ließen sich nach zwei Monaten, 20 Patientinnen nach zwei und sechs Monaten nachuntersuchen.

57% (20/35) der nachuntersuchten Patientinnen waren mit VPA, 29% (10/35) mit CBZ und 14% (5/35) mit LTG antiepileptisch behandelt. Von den 35 Patientinnen hatten 49% (17/35) eine fokale, 43% (15/35) eine primär generalisierte und 8% (9/35) eine der anderen Epilepsien.

Den Verlauf des sonographischen Nachweises polyzystischer Ovarien und der Diagnosestellung eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen in der Gesamtheit der nachuntersuchten Patientinnen zeigt die Abb. 6.

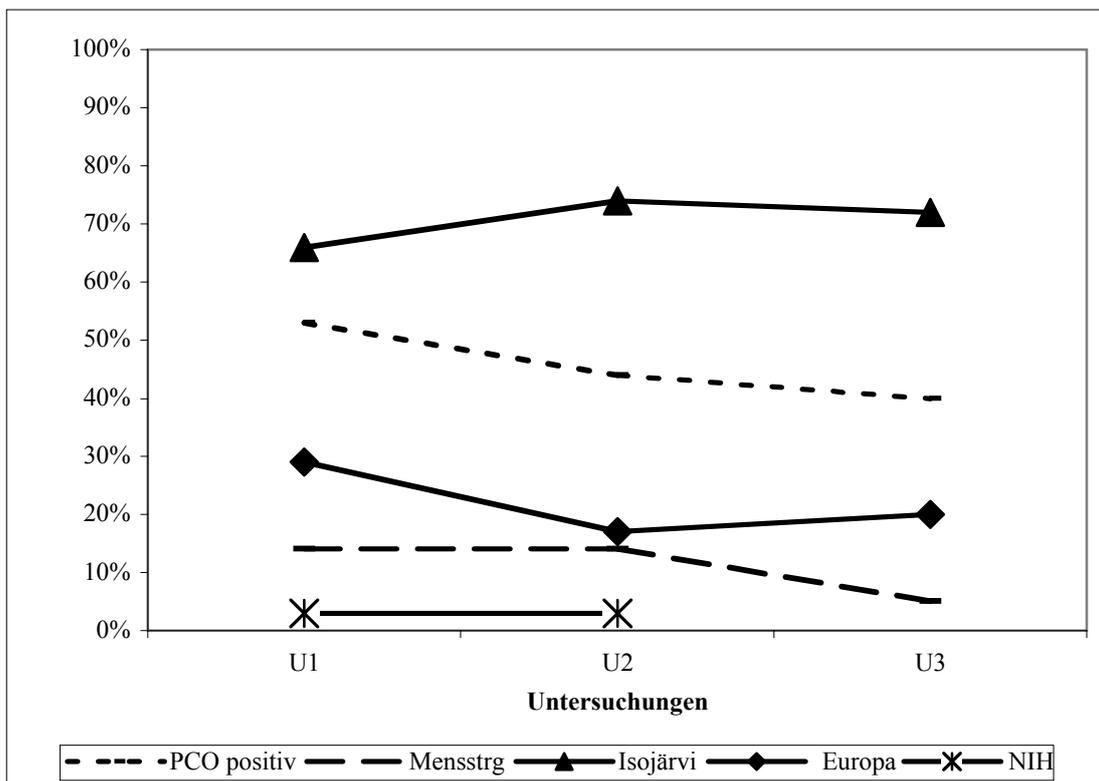


Abb. 6: Anteil der Patientinnen mit dem sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien und/oder Menstruationsstörungen und/oder einem PCOS entsprechend der verschiedenen Definitionen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (U1-U3) **Isojärvi**: Bewertung pathologischer Einzelbefunde, **Europa**: nach den für Europa vorgeschlagenen Kriterien mit Berücksichtigung des Ultraschallbefundes, **NIH**: entsprechend dem Beschluss der Konsensuskonferenz des „National Institute of Health“ der USA von 1990 zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten

Als Ausgangsbefunde fanden sich bei 66% (23/35) ein PCOS nach Isojärvi-, bei 29% (10/35) ein PCOS nach europäischen und bei einer Patientin (3%) ein PCOS nach NIH-Kriterien. Dabei hatten 14% (5/35) der Patientinnen Menstruationsstörungen (nach 2 Monaten ebenfalls 14% (5/35) und nach 6 Monaten 5% (1/21) und 51% (18/35) einen positiven Befund für PCO im Ultraschall (nach 2 Monaten 44% (14/32) und nach 6 Monaten 40% (8/21). Der Anteil der Patientinnen mit einem PCOS nach Isojärvi-Kriterien war nach 2 Monaten bei 74% (26/35) und nach 6 Monaten bei 72% (13/18). Ein PCOS nach europäischen Kriterien zeigten nach 2 Monaten 17% (6/35) und nach 6 Monaten 20% (4/20) der Patientinnen. Die Diagnose eines PCOS nach NIH-Kriterien wurde bei der betroffenen Patientin auch in der Folgeuntersuchung gestellt.

Bei den für die Diagnose eines PCOS entscheidenden Laborparametern sind die Mittelwerte im Verlauf in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verlauf der Laborparameter zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (U1-U3)

	<b>U1 n=35</b>	<b>U2 n=35</b>	<b>U3 n=20</b>
<b>fr. T.</b>	1,05 (+/-0,83)	1,02 (+/-0,6)	0,73 (+/-0,64)
<b>A</b>	1,82 (+/-0,82)	1,66 (+/-0,68)	1,85 (+/-1)
<b>DHEA-S</b>	1152 (+/-709)	1225 (+/-665)	1127 (+/-599)
<b>LH</b>	6,63 (+/-3,89)	5,65 (+/-3,14)	4,4 (+/-1,61)
<b>LH/FSH</b>	1,09 (+/-0,9)	1,06 (+/-0,94)	0,7 (+/-0,32)

Abkürzungen: U=Untersuchung, fr. T.=freies Testosteron (pg/ml), A=Androstendion (ng/ml), DHEA-S=Dehydroepiandrosteron-Sulfat (ng/ml), LH=Luteinisierungshormon (mU/ml), LH/FSH=Quotient Luteinisierungshormon und Follikel stimulierendes Hormon  
Statistik: Mittelwert (+/- Standardabweichung)

Die klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus blieben bei allen Patientinnen gegenüber dem Ausgangsbefund gleich. So fand sich bei den 5 Patientinnen mit Zyklusstörungen in Form von Oligo- oder Amenorrhoe (4 und 1) und den 3 Patientinnen mit Akne dieser Befund auch in den Verlaufsuntersuchungen. Bei der einzigen Patientin mit Hirsutismus (und einem PCOS nach NIH-Kriterien) in der Ausgangsuntersuchung bestätigte sich dieser Befund auch in der Folgeuntersuchung.

Anders verhielt es sich beim sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien: Bei 14% (5/35) veränderte sich der initial positive Ultraschallbefund. Bei diesen Patientinnen konnten initial nachgewiesene polyzystische Ovarien in den Folgeuntersuchungen nicht bestätigt werden. Bei keiner der 5 Patientinnen lagen in einer Untersuchung multizystische Ovarien vor.

Die antiepileptische Medikation, Epilepsieart, Ultraschall- und Laborbefunde der 5 Patientinnen mit variablem Ultraschallbefund im Verlauf werden in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Laborbefunde und auffällige klinische Merkmale der Pat. mit variablem Ultraschallbefund

	<b>Pat1</b>	<b>Pat2</b>	<b>Pat3</b>	<b>Pat4</b>	<b>Pat5</b>
<b>AED</b>	CBZ	CBZ	VPA	VPA	VPA
<b>Epilepsie</b>	fokal	fokal	fokal	fokal	IGE
<b>US 1</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>	<b>positiv</b>
<b>US 2</b>	<b>negativ</b>	<b>negativ</b>	<b>negativ</b>	<b>negativ</b>	<b>positiv</b>
<b>US 3</b>	<b>fehlt</b>	<b>negativ</b>	<b>negativ</b>	<b>positiv</b>	<b>negativ</b>
<b>Klinik 1</b>	<b>Oligomenorrhoe, BMI 36</b>	<b>Akne</b>	unauff.	<b>Akne</b>	unauff.
<b>Klinik 2</b>	<b>Oligomenorrhoe, BMI 38</b>	<b>Akne</b>	unauff.	<b>Akne</b>	unauff.
<b>Klinik 3</b>	fehlt	<b>Akne</b>	unauff.	<b>Akne</b>	unauff.
<b>fr. T. 1</b>	0,98	1,68	0,48	0,6	<b>4,3</b>
<b>fr. T. 2</b>	2,1	1,14	0,31	1,2	0,83
<b>fr. T. 3</b>	fehlt	0,24	0,24	0,6	0,63
<b>A 1</b>	0,82	3,21	3,23	1,64	2,61
<b>A 2</b>	1,89	1,93	1,88	fehlt	2,17
<b>A 3</b>	fehlt	1,72	1,18	fehlt	1,54
<b>DHEA-S 1</b>	502	515	541	1432	2025
<b>DHEA-S 2</b>	1163	819	609	1370	2380
<b>DHEA-S 3</b>	fehlt	627	617	1319	1970
<b>LH 1</b>	5,3	6,4	4,8	5,5	8,2
<b>LH 2</b>	4,1	4,8	4,7	5,2	9,6
<b>LH 3</b>	fehlt	4,1	4,3	4,1	5,8
<b>LH/FSH 1</b>	0,58	0,72	0,5	0,65	1,74
<b>LH/FSH 2</b>	0,41	0,65	0,58	0,66	1,71
<b>LH/FSH 3</b>	fehlt	0,64	0,48	0,4	0,92

Abkürzungen: VPA=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, IGE=idiopathisch generalisierte Epilepsie, US=Ultraschalluntersuchung, fr. T.=freies Testosteron (pg/ml), A=Androstendion (ng/ml), DHEA-S=Dehydroepiandrosteron-Sulfat (ng/ml), LH=Luteinisierungshormon (mU/ml), LH/FSH=Quotient Luteinisierungshormon und Follikel stimulierendes Hormon

Bei den Patientinnen 1, 2 und 4 wurde aufgrund der positiven Ultraschallbefunde in Verbindung mit auffälligen klinischen Befunden initial die Diagnose eines PCOS nach EU-Kriterien (und Isojärvi-Kriterien) gestellt, welche dann bei den folgenden negativen Ultraschallbefunden wieder

revidiert werden musste. Bei Patientin 5 fand sich in der Erstuntersuchung durch den pathologisch erhöhten Testosteronwert ebenfalls ein PCOS nach den in Europa gebräuchlichen Kriterien ohne eine begleitende Zyklusstörung. Diese Diagnose musste durch den in der Folgeuntersuchung normalisierten Testosteronwert revidiert werden. In der dritten Untersuchung wurde dann auch der bis dahin positive Ultraschallbefund revidiert. Bei Patientin 4 änderte sich die Diagnose zudem zweimal. Es fiel auf, dass 80% (4/5, jew. zwei mit VPA oder CBZ behandelt) der Patientinnen mit inkonstanten Befunden eine fokale Epilepsie hatten, was bei der kleinen Fallzahl aber nicht als Hinweis für "fokale Epilepsie" als Risikofaktor für inkonstante Ultraschallbefunde im Vergleich mit der IGE-Gruppe ausreicht und statistisch ebenso als Zufall gewertet werden kann. Aus der Tabelle 8 lässt sich auch der Verlauf der weiteren Laborbefunde ersehen und dass insbesondere die klinischen Befunde (Zyklus, BMI, Hautveränderungen) bei den fünf Patientinnen konstant blieben.

### **3.4. De-novo-Patientinnen**

Aus unserem Patientinnenkollektiv sind sieben de-novo-Patientinnen bereits einmal vor und dreimal nach der ersten Antiepileptikagabe untersucht worden; nach zwei, nach sechs und nach zwölf Monaten. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Daten im Folgenden deskriptiv dargestellt. Eine Darstellung aller wesentlichen Parameter findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Laborbefunde und klinische Merkmale der de-novo-Pat.

<b>Pat1</b> <b>VPA</b> <b>IGE</b>	BMI1: 24	PCO1: nein	Zyk1: nein	T1:1	A1: 1,22	D1: 2193	LH1: 9,6	LH/FSH1: 0,54
	BMI2: 24	PCO2: fehlt	Zyk2: nein	T2:1,1	A2: 1,67	D2: 1529	LH2: 30,8	LH/FSH2: 2,91
	BMI3: 24	PCO3: nein	Zyk3: nein	T3:0,35	A3: 0,78	D3: 1741	LH3: 5,4	LH/FSH3: 3,44
	BMI4: 25	PCO4: nein	Zyk4: nein	T4:0,75	A4: 0,82	D4: 1837	LH4: 2,5	LH/FSH4: 0,4
<b>Pat2</b> <b>VPA</b> <b>IGE</b>	BMI1: 20	PCO1: fehlt	Zyk1: nein	T1:1,2	A1: 3,71	D1: 1483	LH1: 3,6	LH/FSH1: 0,55
	BMI2: 20	PCO2: nein	Zyk2: nein	T2:0,49	A2: 3,21	D2: 1693	LH2: fehlt	LH/FSH2: fehlt
	BMI3: 20	PCO3: ja	Zyk3: nein	T3:0,13	A3: 2,08	D3: 2343	LH3: 8,1	LH/FSH3: 2,03
	BMI4: 20	PCO4: ja	Zyk4: nein	T4:0,13	A4: 1,74	D4: 1540	LH4: 5,9	LH/FSH4: 0,97
<b>Pat3</b> <b>VPA</b> <b>fokal</b>	BMI1: 19	PCO1: nein	Zyk1: nein	T1:0,55	A1: 1,41	D1: 2403	LH1: 3,4	LH/FSH1: 0,48
	BMI2: 20	PCO2: nein	Zyk2: nein	T2:0,1	A2: 1,83	D2: 2387	LH2: fehlt	LH/FSH2: fehlt
	BMI3: 21	PCO3: nein	Zyk3: nein	T3:0,4	A3: 0,81	D3: 1969	LH3: 5,7	LH/FSH3: 1,09
	BMI4: 21	PCO4: nein	Zyk4: nein	T4:1,1	A4: 1,5	D4: 2464	LH4: 2,9	LH/FSH4: 0,88
<b>Pat4</b> <b>VPA</b> <b>IGE</b>	BMI1: 24	PCO1: nein	Zyk1: nein	T1:0,61	A1: 1,15	D1: 3034	LH1: 2,4	LH/FSH1: 0,39
	BMI2: 24	PCO2: nein	Zyk2: nein	T2:1,11	A2: 1,57	D2: 2769	LH2: 3,3	LH/FSH2: 0,62
	BMI3: 25	PCO3: nein	Zyk3: nein	T3:1,6	A3: 1,4	D3: 2749	LH3: 3,2	LH/FSH3: 0,39
	BMI4: 23	PCO4: nein	Zyk4: nein	T4:2,9	A4: 1,64	D4: 3497	LH4: 3,5	LH/FSH4: 0,44
<b>Pat5</b> <b>CBZ</b> <b>fokal</b>	BMI1: 19	PCO1: ja	Zyk1: nein	T1:1,6	A1: 2,8	D1: 1794	LH1: 5,6	LH/FSH1: 0,8
	BMI2: 20	PCO2: ja	Zyk2: nein	T2:2,3	A2: 1,96	D2: 1204	LH2: 8,6	LH/FSH2: 3,74
	BMI3: 20	PCO3: ja	Zyk3: nein	T3:2,6	A3: 3,1	D3: 1115	LH3: 2,7	LH/FSH3: 0,4
	BMI4: 22	PCO4: ja	Zyk4: nein	T4:2,99	A4: 3,03	D4: 1361	LH4: 5	LH/FSH4: 1
<b>Pat6</b> <b>CBZ</b> <b>fokal</b>	BMI1: 20	PCO1: nein	Zyk1: nein	T1:0,62	A1: 3,1	D1: 1550	LH1: 2,1	LH/FSH1: 0,95
	BMI2: 21	PCO2: nein	Zyk2: nein	T2:0,77	A2: 1,38	D2: 1231	LH2: 3	LH/FSH2: 0,25
	BMI3: 21	PCO3: nein	Zyk3: nein	T3:0,75	A3: 0,91	D3: 1032	LH3: 3,6	LH/FSH3: 1
	BMI4: 21	PCO4: nein	Zyk4: nein	T4:0,5	A4: 0,89	D4: 929	LH4: 1,6	LH/FSH4: 0,25
<b>Pat7</b> <b>LTG</b> <b>and.</b>	BMI1: 20	PCO1: ja	Zyk1: nein	T1:1,1	A1: 1,39	D1: 841	LH1: 8	LH/FSH1: 1,6
	BMI2: 20	PCO2: ja	Zyk2: nein	T2:0,8	A2: 1,24	D2: 601	LH2: 4,1	LH/FSH2: 1,08
	BMI3: 19	PCO3: ja	Zyk3: nein	T3:0,4	A3: 0,9	D3: 680	LH3: 3,6	LH/FSH3: 0,59
	BMI4: 19	PCO4: ja	Zyk4: nein	T4:0,28	A4: 0,94	D4: 615	LH4: 4,1	LH/FSH4: 0,7

Abkürzungen: VPA=Valproinsäure, CBZ=Carbamazepin, LTG=Lamotrigin, BMI=Body Mass Index, PCO=Polyzystische Ovarien, Zyk=Zyklusstörungen, T=Testosteron (pg/ml), A=Androstendion (ng/ml), D=Dehydroepiandrosteron-Sulfat (ng/ml), LH=Luteinisierungshormon (mU/ml), LH/FSH=Quotient Luteinisierungshormon und Follikel stimulierendes Hormon

Insgesamt hat keine der Patientinnen in dem beobachteten Zeitraum ein PCOS nach NIH- oder den in Europa verwendeten Kriterien entwickelt. Der BMI und die HWR blieben bei allen Patientinnen über den Beobachtungszeitraum konstant. Keine der Patientinnen entwickelte Zyklusstörungen. Bei einer mit VPA behandelten Patientin fanden sich bei der dritten und

vierten Untersuchung im Ultraschall neu aufgetretene polyzystische Ovarien ohne begleitende pathologische klinische oder Laborbefunde.

Bei den Testosteronwerten zeigten sich bei einer mit VPA (Nr. 4) und einer mit CBZ (Nr. 5) behandelten Patientin im Untersuchungszeitraum eine steigende Tendenz (s. Abb. 7). Die Werte befanden sich bei diesen Patientinnen bei der vierten Untersuchung mit 2,9 pg/ml und 2,99 pg/ml im oberen Referenzbereich. Keine der beiden Patientinnen entwickelte in diesem Zeitraum polyzystische Ovarien oder klinische Symptome eines PCOS.

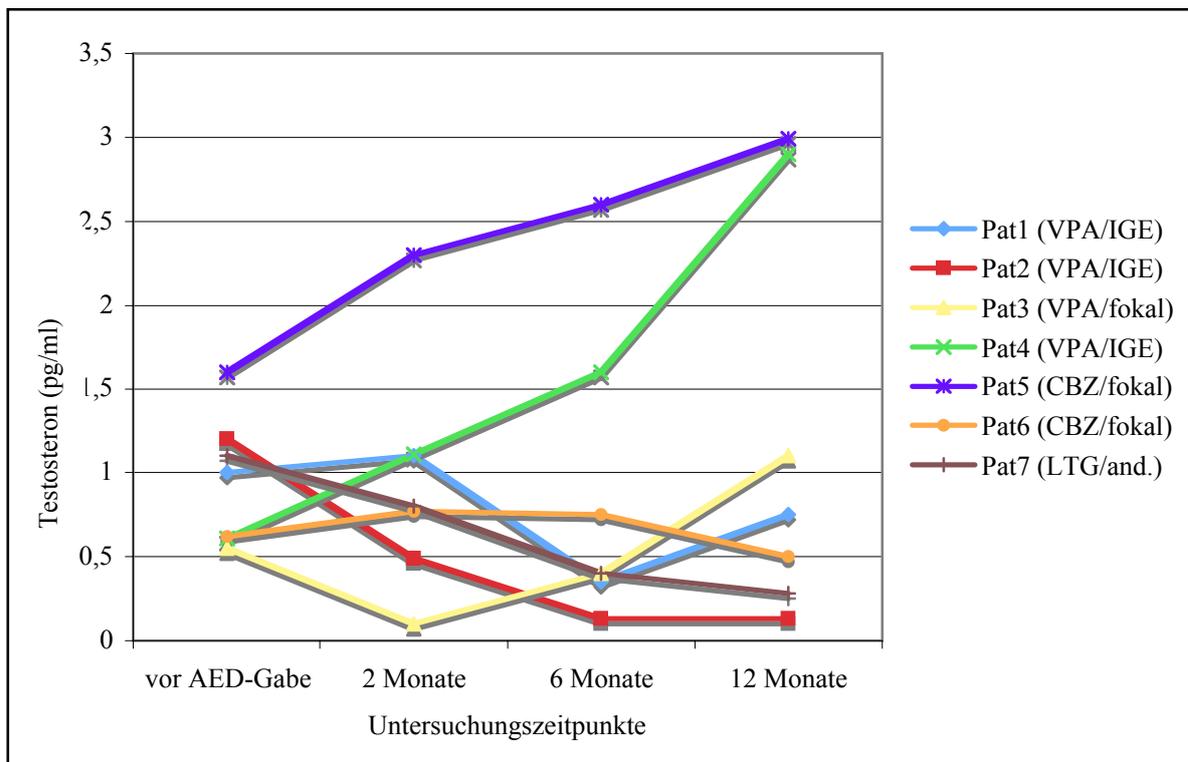


Abb. 7: Verlauf der Testosteronwerte über die 4 Untersuchungszeitpunkte in 12 Monaten

Für Androstendion fanden sich im Verlauf dagegen eher absteigende Werte. Besonders bei einer Patientin mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie, sank unter VPA der Ausgangswert von 3,71 ng/ml vor der ersten Antiepileptikagabe auf 1,74 ng/ml nach 12 Monaten. Einen ähnlichen Verlauf hatte eine mit CBZ behandelte Patientin mit einer fokalen Epilepsie, deren Serumkonzentration für Androstendion von 3,1 ng/ml auf 0,89 ng/ml sank.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Prävalenz des PCOS**

Die Prävalenz eines PCOS bei Patientinnen mit Epilepsie hängt stark von den verwendeten Definitionskriterien ab. In der vorliegenden Untersuchung konnten Prävalenzunterschiede von 4% bis 63% gezeigt werden.

Die höchsten Prävalenzzahlen ergaben sich nach Diagnosekriterien einer 1993 publizierten Studie [Isojärvi et al., 1993], die das Vorliegen von Zyklusstörungen und/oder dem sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien und/oder dem klinischen Nachweis eines Hyperandrogenismus und/oder einer Hyperandrogenämie bewertet. Mindestens einer dieser Befunde fand sich bei 63% (34/54) unserer Patientinnen.

Die niedrigsten Prävalenzzahlen zeigten sich nach den Diagnosekriterien der NIH-Konferenz von 1990 [Zawadski und Dunaif, 1992]. Der darin geforderte Nachweis einer ovulatorischen Dysfunktion in Form von Oligo- oder Amenorrhoe in Verbindung mit klinischen bzw. laborchemischen Hinweisen auf einen Hyperandrogenismus unter Ausschluss anderer Endokrinopathien fand sich bei 2 von 54 (3,7%) der Patientinnen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Prävalenzzahlen größerer Untersuchungen unter Anwendung der NIH-Kriterien. Knochenhauer fand bei 4% von 277 Frauen und Ascunio bei 6,5% von 154 Frauen ein PCOS nach NIH-Kriterien [Knochenhauer et al., 1998; Ascunio et al., 2000]. Azziz untersuchte 400 Frauen aus der Normalbevölkerung und bestätigte diese Zahlen. Er fand bei 6,6% ein PCOS unter Anwendung der NIH-Kriterien [Azziz et al., 2004].

Nach den in Europa gebräuchlichen Definitionskriterien lag bei einem Viertel unserer Patientinnen (25,9%; 14/54) ein PCOS vor. Diese Definitionskriterien verlangen den sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien in Verbindung mit mindestens einem der folgenden Befunde: Ovulatorische Dysfunktion (Oligo- oder Amenorrhoe), klinischer Nachweis eines Hyperandrogenismus, Adipositas, Hyperandrogenämie (nur Testosteron) oder erhöhtes LH bzw. erhöhte LH/FSH-Ratio. Auch hier entspricht unser Ergebnis den Prävalenzzahlen, die in Querschnittsstudien an großen Stichproben aus der Normalbevölkerung erhoben wurden, wie z.B. 26% bei Michelmore [Michelmore et al., 1999]. Bemerkenswert ist, dass auch Michelmore die Prävalenz eines PCOS in seinem Patientenkollektiv zusätzlich nach NIH-Kriterien analysierte und mit 4% eine unseren Daten vergleichbare niedrigere Prävalenz nachwies.

Die von uns gefundenen Prävalenzunterschiede sind beträchtlich und hängen in erster Linie vom Einschluss des Ultraschallbefundes ab. Nach wie vor besteht keine Einigkeit über die Diagnosekriterien für ein PCOS. Die Relevanz des sonographischen Nachweises polyzystischer Ovarien wird anhand unserer eigenen und der in der Literatur verfügbaren Daten im folgenden Abschnitt diskutiert.

#### **4.2. Die Bedeutung des Ultraschallbefundes (sonographischer Nachweis polyzystischer Ovarien)**

Die Prävalenzunterschiede, die sich durch die drei Definitionen ergeben, sind in erster Linie dadurch bestimmt, ob der Ultraschallbefund in die Definition eingeschlossen ist. Für die NIH-Kriterien ist der sonographische Nachweis polyzystischer Ovarien nicht wesentlich. In der Literatur werden dafür drei Gründe angegeben: 1) auch ein hoher Anteil gesunder Frauen hat polyzystische Ovarien [Polson et al., 1988], 2) gibt es bisher keine operationalisierten Ultraschallkriterien für polyzystische Ovarien [Kyei-Mensah et al., 1996] und 3) die Interrater Reliabilität der Ultraschalluntersuchung ist niedrig [Amer et al., 2002].

In der europäischen wie amerikanischen Allgemeinbevölkerung und bei Epilepsiepatientinnen werden polyzystische Ovarien bei etwa 20% der untersuchten Frauen diagnostiziert [Polson et al., 1988; Clayton et al., 1992; Botsis et al., 1995; Cresswell et al., 1997; Farquhar et al., 1994; Murialdo et al., 1997]. Dagegen war der sonographische Nachweis polyzystischer Ovarien in unseren Untersuchungen nach den Ultraschallkriterien von Adams [Adams et al., 1985] bei fast der Hälfte der Patientinnen (46%) auffallend hoch. Auf ähnlich hohe Prävalenzraten von 48%-57% kamen sonst nur Untersuchungen von Patientinnen, die sich wegen unerfülltem Kinderwunsch oder Zyklusstörungen in gynäkologischen oder endokrinologischen Spezialprechstunden vorstellten [Adams et al., 1986; Suikkari et al., 1995]. Einen unerfüllten Kinderwunsch aktuell oder in der Vergangenheit, gab keine unserer Patientinnen an.

Zwei Gründe könnten die hohe Prävalenz von PCO in unserem Kollektiv erklären:

1) Die schwierige Differenzierung zwischen poly- und multizystischen Ovarien [Kyei-Mensah et al., 1996]. Nicht nur die Follikelanzahl, sondern auch die charakteristische Anordnung, Größe

und Stromaechogenität sind hierbei entscheidend, wobei es sich bei den letzten Parametern um vorwiegend subjektive Einschätzungen des Untersuchers handelt. In den von uns verwendeten Definitionen spricht man von multizystischen Ovarien bei multiplen Follikeln ( $\geq 6$ ) ohne die für PCO typische periphere Lage, wogegen die Diagnose polyzystischer Ovarien mehr als 10 peripher gelegene Follikel mit einem Durchmesser von 2-10 mm mit ggf. ergänzend vergrößerten Ovarien ( $>10$  ml) und echointensem Ovarstroma verlangt [Adams et al., 1985]. Da polyzystische Ovarien als pathologisch und multizystische Ovarien als nicht pathologisch gewertet werden, ist die korrekte Unterscheidung von erheblicher Bedeutung. Der Befund multizystischer Ovarien wurde in unseren Untersuchungen vergleichsweise selten gestellt. In einzelnen Fällen mit schwieriger Beurteilbarkeit orientierten wir uns eher an der Position und Anzahl der Follikel als an Stromaechogenität und Ovargesamt volumen. Im Zweifelsfalle wurde das Vorliegen polyzystischer Ovarien angenommen, was mit zu der hohen Prävalenz positiver Ultraschallbefunde in unseren Untersuchungen beigetragen haben wird. Häufig war das Volumen des Ovars nicht exakt bestimmbar oder inkonsistent, so dass wir diesen Parameter in unserer statistischen Analyse nicht berücksichtigten. Die Echodensität des Stromas wurde rein subjektiv von den Untersuchern eingeschätzt. Genauere Methoden einer ordinalen [Pache et al., 1991] oder aufwendigeren absoluten Quantifizierung [Al-Took et al., 1999] der Stromaechogenität kamen nicht zur Anwendung. Besonders diese fehlende Berücksichtigung weiterer morphologischer Merkmale der Ovarien wie Stromavolumen oder Echogenität kritisieren einige Autoren an den von uns verwendeten Adams-Kriterien [Homburg, 2002]. Es konnte gezeigt werden, dass Volumen und Echogenität der Ovarien positiv mit entscheidenden Parametern wie Serum-Testosteron, Hirsutismus oder Body Mass Index korrelieren [Franks, 1989; Kyei-Mensah et al., 1996]. In einer internationalen Konsensuskonferenz 2003 (mit hauptsächlich europäischer Beteiligung) in Rotterdam wurden deshalb Volumen und Echogenität beinhaltende Definitionskriterien für polyzystische Ovarien erarbeitet [Balen et al., 2003].

2) Die Variabilität des Ultraschallbefundes. Amer und Kollegen beschrieben bei Verlaufsuntersuchungen eine schlechte Intra- und Interraterreliabilität der Ultraschallbefunde [Amer et al., 2002]. So waren die Befunde eines Untersuchers zu 69% und verschiedener Untersucher nur zu 51% konstant. Dies könnte auch die erhebliche Inkonstanz unserer sonographischen Befunde erklären, die sich in den longitudinalen Untersuchungen ergaben. In unseren Verlaufskontrollen konnten wir zeigen, dass sich bei 14% (5/35) der Patientinnen der initial dargestellte positive Ultraschallbefund in der nächsten Untersuchung nicht bestätigte. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen verwendeter antiepileptischer Medikation, der

Epilepsieart und der schlechten Reliabilität der sonographischen Befunde. Zudem wurde von den Untersuchern bei keiner dieser Patientinnen explizit erschwerte Untersuchungsbedingungen angegeben. Dies hatte auch zur Konsequenz, dass bei drei der Patientinnen die initial gestellte Diagnose eines PCOS nach den in Europa gebräuchlichen Definitionskriterien durch den unauffälligen sonographischen Folgebefund wieder revidiert werden musste.

Ist die Sonographie also eine verzichtbare Untersuchung? In der bereits erwähnten Konsensuskonferenz in Rotterdam 2003 wurde neben den neuen Kriterien für PCO, die in Europa bevorzugte Definition für ein PCOS (mit bislang obligatem Nachweis polyzystischer Ovarien) um die prinzipielle Verzichtbarkeit des Ultraschallbefundes ergänzt [Balen et al., 2003]. So wurde vorgeschlagen, die Diagnose eines PCOS auch bei Vorliegen einer Zyklusstörung in Form von Oligo- oder Amenorrhoe in Verbindung mit einem klinischen oder laborchemischen Hyperandrogenismus ohne den Nachweis polyzystischer Ovarien zu stellen. Allerdings reicht weiterhin ein positiver Ultraschallbefund in Verbindung mit nur einem der genannten Befunde zur Diagnosestellung aus. Aufgrund der zuvor bereits abgeschlossenen Datenerhebung fand diese Definition in unseren Untersuchungen keine Anwendung. Ein weiteres Argument für die untergeordnete Rolle des Ultraschallbefundes ist, dass Frauen mit einer so genannten Funktionellen Ovariellen Hyperandrogenämie häufig klinische Zeichen und Hormonveränderungen einer Hyperandrogenämie aber keine polyzystischen Ovarien haben [Ehrmann et al., 1992]. Fox fand in seiner Arbeit, dass die Bestimmung von LH, FSH und dem Serum-Testosteron mit annähernd 100%iger Genauigkeit das Vorliegen eines PCOS bei Patientinnen mit Zyklusstörungen vorhersagen kann und die zusätzliche sonographische Untersuchung dadurch nicht wirklich notwendig ist [Fox et al., 1991]. Auch bei Epilepsiepatientinnen war nicht der sonographische Nachweis polyzystischer Ovarien, sondern die Einnahme von VPA und das Epilepsiesyndrom, sowie abnorme Hormonwerte (erhöhtes freies Testosteron und niedrige LH-Pulsrate) mit einem erhöhten Risiko für anovulatorische Zyklen verbunden [Morrell et al., 2002].

Gleichwohl zeigte sich in unseren Querschnittsuntersuchungen eine signifikante Assoziation zwischen dem sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien im Ultraschall und Oligo- und Amenorrhoe. So fanden sich bei beiden Patientinnen mit einem PCOS nach NIH-Kriterien auch polyzystische Ovarien im Ultraschallbefund. Auch einige der einzelnen PCOS-assozierten Laborparameter (Androstendion und der Quotient von LH und FSH) waren in der PCO-positiven Gruppe gegenüber der PCO-negativen Gruppe signifikant erhöht, Für Testosteron und LH

fanden sich schwache Trends zugunsten der PCO-positiven Gruppe. Einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen PCO und den diskutierten Einflussfaktoren BMI und Insulin konnten wir dagegen nicht nachweisen. Durch die vorliegenden Ergebnisse erhalten wir einen Hinweis darauf, dass beim Nachweis polyzystischer Ovarien eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, weitere Befunde zu erhalten, die mit einem erhöhten Risiko anovulatorischer Zyklen einhergehen. Die Angaben in der Literatur hierzu sind widersprüchlich. Polson beurteilt das PCO als pathologischen Befund im Rahmen der weiteren Befunde eines PCOS, da in seiner Serie von 257 Frauen ein hoher Anteil (76%) der 36 Frauen mit sonographisch nachweisbaren PCO auch Zyklusstörungen hatten [Polson et al., 1988]. Clayton hingegen fand in seiner Studie keine signifikant unterschiedliche Prävalenz von Zyklusstörungen und Akne (nur Hirsutismus war in der PCO-Gruppe signifikant häufiger) in der PCO-positiven und -negativen Gruppe und folgert, dass es sich bei polyzystischen Ovarien eher um eine Normvariante als um einen pathologischen Befund handeln könnte [Clayton et al., 1992].

Aus den vorliegenden Daten lässt sich folgendes zusammenfassen:

- 1) In unseren Untersuchungen konnte der Ultraschallbefund keine zusätzliche krankheitsrelevante Information liefern und blieb für die Diagnose eines PCOS verzichtbar. Allerdings weist die Assoziation eines positiven Ultraschallbefundes mit Menstruationsstörungen und/oder einer Hyperandrogenämie auf die mögliche Bedeutung von PCO als Risikofaktor hin.
- 2) Der sonographische Befund von PCO variiert erheblich von Untersuchungszeitpunkt zu Untersuchungszeitpunkt.

Es stellt sich die Frage, ob PCO und PCOS und deren Variabilität in Abhängigkeit zur antiepileptischen Therapie oder der Epilepsie selbst entstehen, was im nächsten Abschnitt diskutiert wird.

### 4.3. Mögliche Zusammenhänge zwischen PCO/S und Epilepsie

Die beiden in der Einleitung vorgestellten ätiopathogenetischen Modelle des PCOS könnten auch im Zusammenhang mit der Entstehung polyzystischer Ovarien und/oder eines polyzystischen Ovariensyndroms bei unseren Epilepsiepatientinnen stehen.

#### 4.3.1. Die zentrale Hypothese: die Rolle der Epilepsie

Einen Zusammenhang zwischen der Epilepsieart und einem PCOS konnten wir in unseren Untersuchungen nicht nachweisen. Keine der drei verwendeten Definitionen zeigte eine signifikant höhere Prävalenz bei einer bestimmten Epilepsieart. Für den sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien ließ sich ebenfalls kein Hinweis für eine Assoziation mit der vorliegenden Epilepsieart finden.

Die zentrale Hypothese zur Entstehung eines PCOS geht von einer hypothalamisch-hypophysären Funktionsstörung aus. Hier rückt die Epilepsie in den Mittelpunkt der pathogenetischen Überlegungen. Die fokale epileptische interiktale und iktuale Aktivität bei Temporallappenepilepsien soll die hypothalamische Gonadotropinfreisetzung in gegensinniger Weise beeinflussen. Linksseitige temporale Foki führen zu einem Anstieg von LH und dadurch möglicherweise zu einem PCOS, während rechtstemporale Foki umgekehrt zu erniedrigten LH-Werten führen und einen hypothalamischen Hypergonadismus zur Folge haben können [Herzog et al., 1986; Drislane et al., 1994]. Die neuronalen Verbindungen des limbischen Systems, insbesondere der Amygdala zum Hypothalamus, sind links stärker ausgeprägt als rechts, so dass die unterschiedliche Bedeutung der Lateralisation eine anatomische Grundlage hätte. Pathophysiologisch ist eine funktionelle Unterbrechung der normalen hypothalamischen Modulation durch die epileptische Aktivität des limbischen Systems denkbar. Im Tierexperiment führen Läsionen der Amygdala bei Nagern und bei Affen zu einer LH/FSH-Konstellation wie beim humanen PCOS und zur Amenorrhoe [Knobil, 1980; Dreifuss et al., 1968]. Unsere Daten sprechen aus zwei Gründen gegen eine solche Hypothese: 1) hatte die IGE-Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit fokaler Epilepsie signifikant höhere Serumkonzentrationen für LH und DHEA-S. Zudem lag bei der einzigen Patientin mit Hirsutismus ebenfalls eine idiopathisch generalisierte Epilepsie vor. Auch Bilo und Isojärvi beschrieben eine Häufung entsprechender pathologischer Befunde bei Patientinnen mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie [Bilo et al., 1988; Isojärvi et al., 1993], 2) konnten wir innerhalb der Gruppe mit fokaler Epilepsie keinen

Zusammenhang zwischen der Lateralität von Foki in EEG und/oder MRT und klinischen oder Laboparametern herstellen.

#### 4.3.2. Die periphere Hypothese: die Rolle der Antiepileptika

Besonders die von der Gruppe um Isojärvi publizierte Ergebnisse haben den Fokus auf den möglichen Einfluss von VPA auf die Entstehung eines PCOS gerichtet [Isojärvi et al., 1993, 1996, 1998 und 2003; Vainionpää et al., 1999; Lofgren et al., 2007]. Diesen Zusammenhang konnten wir in unseren Untersuchungen nicht bestätigen. Keine der verwendeten Definitionen zeigte eine signifikant höhere Prävalenz in der VPA- oder einer der anderen AED-Gruppen. Zwar nahmen beide Patientinnen mit einem PCOS nach NIH-Kriterien VPA, bei der geringen Fallzahl kann dies statistisch aber ebenso als Zufall interpretiert werden. Allerdings bestätigte sich die Tendenz auch nach den in Europa gebräuchlichen Kriterien, ohne jedoch signifikante Unterschiede zu zeigen. In der Verteilung einzelner pathologischer Befunde ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den AED-Gruppen feststellen. Selbst bei der hohen Prävalenz polyzystischer Ovarien in unserer Stichprobe ließ sich keine Assoziation zur AED-Medikation erkennen. Verschiedene andere Studien konnten die Ergebnisse von Isojärvi ebenfalls nicht bestätigen. So fanden Murialdo, Stephen, Bauer und auch Luef keine signifikanten Prävalenzunterschiede eines PCOS bzw. von PCO unter Medikation mit Valproat im Vergleich mit anderen AED-Gruppen [Murialdo et al., 1997, 1998; Bauer et al., 2000; Stephen et al., 2001; Luef et al., 2002a, 2002b].

Mögliche pathogenetische Mechanismen, die für die Entstehung eines PCOS unter AED eine Rolle spielen, sind 1) eine durch VPA veränderte hepatische Metabolisierung der Sexualhormone [Herzog, 1996], 2) die Gewichtszunahme und Insulinresistenz unter AED [Isojärvi et al., 1996; Luef et al., 2002; Sheth, 2004] und 3) direkte Wirkungen auf die Androgensynthese im Ovar. Nelson-DeGrave konnte nachweisen, dass VPA eine gesteigerte ovarielle Androgenbiosynthese über die Beeinflussung der Transkription bestimmter Steroidgene induziert [Nelson-DeGrave et al., 2004]. Hingegen haben AED keinen relevanten Einfluss auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse [Franceschi et al., 1984]. Im Folgenden werden unsere Daten zu Punkt 1 und 2 diskutiert; zur direkten ovariellen Beeinflussung kann die vorliegende Arbeit keinen Beitrag leisten.

1) Da VPA einen inhibierenden Effekt am hepatischen Zytochromoxidasystem hat, ist der verminderte Abbau von Testosteron an einer Hyperandrogenämie beteiligt. Andere Antikonvulsiva, wie Phenytoin oder CBZ wirken mit ihrem induzierenden Effekt auf das Zytochromoxidasystem eher einer Hyperandrogenämie entgegen. In unseren Untersuchungen konnten wir diese Annahmen nicht bestätigen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede für Testosteron, Androstendion oder DHEA-S zwischen den AED-Gruppen.

2) Verschiedene AED können zu Gewichtszunahme und darüber sukzessiv zu einer Hyperandrogenämie führen [Isojärvi et al., 1996; Luef et al., 2002]. Der Body Mass Index (BMI) war bei unseren Patientinnen unter VPA oder CBZ signifikant höher, als in der LTG-Gruppe, wogegen sich für die Hip Waist Ratio keine Unterschiede zeigten. Damit bestätigt sich eine häufige Nebenwirkung von VPA, teilweise aber auch von CBZ: die Gewichtszunahme [Hogan et al., 2000; Jallon, 2001]. Aus unseren Daten konnten wir jedoch keinen Zusammenhang zwischen Adipositas und Hyperandrogenämie nachweisen. Die Patientinnen mit einem BMI>25 hatten zwar im Vergleich zu den Patientinnen <25 eine Hyperinsulinämie und eine Erhöhung der Blutfette, jedoch vergleichbare Werte für fr. T., LH und LH/FSH. Umgekehrt war ein BMI<25 mit einer Erhöhung von Androstendion und DHEA-S assoziiert. Der (auch therapeutisch wichtige) Zusammenhang Hyperinsulinismus und Hyperandrogenämie ließ sich somit in unserer Stichprobe nicht nachweisen. Wie auch zum sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien, fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines PCOS nach einer der drei Definitionen und den für die Entstehung möglichen Einflussfaktoren BMI und Insulin. Zudem erwies sich ein erhöhter BMI bei unseren Patientinnen nicht als Risikofaktor für Menstruationsstörungen. Auch Bauer konnte in seinen Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen BMI und dem Vorliegen eines PCOS zeigen [Bauer et al., 2000]. Ein Hyperinsulinismus kann zu einer Verminderung der Trägersubstanz SHBG (Sexual Hormone Binding Globuline) und damit zu einer Erhöhung der freien und biologisch aktiven Androgene führen [Dunaif, 1997]. Isojärvi und Luef zeigten in ihren Untersuchungen bei Patientinnen unter VPA neben der Gewichtszunahme und Hyperandrogenämie auch erhöhte Insulinspiegel [Isojärvi et al., 1996; Luef et al., 2002]. Beide deuteten die Hyperinsulinämie via Gewichtszunahme als eine mögliche Ursache für die erhöhten Androgenspiegel. Den in diesem Zusammenhang erwähnten Arbeiten und unseren Untersuchungen ist die geringe Patientenzahl zwischen 43 und 93 gemein, so dass die Ergebnisse nur eingeschränkte Aussagen über die pathophysiologischen Zusammenhänge erlauben. Die signifikante Erhöhung von Androstendion

und tendenzielle Erhöhung von DHEA-S bei unseren Patientinnen mit einem BMI *unter* 25 können wir nicht erklären.

Der Effekt einer Gewichtsreduktion bei der Behandlung eines PCOS ist etabliert [Pasquali et al., 1997] und auch für Epilepsiepatientinnen relevant. Isojärvi zeigte in seiner Studie von 1998 eine teilweise Rückbildung der morphologischen Veränderungen der Ovarien und eine Normalisierung der hormonellen und metabolischen Veränderungen nach Umstellung von VPA auf LTG. Die Ergebnisse lassen nicht den direkten Schluss zu, LTG verhindere ein PCOS. Entscheidend für die Befundrückbildung war die begleitende Gewichtsreduktion unter LTG [Isojärvi et al., 1998]. Den Vorteil einer geringeren Gewichtszunahme unter LTG als unter VPA zeigte auch Biton [Biton et al., 2001]. Man nimmt eine unter VPA veränderte Verstoffwechselung der Fettsäuren an. Die Mechanismen, die zu der Gewichtszunahme unter VPA führen, sind jedoch noch nicht verstanden und bedürfen weiterer Untersuchungen [Breum et al., 1992].

Vor dem Hintergrund dieser pathogenetischen Modelle war unsere Frage, ob bei therapienaiven Patientinnen der Beginn einer antikonvulsiven Medikation mit VPA im Vergleich zu CBZ oder LTG häufiger mit dem Neuauftreten eines PCOS oder entsprechender Einzelbefunde assoziiert ist. Wir untersuchten Patientinnen einmal vor und innerhalb eines Jahres dreimal nach Therapiebeginn. Leider konnten wir nur sieben Patientinnen auf diese Weise in die Studie einschließen, so dass die vorliegenden Daten nur deskriptiv und somit sehr eingeschränkt interpretierbar sind. Keine der sieben Patientinnen entwickelte in dem beobachteten Zeitraum ein PCOS nach einer der drei Definitionen. Bei einer VPA-behandelten Patientin war nach 6 Monaten und bei jeweils einer Patientin unter LTG und CBZ bereits im Ausgangsbefund sonographisch polyzystische Ovarien nachweisbar, allerdings ohne begleitende pathologische klinische oder laborchemische Befunde, so dass zunächst kein Anlass für eine Änderung der Therapie bei sonst guter Verträglichkeit und Wirksamkeit gegeben war. Zwei andere Patientinnen, eine unter VPA und eine unter CBZ, entwickelten ansteigende, aber noch im oberen Normbereich befindliche Testosteron-Serumkonzentration was eine sich im Verlauf entwickelnde Hyperandrogenämie andeuten könnte. Weitere Veränderungen zeigten auch diese Patientinnen nicht.

Zusammenfassend fanden wir in der von uns untersuchten Gruppe von Epilepsiepatientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Prävalenz von polyzystischen Ovarien aber *nicht* eines polyzystischen Ovariensyndroms nach NIH- oder den in Europa verwendeten Kriterien.

Dabei zeigten sich polyzystische Ovarien als ein Risikofaktor für das Vorliegen pathologischer Einzelfaktoren wie Zyklusstörungen und/oder einer Hyperandrogenämie. Zudem ist dieser Risikofaktor unabhängig von der antiepileptischen Therapie oder der Epilepsieart inkonstant. Wir konnten keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen PCO und den diskutierten Einflussfaktoren BMI und Insulin nachweisen, womit die Frage nach den möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen offen bleibt.

Unsere Daten zeigen weder eine eindeutige Korrelation eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen und/oder dem sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien mit der antiepileptischen Medikation noch mit der Epilepsieart. In der Interpretation der vorliegenden Daten (aber auch der anderen Arbeiten zu dieser Thematik) muss die bei idiopathisch generalisierten Epilepsien überwiegende Verwendung von VPA oder bei fokalen Epilepsien von CBZ als die jeweilige Medikation der ersten Wahl berücksichtigt werden. So ist eine präzise Zuordnung bzw. Differenzierung von pathologischen Befunden, antiepileptischer Medikation und Epilepsieart in unseren Untersuchungen, aber auch den meisten anderen vorliegenden Arbeiten nicht möglich. Insbesondere der Anteil der mit VPA behandelten Patientinnen bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien war mit über 90% sehr hoch.

#### **4.4. Stärken und Schwächen der Studie**

Die vorliegenden Daten befinden sich im Einklang mit den Prävalenzdaten der großen Studien unter Anwendung der verbreiteten Definitionen eines PCOS. Auch der Kontrast zu den Ergebnissen aus Isojärvis Arbeiten deckt sich mit dem überwiegenden Teil der anderen Untersuchungen zum möglichen Zusammenhang zwischen Valproat und einem PCOS.

Die Untersuchungen einiger Patientinnen im Längsschnitt zeigten, dass der Ultraschallanteil sich zu einem erheblichen Anteil verändert und für die Diskussion des PCOS bei Epilepsiepatientinnen wenig Relevanz hat. Zudem konnten wir bei einem Teil der Patientinnen

die Befunde vor Therapiebeginn und im Verlauf danach untersuchen. Allerdings war diese Gruppe mit sieben Patientinnen sehr klein.

Die hauptsächliche Einschränkung in der Interpretierbarkeit unserer Ergebnisse sind die fehlende Kontrollgruppe und die geringe Patientinnenanzahl. Bei kleinen Patientengruppen besteht die Wahrscheinlichkeit, dass ein vorhandener Unterschied nicht entdeckt wurde (Betafehler).

In dem wesentlichen Teil der Studie als Querschnittsuntersuchung werden Risikofaktor und Endpunkt gleichzeitig gemessen, so dass der zeitliche Zusammenhang unklar bleibt. Bei der statistischen Analyse handelt es sich um multiple Einzeltestungen ohne Korrektur für multiple Analyse.

#### **4.5. Konklusion**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Häufigkeit eines PCOS erheblich von den verwendeten Diagnosekriterien abhängt. Wir werteten unsere Daten nach drei in der Literatur am häufigsten verwendeten Diagnosekriterien aus und kamen auf Prävalenzunterschiede von 4% bis 63%. Durch unsere Kontrolluntersuchungen konnten wir zudem zeigen, dass der Ultraschallbefund beim Nachweis polyzystischer Ovarien eine beträchtliche Inkonstanz aufweist und für die Diagnostik eines PCOS eine untergeordnete Rolle spielen sollte.

Auch wenn keine Assoziation zwischen der Epilepsieart oder einem bestimmten Antikonvulsivum und einem PCOS oder den entsprechenden pathologischen Einzelbefunden gefunden wurde, konnte diese aufgrund des Studiendesigns und der geringen Fallzahl auch nicht widerlegt werden. Dies unterstreicht den Bedarf einer großen kontrollierten, prospektiven und randomisierten Studie zur Klärung der möglichen Zusammenhänge zwischen einer Epilepsie, den zur Therapie verwendeten Antiepileptika und der darunter möglichen Entwicklung polyzystischer Ovarien und/oder eines PCOS. Da bisher nicht geklärt ist, welchen Anteil die zentralen und die peripheren Mechanismen bei der Entstehung eines PCOS bei Epilepsiepatientinnen haben, sollte die Anfallskontrolle das primäre Ziel bleiben. Doch muss die aktuelle Diskussion auch Anlass sein, vor und während einer antiepileptischen Behandlung Zyklusstörungen und Gewichtsveränderungen der Patientinnen regelmäßig zu dokumentieren und bei klinischem Verdacht auf einen Hyperandrogenismus eine Hormonanalyse zu empfehlen

und gegebenenfalls die Kooperation mit einem Gynäkologen zu suchen. Auf eine Ultraschalluntersuchung kann hierbei verzichtet werden.

Maßgeblich bleibt neben der Anfallsprophylaxe die Verträglichkeit der Medikation und die direkt damit zusammenhängende Compliance der Patientin. Die wachsende Auswahl an Substanzen mit vergleichbaren antikonvulsiven Eigenschaften sollte es ermöglichen, den individuellen Konstellationen der Patientinnen besser gerecht zu werden.

## **5. Zusammenfassung**

Eine erhöhte Prävalenz von endokrinologischen Störungen bei Epilepsiepatientinnen wird in diversen Studien in Abhängigkeit von der antikonvulsiven Medikation oder dem Epilepsiesyndrom diskutiert. In den letzten Jahren ist das Antiepileptikum Valproinsäure mit der Entstehung des Polyzystischen Ovariensyndroms (PCOS) bei Epilepsiepatientinnen in Verbindung gebracht worden. Das PCOS ist eine klinisch und pathophysiologisch heterogene endokrine Erkrankung, deren Kernsymptomatik eine hyperandrogene Anovulation, fakultativ in Kombination mit klinischen Zeichen des Hyperandrogenismus, metabolischen Störungen und morphologischen Veränderungen der Ovarien in Form von polyzystischen Ovarien ist. Für das heutige Verständnis des PCOS ist entscheidend, dass der Nachweis polyzystischer Ovarien nicht mehr für die Diagnose eines PCOS gefordert wird und allein ohne klinische Begleitsymptome nicht mit einem PCOS gleichzusetzen ist. Je nach Einbeziehung des Ultraschallbefundes finden sich in der Literatur erhebliche Prävalenzunterschiede für ein PCOS.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Häufigkeit des PCOS und dessen mögliche Assoziation mit der antikonvulsiven Medikation und/oder der Epilepsieart in einem unselektierten Patientengut der Epilepsiesprechstunde der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Charité/Campus Virchow-Klinikum in einer Querschnittsuntersuchung zu untersuchen und dabei zusätzlich die Stabilität der Ultraschall-, Labor- und klinischen Befunde nach zwei, sechs und zwölf Monaten zu überprüfen. Ein zentraler Aspekt war eine methodenkritische Auseinandersetzung, verbunden mit der Frage, ob mit der Verwendung unterschiedlicher Definitionen des PCOS die hohen Prävalenzunterschiede erklärbar sein können. Deshalb wurde die Prävalenz unter Berücksichtigung verschiedener, in der Literatur gebräuchlicher PCOS-Definitionen erhoben und interpretiert.

Es wurden 54 bereits antiepileptisch mit Valproinsäure, Carbamazepin oder Lamotrigin in Monotherapie behandelte Patientinnen untersucht, wovon 35 Patientinnen ein weiteres Mal nach zwei Monaten und davon 20 Patientinnen ein weiteres Mal nach sechs Monaten untersucht wurden. Bei 7 der 54 Patientinnen fand schon eine Untersuchung vor der ersten Medikamenteneinnahme statt, sowie drei weitere (einmal nach zwei, nach sechs, sowie nach zwölf Monaten) in Form einer zusätzlichen Longitudinalstudie.

Unsere Daten zeigen weder eine eindeutige Korrelation eines PCOS nach den verschiedenen Definitionen und/oder dem sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien mit der antiepileptischen Medikation noch mit der Epilepsieart. Von den bereits vor der ersten Antikonvulsivaeinnahme untersuchten Patientinnen hat keine in dem beobachteten Zeitraum ein PCOS entwickelt.

Die Häufigkeit eines PCOS in der Stichprobe hing deutlich von den verwendeten Definitionskriterien ab, welche in erster Linie dadurch bestimmt waren, ob der Ultraschallbefund in die Definition eingeschlossen war. In der vorliegenden Untersuchung konnten Prävalenzunterschiede von 4% bis 63% gezeigt werden.

Besonders auffällig war die hohe Prävalenz polyzystischer Ovarien im Ultraschallbefund. Dabei konnte der Ultraschallbefund keine zusätzliche krankheitsrelevante Information liefern und blieb für die Diagnose eines PCOS verzichtbar. Allerdings weist die Assoziation eines positiven Ultraschallbefundes mit Menstruationsstörungen und/oder einer Hyperandrogenämie auf die mögliche Bedeutung von PCO als Risikofaktor hin.

Bei den nachuntersuchten Patientinnen blieben die klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus bei allen Patientinnen gegenüber dem Ausgangsbefund gleich. Anders verhielt es sich beim sonographischen Nachweis polyzystischer Ovarien, der bei 14% der Patientinnen in den Folgeuntersuchungen nicht bestätigt werden konnte.

Die gezeigten hohen Prävalenzunterschiede könnten eine Erklärung für die Variabilität der Literatur bieten. Die vorliegenden Daten befinden sich im Einklang mit den Prävalenzdaten der großen Studien unter Anwendung der verbreiteten Definitionen eines PCOS. Auch der Kontrast zu den Ergebnissen aus Isojärvis Arbeiten deckt sich mit dem überwiegenden Teil der anderen Untersuchungen zum möglichen Zusammenhang zwischen Valproinsäure und einem PCOS.

Auch wenn keine Assoziation zwischen der Epilepsieart oder einem bestimmten Antikonvulsivum und einem PCOS oder den entsprechenden pathologischen Einzelbefunden gefunden wurde, konnte diese aufgrund des Studiendesigns und der geringen Fallzahl auch nicht widerlegt werden.

Da bisher nicht geklärt ist, welchen Anteil die antikonvulsive Medikation oder die Epilepsieart bei der Entstehung eines PCOS bei Epilepsiepatientinnen haben, sollte die Anfallskontrolle das primäre Ziel bleiben. Doch muss die aktuelle Diskussion auch Anlass sein, vor und während einer antiepileptischen Behandlung Zyklusstörungen und Gewichtsveränderungen der Patientinnen regelmäßig zu dokumentieren und bei klinischem Verdacht auf einen Hyperandrogenismus eine Hormonanalyse zu empfehlen und gegebenenfalls die Kooperation mit einem Gynäkologen zu suchen. Auf eine Ultraschalluntersuchung kann hierbei verzichtet werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-359.

Adams J, Franks S, Polson DW. Multi-follicular ovaries: clinical and endocrine features and response to gonadotrophin-releasing hormone. *Lancet* 1985;2:1375-1378.

Al-Took S, Watkin K, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with clomiphene citrate-sensitive and clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:952-4.

Amer SA, Li TC, Bygrave C, Sprigg A, Saravelos H, Cooke ID. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1616-22.

Asuncion M, Calvo RM, San Milian JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-2438.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.

Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.

Bauer J, Jarre A, Klingmüller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilep Res* 2000;41:163-167.

Bergh C, Carlsson B, Olsson JH. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323-31.

Bilo L, Meo R, Nappi C, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:612-9.

Biton V, Mirza W, Montsouris G, Vuong A, Hammer AE, Barret PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001;56:172-177.

Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Sonographic incidence of polycystic ovaries in a gynecological population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;3:182-5.

Breum L, Astrup A, Gram L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implication for untoward weight gain. *Metabolism* 1992;41:666-70.

Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-9.

Carol/Wilke: Hirsutismus und androgenämische Zyklusstörungen, *Z.ärztl.Fortbild.*1991;85:153-157.

Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992;37:127-134.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.

Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;37:119-125.

Conway GS, Honour LW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989;30:459-470.

Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-5.

Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:353-357.

Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.

de Vries L, Karasik A, Landau Z, Phillip M, Kiviti S, Goldberg-Stern H. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:470-7.

Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.

Dreifuss JJ, Murphy JT, Gloor P. Contrasting effects of two identified amygdaloid efferent pathways on single hypothalamic neurons. *J Neurophysiol* 1968;31:237-48.

Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; 44:306-310.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;6:774-800.

Duncan S. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: a review. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3:60-5.

Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-353.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.

Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72.

Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.

Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Hull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991;34:127-131.

Franceschi M, Perego L, Cavagnini F et al. Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 1984;25:46-52.

Franks S Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:87-120.

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1995;329:1383-1388.

Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:123-8.

Genton P, Bauer J, Duncan S, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;42:295-304.

Göretz und Lauritzen: *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. de Gruyter 1992;S.316.

Herzog AG, Seibel MM, Schomer D. Temporal lobe epilepsy and extrahypothalamic pathogenesis for polycystic ovarian syndrome. *Neurology* 1984;34:1389-1393.

Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-346.

Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993;43:1907-10.

Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? *Ann Neurol* 1996;39:559-560.

Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001;57:2133-5.

Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2002;17:2495-9.

Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, Sommerville KW. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine, carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy Res* 2000;41:23-8.

Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *Br Med J* 1998;317:329-32.

Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *New Engl J Med* 1993;329:1383-1388.

Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neuro* 1996;39:579-584.

Isojärvi JI, Rattya J, Myllylä VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-451.

Isojarvi JI. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 2):S27-34.

Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001;24:969-78.

Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:53-88.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kathasar-Miller M. 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;83:3078-3082.

Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:137-41.

Kyei-Mensah A, Zaidi J, Campbell S. Ultrasound diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:249-62.

Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.

Lofgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav.* 2007;10:77-83.

Luef G, Abraham I, Trinkka E, et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002;48:91-102.

Luef G, Abraham I, Haslinger M 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;7:835-41.

Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.

Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:704-11.

Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, et al. Menstrual cycle and ovary alteration in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997;20:519-526.

Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamezipine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:52-58.

Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145:799-808.

Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, Schipper J, Fauser BC. Transvaginal sonography and abnormal ovarian appearance in menstrual cycle disturbances. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:589-93.

Pasquali R, Cassimiri F, Vencennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12 (Suppl. 1):82-87.

Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988;8590:870-872.

Prabhakar S, Sahota P, Kharbanda PS, et al. Sodium valproate, hyperandrogenism and altered ovarian function in Indian women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 2007;48:1371-7.

Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:307-33.

Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 2004;63 (Supp 14):24-9.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.

Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001;42:1002-6.

Suikkari AM, MacLachlan V, Montalto J, Calderon I, Healy DL, McLachlan RI. Ultrasonographic appearance of polycystic ovaries is associated with exaggerated ovarian androgen and oestradiol responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist in women undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1995;3:513-9.

Vainionpaa K, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neuro* 1999;45:444-450.

Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:177-207.

Zawadzki J K, Dunaif A. Diagnosis criteria for PCOS: towards a rational approach. In: Dunaif A, et al. eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific, Oxford, 1992:377-384.

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

A = Androstendion

AED = Antiepileptic Drug

BMI = Body Mass Index

CBZ = Carbamazepin

DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat

EEG = Elektroenzephalographie

fr. T. = freies Testosteron

FSH = follikelstimulierendes Hormon

Gn-RH = Gonadotrophin-releasing-Hormone

HbA1c = Hämoglobin A1c

HDL = High Density Lipoproteins

HWR = Hip Waist Ratio

IGE = idiopathisch generalisierte Epilepsie

IGF = Insulin-like Growth Factor

IGFBP = Insulin-like Growth Factor Binding Protein

LDL = Low Density Lipoproteins

LH = Luteinisierungshormon

LTG = Lamotrigin

MRT = Magnetresonanztomographie

NIH = National Institute of Health

PCO = Polyzystische Ovarien

PCOS = Polyzystisches Ovariensyndrom

SHBG = Sex Hormone Binding Globulin

TLE = Temporallappenepilepsie

TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon

US = Ultraschall

VPA = Valproinsäure

## 8. Anhang

Tabelle 10: Beschreibung der einzelnen Laborparameter

<b>Parameter</b>	<b>Material</b>	<b>Referenzbereich (Frauen)</b>
<b>freies Testosteron</b>	Serum	20-29 Jahre: 0,9-3,2 pg/ml 30-39 Jahre: 0,8-3,0 pg/ml 40-49 Jahre: 0,6-2,7 pg/ml
<b>Androstendion</b>	Serum	19-49 Jahre: 0,47-2,68 ng/ml
<b>DHEA-S</b>	Serum	20-29 Jahre: 650-3800 ng/ml 30-39 Jahre: 450-2700 ng/ml 40-49 Jahre: 320-2400 ng/ml
<b>LH</b>	Serum	Follikelphase: 3-18 mU/ml
<b>FSH</b>	Serum	Follikelphase: 2-13 mU/ml
<b>SHBG</b>	Serum	18-99 Jahre: 18-114 nmol/l
<b>Estradiol</b>	Serum	Follikelphase: 10-78 pg/ml
<b>Prolactin</b>	Serum	prämenopausal: 2,7-19,7 ng/ml
<b>Glucose</b>	Plasma	nüchtern: 55-110 mg/dl
<b>HbA1c</b>	Serum	bis 6,1%
<b>Insulin</b>	Serum	nüchtern: 3-17 mU/l
<b>IGF-I</b>	Serum	19-24 Jahre: 49-550 ng/ml 25-29 Jahre: 62-280 ng/ml 30-39 Jahre: 40-280 ng/ml 40-49 Jahre: 40-256 ng/ml
<b>Triglyceride</b>	Plasma	nüchtern: bis 200 mg/dl
<b>Cholesterin gesamt</b>	Plasma	nüchtern: bis 200 mg/dl
<b>LDL</b>	Plasma	nüchtern: bis 155 mg/dl
<b>HDL</b>	Plasma	nüchtern: von 45 mg/dl
<b>Leptin</b>	Serum	0,1-14,8 µg/l
<b>TSH</b>	Serum	0,4-3,6 mU/ml
<b>freies T4</b>	Serum	7-19 µg/l

Abkürzungen: DHEA-S=Dehydroepiandrosteron-Sulfat; LH=Luteinisierungshormon; FSH=follikelstimulierendes Hormon; HbA1c=Hämoglobin A1c; IGF-I =Insulin-like Growth Factor I; LDL=Low Density Lipoproteins; HDL=High Density Lipoproteins; TSH=Thyreoida-stimulierendes Hormon

## **Danksagungen**

Zuallererst möchte ich Frau Prof. Dr. Schmitz für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

Aufrichtigen Dank schulde ich auch allen untersuchten Patientinnen für ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen und ihre gute Kooperation bei der Einhaltung des Untersuchungsprotokolls.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Epilepsieambulanz danke ich für die immer freundliche und unterstützende Zusammenarbeit und Herrn Dr. Brauer und Herrn PD Dr. Henrich für die Durchführung der Ultraschalluntersuchungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Khatami für die exzellente Unterstützung und die konstruktiven Diskussionen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meiner Familie für ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihren Zuspruch während des gesamten Studiums. Dabei möchte ich besonders meiner Mutter, meiner Tante Müte und meinem Onkel Udo danken, die mir durch ihre finanzielle Unterstützung den erfolgreichen Abschluss des Medizinstudiums ermöglicht haben.

Meiner Frau Britta danke ich für alles.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Erklärung**

Ich, Christoph Freiherr von der Goltz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Polyzystisches Ovariensyndrom bei Patientinnen mit Epilepsie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift