

**Sexuelle Steroidhormone bei Männern mit fokaler Epilepsie.
Evaluation pharmakogener und morbogener Einflüsse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
Bonn

Helke Dierkes
aus Warburg

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. J. Bauer
2. Gutachter: Professor Dr. D. Klingmüller
3. Gutachter: Professor Dr. A. Becker

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.11.2010

Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum, Bonn
Direktor: Univ.-Professor Dr. C.E. Elger, FRCP

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1	Testosteron und erektile Funktion	5
1.2	Morbogene Einflüsse	7
1.3	Effekte einzelner Antiepileptika	8
2.	Patienten und Methode	15
2.1	Patienten	15
2.2	Datenerhebung	15
2.3	Klassifikation	16
2.4	Kontrollgruppe	17
2.5	Laboruntersuchungen	17
2.6	Laboranalysen	18
2.7	Statistische Methoden	19
3.	Ergebnisse	20
3.1	Vergleichende Statistik	21
4.	Diskussion	26
5.	Zusammenfassung	33
6.	Datensammlung	36
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Danksagung	64

1. Einleitung

Störungen sexueller Funktionen bei Menschen mit neurologischen Erkrankungen, darunter auch Epilepsien, haben in jüngster Zeit eine gewisse publizistische Aufmerksamkeit gewonnen (Devinsky et al., 2005; Rees et al., 2007). Im chronischen Verlauf der Erkrankungen beeinflussen sexuelle Störungen die Lebensqualität erheblich und es gilt dies in der Behandlung und Beratung mit zu berücksichtigen.

Im Falle der Epilepsien orientiert sich bereits seit längerer Zeit die Auswahl der Antiepileptika zur Monotherapie auch an geschlechtsspezifischen Aspekten. Dies wurde möglich, da sich gerade in der Therapie fokaler Epilepsien die antikonvulsive Wirksamkeit der Antiepileptika in der Monotherapie als weitgehend identisch erwiesen hat und man somit Behandlungsaspekten jenseits der Anfallsprophylaxe Rechnung tragen kann (Bauer et al., 2008).

Für die Therapie idiopathischer Epilepsien mit generalisierten Anfällen hat hingegen weiterhin Valproat die höchste antikonvulsive Effizienz und gilt daher als Mittel der 1. Wahl. Die Optionen einer diversifizierten Auswahl von Antiepileptika sind bei diesen Epilepsien daher deutlich limitiert.

In der nachfolgenden Untersuchung galt unser Interesse der Frage, ob sich bei Männern mit einer fokalen Epilepsie morbogene und/oder pharmakogene Faktoren evaluieren lassen, die Einfluss auf sexuelle Steroidhormone haben, und damit sexuelle Funktionen mindern könnten. Unter Einschluss einer größeren Anzahl von Patienten sollten die Erkenntnisse früherer Untersuchungen (Bauer et al., 2004) geprüft und in ihren Erkenntnissen möglichst erweitert werden.

Für die medikamentöse Behandlung von Männern mit einer Epilepsie wird bislang empfohlen hepatisch enzyminduzierende Antiepileptika zu meiden, da diese (via hepatischer Enzyminduktion) zu einer Zunahme des an das Sexualhormon bindende Globulin gebundenen Testosterons führen, dieses damit biologisch inaktivieren und

unter Umständen die Manifestation einer erektilen Dysfunktion fördern könnten.

Morbogene Einflüsse auf sexuelle Funktionen bei erkrankten Männern haben sich in der Analyse von Temporallappenepilepsien darstellen lassen. Männer mit unbehandelter Temporallappenepilepsie zeigten eine signifikante Minderung sexueller Steroidhormone gegenüber Gesunden (Stoffel-Wagner et al., 1998). Die operative Therapie von Männern mit einer pharmakoresistenten Temporallappenepilepsie führte innerhalb eines Jahres bei postoperativer Anfallsfreiheit trotz der weiteren Einnahme von Carbamazepin zu einer Normalisierung des präoperativ geminderten freien und Gesamt-Testosterons (Bauer et al., 2000).

Die Grundannahme unserer Untersuchung ist, dass die Erkrankung an einer Temporallappenepilepsie (im Gegensatz zu einer extratemporalen Epilepsie) und/oder die Therapie mit hepatisch enzyminduzierenden antiepileptisch wirkenden Mitteln (im Gegensatz zu nicht Leberenzym-induzierenden Antiepileptika) Einfluss auf sexuelle Steroidhormone hat, gemessen am Quotienten aus Testosteron und luteotropem Hormon. Postuliert wurde, dass dieser Effekt bei Männern mit einer extratemporalen Epilepsie und der Therapie mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika nicht nachweisbar sein sollte.

Bestätigen sich unsere Annahmen so ist in der Konsequenz eine weitere Diversifikation der Auswahl von Antiepileptika bei Männern mit einer fokalen Epilepsie notwendig und möglich.

1.1 Testosteron und erektile Funktion

Die Regulierung der reproduktiven endokrinen Funktionen erfolgt durch Regelkreise. Die Stationen dieser Regelkreise sind zum einen die zentralen Schaltstellen (Hypothalamus und Hypophyse) und zum anderen die nachgeschalteten peripheren endokrinen Drüsen.

Der Hypothalamus bewirkt durch das Gonadotropin Releasing Hormon die Sekretion der

Gonadotropine der Hypophyse, des luteotropen Hormons und des Follikel stimulierenden Hormons. Das luteotrope Hormon induziert die gonadale Bildung von Testosteron, etwa in den Leydig-Zellen des Hodens. Das Follikel stimulierende Hormon kontrolliert die Spermienbildung in den Sertolizellen des Hodens.

Testosteron im Serum ist der wichtigste Laborparameter zur Bestätigung des klinischen Verdachtes auf einen Hypogonadismus. Kurze intensive körperliche Arbeit kann zu einer Erhöhung, längerfristige, erschöpfende körperliche Arbeit und Leistungssport können zu einem Abfall von Testosteron führen. Eine schwere Erkrankung sowie Stress, Narkosen, Drogen und verschiedene Medikamente führen zu einem Abfall von Testosteron (Behre et al., 2000; Schulz et al., 1996). Im Tagesverlauf schwanken die Serum-Testosteron-Werte und liegen morgens um 20 bis 30% höher als abends. Die morgendlichen Normwerte betragen 12 bis 40 nmol/l beim erwachsenen Mann. Im Blut wird Testosteron überwiegend in gebundenem Zustand transportiert. Hierbei sind insbesondere die Proteine Albumin und das Sexualhormon bindende Globulin von Bedeutung. Das Sexualhormon bindende Globulin ist ein β -Globulin, das im Hoden und in der Leber synthetisiert wird (Anderson, 1974; Mercier et al., 1965; Weinbauer et al., 2000). Die Bindungsaffinität von Testosteron an Albumin ist etwa 100fach niedriger als diejenige an das Sexualhormon bindende Globulin (Anderson, 1974). Dennoch verteilt sich die gebundene Fraktion von Testosteron in etwa gleich, da Albumin in größerer Menge vorliegt. Testosteron ist zu 2% ungebunden (freier Anteil), 54% sind an Albumin, 44% an das Sexualhormon bindende Globulin gebunden (Dunn et al., 1981; Herzog et al., 1991).

Bei einem gesunden Mann führt der Anstieg von Sexualhormon bindendem Globulin kurzfristig zur Abnahme des freien Testosteron-Anteils, was über die Mehrsynthese von Testosteron solange ausgeglichen wird, bis die Normwerte des biologisch aktiven Testosteron wieder erreicht sind (Weinbauer et al., 2000). Bei extremer Adipositas werden niedrige Testosteron-Werte gemessen, allerdings in Kombination mit niedrigen Werten des Sexualhormon bindenden Globulins, so dass die freie Testosteron-Fraktion unverändert bleibt (Behre et al., 2000).

Als wesentlichen Parameter in der Korrelation zwischen laborchemischen und klinischen Parametern sehen die meisten Autoren (Herzog und Levesque, 1992; Krause, 2000) den nicht an das Sexualhormon bindende Globulin gebundenen Anteil des Testosteron und nicht allein den freien Anteil an. Sie gehen davon aus, dass auch dem an Albumin gebundenen Testosteronanteil eine biologische Wirksamkeit zukommt, aufgrund der im Vergleich zu Sexualhormon bindenden Globulin deutlich geringeren Bindungsaffinität von Testosteron an Albumin. Die biologisch aktive Fraktion des Testosteron wird aus dem Verhältnis zwischen Gesamt-Testosteron und dem Sexualhormon bindenden Globulin errechnet (Vermeulen und Verdonck, 1992; Weinbauer et al., 2000). Der freie Androgenindex ($\text{Serum-Testosteron [nmol]} \times 100 / \text{Serum-Sexualhormon bindendes Globulin [nmol]}$) beschreibt das Verhältnis dieser Anteile (Isojärvi et al, 1988). Je niedriger dieser Index, umso geringer ist der biologisch aktive Testosteron-Anteil. Das Verhältnis ändert sich jedoch unter dem Einfluss einer Hyperthyreose oder der Einnahme von hepatisch enzyminduzierenden Antiepileptika. Diese erhöhen das Gesamt-Testosteron, ohne dass die bioaktive Fraktion von Testosteron entsprechend ansteigt (Behre et al., 2000), d. h. durch die Mehrbildung von Sexualhormon bindendem Globulin wird verfügbares bioaktives Testosteron daran gebunden. Zum Ausgleich bildet der Hoden mehr Testosteron und kompensiert damit, wie oben schon angedeutet, die Minderung der bioaktiven Testosteron-Fraktion, welche somit unverändert bleibt.

1.2 Morbogene Einflüsse

Epilepsien selbst können unabhängig von einer medikamentösen Therapie Einfluss auf die Testosteron-Wirkung haben. Epilepsien des Schläfenlappens nehmen durch interiktale epileptische Entladungen Einfluss auf die Sezernierung hypothalamisch-hypophysärer Hormone (Übersicht in Bauer et al., 2003). Bei unbehandelten Männern mit einer Temporallappenepilepsie waren freies Testosteron und der Quotient aus Testosteron und dem luteotropen Hormon der Hypophyse gegenüber gesunden Männern signifikant gemindert (Bauer et al., 2004). Bei einer Therapie mit

Carbamazepin änderten sich diese Werte gegenüber unbehandelten Männern mit Epilepsie nicht signifikant. Im Vergleich zwischen Männern mit Carbamazepin und denjenigen mit einer Valproattherapie war allerdings der Quotient aus Testosteron/luteotropem Hormon signifikant unterschiedlich (höher bei Valproat). Carbamazepin bewirkte also keine zusätzliche Minderung der Hormonparameter über das Maß des Einflusses der Erkrankung selbst hinaus (Bauer et al., 2004). Erst mit einer erfolgreichen operativen Therapie normalisierten sich freies Testosteron und Gesamt-Testosteron der Männer und erreichten, bei stabil gehaltener Carbamazepin-Medikation, nach sechs bzw. zwölf Monaten die Konzentrationen gesunder Männer (Bauer et al., 2000). Dies zeigt den maßgeblichen Einfluss einer Temporallappenepilepsie auf die sexuellen Steroidhormone bei Männern. Dieser Einfluss wird auch deutlich im Vergleich zwischen Männern mit einer Temporallappenepilepsie und einer extratemporalen Epilepsie, die mit Carbamazepin behandelt wurden. Die Serumkonzentrationen für gebundenes Testosteron und freies Testosteron waren signifikant niedriger bei Männern mit einer Temporallappenepilepsie (Bauer et al., 2004).

1.3 Effekte einzelner Antiepileptika

Antiepileptika können durch eine vermehrte hepatische Enzyminduktion den Anteil an Testosteron, der an das Sexualhormon bindende Globulin gebunden ist, erhöhen (Levequesque et al., 1986; Stoffel-Wagner et al., 1998). Eine hepatische Enzyminhibition (durch Valproat) hemmt hingegen den Abbau von Testosteron, so dass es zu einem Anstieg des Gesamt-Testosteron kommt (Beastall et al.; 1985, Rättyä et al., 2001a; Rättyä et al., 2001b).

Stark hepatisch enzyminduzierende AED

In verschiedenen Studien führten die Antiepileptika Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin zu einem Anstieg des Sexualhormon bindenden Globulin (Übersicht in Isojärvi et al., 2005; Tab. 1).

Phenytoin führte zu erhöhtem Serumestradiol und Gesamt-Testosteron (Herzog und Levesque, 1992), Carbamazepin hingegen nicht (Übersicht in Isojärvi et al., 2005). Estradiol entfaltet eine antiandrogene Wirkung durch die Supprimierung der Sezernierung des luteotropen Hormons und kann hierdurch zusätzlich Einfluss auf sexuelle Funktionen nehmen (Smaldone et al., 2004).

In einer Untersuchung bei 26 Männern mit einer Carbamazepin-Therapie war, im Vergleich zu gesunden Männern, die Serumkonzentrationen des Sexualhormon bindenden Globulin signifikant erhöht, das freie Testosteron und der Quotient aus Testosteron/luteotropem Hormon signifikant gemindert (Stoffel-Wagner et al., 1998). Bei acht Männern (31%) lag die Konzentration des Sexualhormon bindenden Globulin oberhalb der 95%igen Perzentile des Normbereichs bei Gesunden. Bei dreizehn Männern (50%) lag der Quotient aus Testosteron/luteotropem Hormon und bei 15 Männern (58%) die freie Testosteron-Konzentration unter der 5. Perzentile des Normbereichs bei Gesunden. Sechs Männer berichteten über Impotenz, bei vier dieser Patienten lag der freie Testosteron-Wert unter der 5. Perzentile Gesunder (bei zweien auch der Gesamt-Testosteron-Wert). Bei fünf der sieben Patienten, die einen Libidoverlust angaben, lagen die freien Testosteron-Werte unter der 5. Perzentile (bei einem dieser Männer war dies auch für das Gesamt-Testosteron der Fall).

In einigen Studien blieben das Gesamt-Testosteron und das biologisch aktive Testosteron unter der Therapie mit Carbamazepin ohne Änderung. Möglicherweise wird

Testosteron aus der Albuminbindung freigesetzt, um den durch den Anstieg des Sexualhormon bindenden Globulin abfallenden freien Anteil zu kompensieren (Isojärvi et al., 1988; Isojärvi et al., 1990; Isojärvi et al., 1995).

Patientenzahl	Therapie	Vergleichsgruppe	Ergebnis	Quelle
37	PB, CBZ oder PHT	Männer mit (n=8) und ohne (n=29) sexuelle Dysfunktion sowie gesunde Männer	Freies T bei der Gruppe mit sexueller Dysfunktion gegenüber Gesunden, nicht aber den anderen Patienten gemindert	Murialdo et al., 1995
23	CBZ	Unbehandelt mit Epilepsie (n=23) Gesunde Männer (n=19)	T und freies T unverändert durch CBZ	Isojärvi et al., 1988
26 Neuerkrankte, Follow-up 12 Monate	VPA	20 gesunde Männer	Signifikante Minderung des Gesamt T	Nag et al., 1997
26 mit TLE	CBZ-MT oder in Kombination	106 gesunde Männer	Freies T gemindert durch CBZ	Stoffel-Wagner et al., 1998
118	CBZ, PHT, VPA oder Polytherapie	32 unbehandelte Männer 34 gesunde Männer	Gesamt T erhöht durch PHT vs. unbehandelte, CBZ- und VPA-Gruppe Kein Unterschied bez. freiem T	Duncan et al., 1999
90	CBZ, OXC oder VPA	25 gesunde Männer	VPA erhöht Androstendion OXC >900 mg/Tag erhöht T	Rättyä et al., 2001a
167	CBZ, VPA	105 gesunde Männer 33 unbehandelte Männer	Freies T gemindert in allen Gruppen T / LH-Quotient gemindert bei CBZ und TLE ohne Therapie Gesamt T und T / LH unter VPA höher als unter CBZ	Bauer et al., 2004
35	CBZ oder VPA	35 gesunde Männer	VPA ohne Effekt auf T CBZ	Røste et al., 2005

			verminderter T / SHBG-Quotient als Gesunde	
75	CBZ, PHT, LTG	25 gesunde Männer 10 unbehandelte Männer	Bioaktives T höher bei unbehandelter und LTG-Gruppe als bei CBZ und PHT	Herzog et al., 2005
44	VPA, CBZ oder VPA+CBZ 10 ohne AED	Hyposexuelle (70%) vs. nicht hyposexuelle Männer mit Epilepsie	Gesamt T bei Hyposexualität signifikant gemindert	Hamed et al., 2006

Tabelle 1

Einfluss der Antiepileptika auf Testosteron bei Männern mit Epilepsie (nach Bauer und Klingmüller, 2008)

AED = Antiepileptika
 CBZ = Carbamazepin
 LTG = Lamotrigin
 MT = Monotherapie
 OXC = Oxcarbazepin
 PB = Phenobarbital
 PHT = Phenytoin
 SHBG = Sexualhormon bindendes Globulin
 T = Testosteron
 VPA = Valproat.

Schwach bis mäßig hepatisch enzyminduzierende AED

Zu der Gruppe der schwach bis mäßig hepatisch enzyminduzierenden Antiepileptika gehören Oxcarbazepin, Lamotrigin und Topiramate.

Oxcarbazepin gilt im Vergleich zu Carbamazepin als geringer hepatisch enzyminduzierend und damit als endokrin günstiger in der Therapie von Männern mit Epilepsie (Isojärvi et al., 2005). Diese Einschätzung resultierte aus Untersuchungen aus Finnland, bei denen Oxcarbazepin in einer relativ niedrigen Dosierung als Monotherapie

eingesetzt worden war (Mittelwert 913 mg/Tag), doch gab es schon früh Hinweise auf eine dosisabhängig gesteigerte Enzyminduktion durch Oxcarbazepin (Isojärvi et al., 1995; Patsalos et al., 1990). Spätere Ergebnisse der finnischen Autoren bestätigten diesen Effekt. Zwar konnten sie bei Oxcarbazepin-Dosierungen in der Monotherapie bis 900 mg wiederum keinen Einfluss auf die sexuellen Steroidhormone und das Sexualhormon bindende Globulin nachweisen, doch war die Bildung des Sexualhormon bindenden Globulins durch Oxcarbazepin bei höherer Dosis identisch zu Carbamazepin. In dieser Studie (Rättyä et al., 2001a) lag die Sexualhormon bindende Globulin-Konzentration bei gesunden Männern bei $3,2 \pm 1,5$ µg/ml. Sie blieb unverändert durch Valproat (Mittelwert 1219 mg) und erhöhte sich durch Oxcarbazepin (Mittelwert 1071 mg) und Carbamazepin (Mittelwert 641 mg) auf $3,9 \pm 1,6$ bzw. $4,2 \pm 2,0$ µg/ml. Bei Oxcarbazepin-Dosierungen über 900 mg erreichte die Serumkonzentration des Sexualhormon bindenden Globulin Werte, die einer Carbamazepin-Therapie entsprechen ($4,2 \pm 1,6$ g/ml).

Kasuistisch berichtet wurde von der Verbesserung sexueller Funktionen (Libido/Erektion) bei vier Männern, deren Therapie von Carbamazepin zu Oxcarbazepin gewechselt wurde (Sachdeo und Sathyan, 2005). Patient 1 erhielt 2700 mg Oxcarbazepin anstelle von 2200 mg Carbamazepin, die Patienten 2 bis 4 1800 mg Oxcarbazepin (zuvor einmal 1800 mg Carbamazepin, zweimal Dosis nicht angegeben). Das Gesamt-Testosteron (bei drei Patienten gemessen) lag bei der Therapie mit Oxcarbazepin im unteren Normbereich.

In einer Untersuchung an 85 an Epilepsie erkrankten Männern (zehn Männer ohne antiepileptisch wirksame Medikation) zeigten Männer, die mit hepatisch enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden (n=50) im Vergleich zur Monotherapie mit Lamotrigin (n=25) eine erhöhte Serumkonzentration des Sexualhormon bindenden Globulins und ein erniedrigtes bioaktives Testosteron. Lamotrigin minderte den bioaktiven Anteil des Testosterons deutlich weniger als Carbamazepin oder Phenytoin. 28,2% der Werte des bioaktiven Testosterons aller

untersuchten Männer (n=24/85) lagen unterhalb des Referenzbereichs Gesunder. Dies war der Fall bei 12/25 (48%) der Männer mit Carbamazepin, bei 7/25 (28%) mit Phenytoin, 2/10 (20%) der unbehandelten Männer und bei 3/25 (12%) der mit Lamotrigin behandelten Patienten (Herzog et al., 2005). Auch bei der anhand eines Fragebogens erfassten Rate sexueller Funktionsstörungen waren die Ergebnisse der mit Lamotrigin behandelten Männer vergleichbar mit denen Gesunder, während die Ergebnisse für Carbamazepin und Phenytoin ungünstiger ausfielen. Bei 20% der Patienten (n=17) lagen die Angaben unterhalb des Normbereichs Gesunder; dies fand sich bei 8/25 (32%) der Männer mit Carbamazepin, 6/25 (24%) mit Phenytoin, 2/10 (20%) der unbehandelten Männer und 1/25 (4%) mit Lamotrigin.

Bei drei Männern mit sexuellen Funktionsstörungen (zweimal Impotenz, einmal Ejakulationsstörung) besserten sich diese nach dem Beginn einer Zusatztherapie mit Lamotrigin und der Anpassung der Komedikation (Reduktion von Gabapentin bei Ejakulationsstörung; Minderung von Carbamazepin bzw. Gabapentin bei Impotenz) (Husain et al., 2000).

Bei zwei Männern wurde durch die Komedikation von Lamotrigin zu Carbamazepin oder Oxcarbazepin eine (nach Beenden oder Reduktion von Lamotrigin) reversible Hypersexualität beschrieben (Grabowska-Grzyb et al., 2006).

Eine Lamotrigin-Monotherapie erhöhte das sexuelle Lustempfinden bei Männern in einer weiteren Untersuchung. Kam es zu einem Wechsel von einem zuvor gegebenen anderen Antiepileptikum zu Lamotrigin so verbesserte sich zusätzlich die Orgasmusfähigkeit (Gil-Nagel et al., 2006).

Topiramate induzierte eine reversible Anorgasmie (Newman et al., 2005), bei anderen Patienten eine erektile Dysfunktion (Herzog et al., 2005).

Hepatisch enzyminhibierende AED

Allein Valproat wirkt hepatisch enzyminhibierend. Der freie Androgenindex ist bei einer Monotherapie mit Valproat erhöht oder liegt im Normbereich (Isojärvi et al., 1990; Isojärvi et al., 2005). Valproat minderte in einer Studie das Gesamt-Testosteron nach zwölfmonatiger Therapie (Nag et al., 1997).

In einer der wenigen Analysen, die sich der klinischen Manifestation sexueller Funktionsstörungen, und nicht allein dem Vergleich von Laborwerten widmen, schnitt Valproat gegenüber Carbamazepin und Oxcarbazepin relativ günstig ab (Isojärvi et al., 2004). Die Autoren erhoben Angaben der Patienten zu jeder Art sexueller Funktionsstörungen. Sie verwendeten hierzu keine Skalen und ordneten die Epilepsien nicht einer umschriebenen Lokalisation des epileptischen Fokus zu. Vier von 21 Männern mit Valproat (19%) zeigten eine gesteigerte sexuelle Funktion, bei einem (5%) war diese gemindert. Unter Carbamazepin (n=40) waren drei (8%) verbessert, sieben (18%) gemindert, unter Oxcarbazepin (n=29) einer (3%) verbessert und fünf (17%) gemindert.

Renal eliminierte AED

Bei fünf Männern führte die Komedikation mit Pregabalin erstmals zur Manifestation einer erektilen Dysfunktion (Hiltris et al., 2006).

Gabapentin induzierte kasuistisch eine Anorgasmie (Clark und Elliott, 1999; Labbate und Rubey, 1999; Montes und Ferrando, 2001). Angaben zu Levetiracetam fanden wir nicht.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Datenerhebung erfolgte bei 124 Männern mit fokaler Epilepsie, die 2006 oder 2007 in der Ambulanz der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn behandelt worden waren.

Ergänzend hierzu wurden Daten von 200 Männern mit Epilepsie herangezogen, die unter identischen Einschluss- und Untersuchungsbedingungen zu einem früheren Zeitpunkt untersucht worden waren. 117 dieser 200 Männer litten an einer Temporallappenepilepsie und gingen in die damalige Analyse ein (Bauer et al., 2004).

Die Zusammenführung dieser Daten mit den jetzt erhobenen Daten erfolgte, um über eine höhere Power Aussagen zu speziellen Patientengruppen zu erreichen, insbesondere in der Trennung von Epilepsien temporalen und extratemporalen Ursprungs.

Als Vergleichsgruppe dienten Daten von 105 gesunden Männern, die im Rahmen einer früheren Datenerhebung durch das Institut für Klinische Biochemie und Pharmakologie zur Verfügung standen.

2.2 Datenerhebung

Die Bestimmung der sexuellen Steroidhormone erfolgte als Teil der Routinediagnostik der ambulant untersuchten Patienten. Ausgehend von der im Zentrallabor anhand der Messungen erstellten Liste der untersuchten Männer wurden die klinischen Angaben für diejenigen Männer ermittelt, die die Einschlusskriterien erfüllten:

1. Erkrankung der Epilepsie mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen
2. Antikonvulsive Monotherapie oder unbehandelt
3. Konstante Dosierung der Antiepileptika für mindestens drei Monate vor der Untersuchung
4. Keine Hinweise auf endokrine und/oder psychische Begleiterkrankungen (insbesondere eine bestehende Depression)

Die klinischen Daten wurden den Krankenakten entnommen, die sämtliche Arztbriefe, Elektroenzephalogramm- und Magnetresonanztomographie-Befunde, sowie die Ergebnisse laborchemischer Blutanalysen, die bis zu diesem Zeitpunkt angefertigt worden waren, enthielten.

2.3 Klassifikation

Die Diagnose einer kryptogenen oder symptomatischen fokalen Epilepsie (fokale Epilepsie) bzw. einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (generalisierte Epilepsie) wurde durch einen erfahrenen Epileptologen (Jürgen Bauer) auf der Grundlage aller zur Verfügung stehenden klinischen Daten gestellt.

Patienten mit fokaler Epilepsie wurden unterteilt nach temporal oder extra-temporal gelegenen Anfallsursprung. Die Daten der Patienten, bei denen eine genaue Definition des Anfallsursprungs nicht gelang, wurden nicht für weitere Berechnungen herangezogen.

Für die individuelle Einordnung der Daten der Patienten wurde die Art ihrer Epilepsieerkrankung anhand folgender Gesichtspunkte charakterisiert:

1. Ursache der Epilepsie (symptomatisch, kryptogen, idiopathisch oder Ursache unklar)
2. Vorherrschende Anfallstyp
3. Lokalisation des Anfallsursprungs (frontal, temporal, parietal, multifokal, Ursprung unklar) mittels Anfallsanamnese, Elektroencephalogramm und Magnetresonanztomographie
4. Dauer der Erkrankung (in Jahren)
5. Manifestationsalter (in Jahren)
6. Anfallsfreiheit (ja, wenn mehr als 6 Monate anfallsfrei/nein)
7. Epilepsiechirurgische Intervention stattgehabt oder nicht
8. Medikation (Dosis, Serumkonzentration)

Die Antiepileptika wurde getrennt in enzyminduzierende Substanzen (Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin oder Oxcarbazepin >900 mg/Tag) und nicht enzyminduzierende Antiepileptika (Valproat, Levetiracetam, Gabapentin, Oxcarbazepin \leq 900 mg/Tag). Zu letzteren wurden auch Patienten ohne Medikation hinzugezählt.

2.4 Kontrollgruppe

Als Vergleichsgruppe gesunder Männer standen uns die vorhandenen Daten von männlichen Blutspendern (N =105) zur Verfügung; Durchschnittsalter 33,9 +/- 1,2 SEM (Standardfehler des Mittelwertes).

2.5 Laboruntersuchungen

Die Abnahme des venösen Blutes für die Laboruntersuchungen erfolgte zwischen acht und zehn Uhr morgens nach einer nächtlichen Fastenperiode. Die Serumproben wurden bei -20 Grad Celsius gelagert, bis die Ansätze zur Hormonbestimmung durchgeführt

wurden.

Die Hormonbestimmungen umfassten: Luteotropes Hormon und Testosteron; für die frühere Untersuchung waren auch Follikel stimulierendes Hormon, freies Testosteron sowie Inhibin B bestimmt worden, diese Werte wurden für die hier vorgelegte Untersuchung aber nicht berücksichtigt (Bauer et al., 2004).

Aus den gemessenen Serumkonzentrationen wurde der Quotient aus Testosteron/luteotropem Hormon ermittelt.

2.6 Laboranalysen

Folgende kommerziell erhältliche Enzymimmunoassays wurden für die Bestimmung der einzelnen Parameter benutzt:

Luteotropes Hormon und Testosteron wurden mit Hilfe von Reagenzien der Firma Roche, Mannheim, an einem Immunoassay Analyseautomaten (Elecsys 2010@) bestimmt. Es handelt sich um ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssays.

Für das luteotrope Hormon lag die analytische Sensitivität bei 0,5 U/l, der Intraassay-Variationskoeffizient war 3,9%, der Interassay-Variationskoeffizient war 5,4%, für Testosteron bei 0,02 ng/ml, 8,9% und 10,9%.

Die Referenzbereiche dieser Bestimmungen waren für das luteotrope Hormon 1,5 bis 9,2 U/l, für Testosteron 10 bis 35 nmol/l. Diese Referenzbereiche repräsentieren die 2,5% bis 97,5% Perzentile von Messungen bei 135 Männern im Alter zwischen 20 und 49 Jahren (dies entspricht nicht der Kontrollgruppe, die für die hier vorliegende Studie herangezogen wurde). Sie werden hier nur aus Referenzgründen aufgezeigt und

wurden für keine der statistischen Analysen der von uns durchgeführten Studie benutzt.

2.7 Statistische Methoden

Bei Einsatz des Kolmogorov-Smirnov-Tests erwiesen sich die Hormondaten als nicht normalverteilt. Deshalb wurde der Kruskal-Wallis-Test (ANOVA on ranks) für Mehrfach-Vergleiche eingesetzt. Tukey's Post-hoc oder Dunn's Test wurden eingesetzt, je nachdem ob die Abweichungen gleich waren oder nicht. Bei Vergleichen zwischen zwei Gruppen wurden der Mann-Whitney-U-test (2-tailed) oder der Chi-quadrat-Test verwendet.

3. Ergebnisse

Die klinischen und laborchemischen Daten der 124 neu untersuchten Patienten finden sich im Appendix. Zusammen mit den früher erfassten 200 Patienten (Bauer et al., 2004) standen somit 324 Patientendaten zur Verfügung.

Für 201 der 324 Männer (59,5%) lagen ausreichende klinische Daten vor, um eine weitere Differenzierung in Subgruppen vorzunehmen. Nur diese Patienten wurden im Folgenden berücksichtigt. Darin beinhaltet waren Daten sowohl von Patienten der neu erfassten, wie der früher evaluierten Patientengruppe.

Die Kategorien der Antiepileptika beinhalteten für enzyminduzierende Antiepileptika die Therapie mit Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin oder Oxcarbazepin >900 mg/Tag (N=115); für nicht enzyminduzierende Antiepileptika die Therapie mit Valproat, Levetiracetam, Gabapentin, Oxcarbazepin \leq 900 mg/Tag, sowie Patienten ohne antiepileptisch wirkende Medikation (N=86).

Bei 163 der 201 Männer mit Epilepsie konnte eine Zuordnung zu einem temporalen, bei 38 zu einem extratemporalen Anfallsursprung erfolgen.

Die im weiteren berücksichtigten 201 Patienten waren im mittleren Alter von 37,5 Jahren (SA 12,6). Die Erkrankungsdauer betrug im Mittel 14,7 Jahre (SA 12,5, N=185). Die mittleren Dosierungen einzelner Antiepileptika betragen für Carbamazepin 972,5 mg (SA 459,9; N=89), Lamotrigin 248,1 mg (SA 136;N=14), Oxcarbazepin 1338,9 mg (SA 847; N=9), Valproat 950,0 mg (SA 70,7; N=2) und Levetiracetam 2227,3 mg (SA 753,8; N=11).

Wegen eines deutlichen Ausreißers des Quotienten aus Testosteron und luteotropem Hormon bei einem Patienten aus der Gruppe der extratemporalen Epilepsiepatienten mit

nicht enzyminduzierender Medikation wurden die Daten dieses Patienten in der Berechnung nicht verwendet, so dass sich die Anzahl hierdurch auf 200 Patienten reduzierte.

3.1 Vergleichende Statistik

Die Ergebnisse für den Parameter des Quotienten aus Testosteron und luteotropem Hormon sind in Tabelle 2 dargestellt. Der statistische Vergleich findet sich in Tabelle 3 und Abbildung 1. Nur im Vergleich zu Probanden (nicht aber innerhalb der Patientengruppen) konnten signifikante Unterschiede aufgezeigt werden.

Bei der Analyse einzelner postulierter Einflussfaktoren mittels Mann-Whitney-U-test war der Quotient aus Testosteron und luteotropem Hormon beim Vergleich des Anfallsursprungs (temporal vs extratemporal) hoch signifikant ($p < 0.01$); ebenso beim Vergleich zwischen den Antiepileptikatherapien (mit vs ohne stark enzyminduzierende Antiepileptika) ($p < 0.01$) sowie im Vergleich zwischen Probanden und unbehandelten Patienten ($p < 0.01$).

Untersuchungsgruppe	Anzahl	T/LH MW(SA)
Probanden	105	7,71 (3,78)
Patienten: Unterteilung nach Therapie		
Unbehandelt	29	5,75 (3,12)
Enzyminduzierende AED	115	5,32 (3,47)
Nicht enzyminduzierende AED (inklusive unbehandelt)	85	6,66 (3,82)

Patienten: Unterteilung nach Anfallsursprung		
Temporal	163	5,71 (3,61)
Extratemporal	37	6,68 (3,88)
Patienten: Kopplung Therapie und Anfallsursprung		
Temporal + enzyminduzierende AED	91	5,13 (3,51)
Temporal + nicht enzyminduzierende AED	72	6,44 (3,63)
Extratemporal + enzyminduzierende AED	24	6,03 (3,3)
Extratemporal + nicht enzyminduzierende AED	13	7,88 (4,69)

Tabelle 2 Quotient: Testosteron/luteotropes Hormon

T = Testosteron

LH = luteotropes Hormon

T/LH = Quotient aus Testosteron und luteotropem Hormon

MW = Mittelwert

SA = Standardabweichung

AED = Antiepileptisch wirkende Medikation

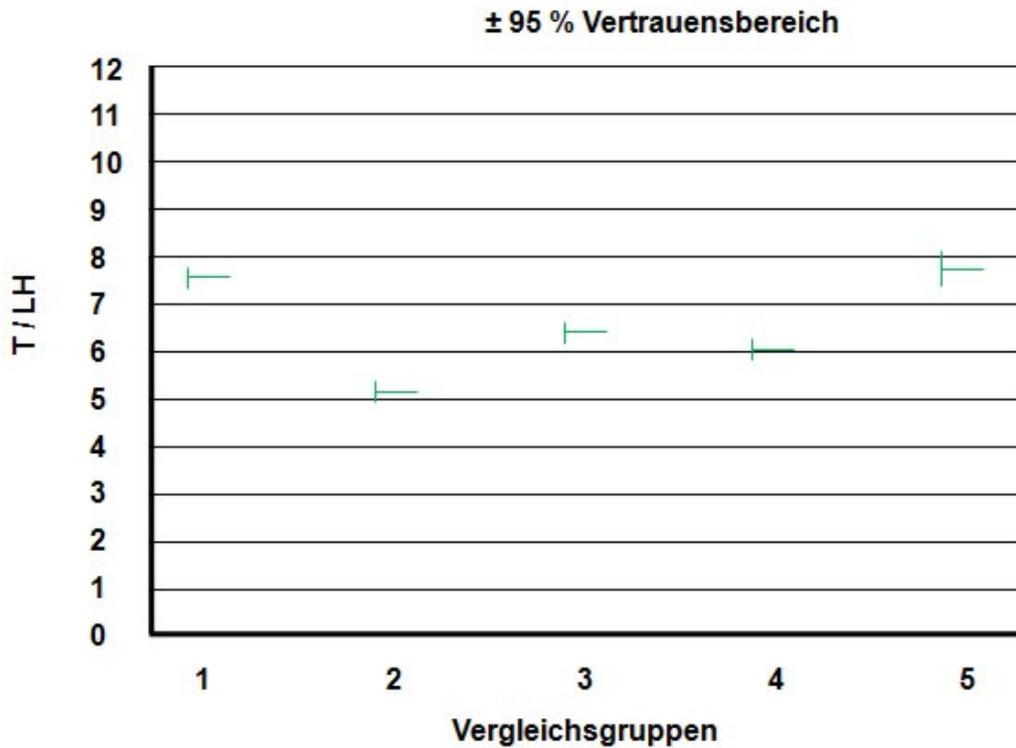


Abbildung 1: die Abbildung 1 zeigt die graphische Darstellung der Tabelle 2 (statistischer Vergleich).

Die Werte der T/LH-Quotienten mit Standardabweichung der vier Patientengruppen sowie der Probanden werden einzeln gezeigt und gegenübergestellt.

1 = Probanden

2 = temporale Epilepsie + enzyminduzierender AED

3 = temporale Epilepsie + nicht enzyminduzierender AED

4 = extratemporale Epilepsie + enzyminduzierender AED

5 = extratemporale Epilepsie + nicht enzyminduzierender AED

T/LH = Quotient aus Testosteron und luteotropen Hormon

Auf der X-Achse sind die vier Patientenkollektive sowie die Probanden aufgetragen. Auf der Y-Achse ist die Höhe des T/LH-Quotienten und die Standardabweichung desselben der entsprechenden Patientengruppe bzw. den Probanden zugeordnet.

Der T/LH-Quotient der 105 für die Untersuchung heran gezogenen Probanden betrug im Mittel 7,71 (Standardabweichung: 3,78).

Für das Patientenkollektiv der Patienten, die an einer Temporallappenepilepsie litten, und mit enzyminduzierenden Antikonvulsiva behandelt wurden, insgesamt 91 Patienten, war der T/LH-Quotient 5,13 (Standardabweichung: 3,51).

Bei der Patientengruppe der Temporallappenepileptiker, die keine enzyminduzierenden AED erhielten, 72 Patienten, betrug er 6,44 (Standardabweichung: 3,63).

Die 24 Männer, die eine extratemporale Epilepsie hatten und unter enzyminduzierender Medikation standen, hatten einen T/LH-Quotienten von 6,03 (Standardabweichung: 3,3).

Die 13 Patienten, die einen Epilepsiefocus extratemporaler Genese hatten und keine enzyminduzierenden Antikonvulsiva erhielten, sondern entweder keine Medikation, oder aber eine nicht enzyminduzierende zeigten im Mittel einen T/LH-Quotienten von 7,88 (Standardabweichung: 4,69).

	Gesunde Kontrollgruppe	Temporal + enzyminduzierende AED	Temporal + nicht enzyminduzierende AED	Extratemporal + enzyminduzierende AED	Extratemporal + nicht enzyminduzierende AED
Gesunde Kontrollgruppe	-	0,001	0,01	0,05	nicht signifikant
Temporal + enzyminduzierende AED	0,001	-	Trend	Trend	Trend
Temporal + nicht enzyminduzierende AED	0,01	Trend	-	nicht signifikant	nicht signifikant
Extratemporal + enzyminduzierende AED	0,05	Trend	nicht signifikant	-	nicht signifikant
Extratemporal + nicht enzyminduzierende AED	nicht signifikant	Trend	nicht signifikant	nicht signifikant	-

Tabelle 3

Post hoc Vergleiche zur Aufdeckung signifikanter Einzelgruppen - Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test.

AED = antiepileptisch wirkende Medikation

4. Diskussion

Die hypophysär-gonadale Funktionsachse unterliegt bei Männern mit einer Epilepsie vielfältigen Einflüssen. Durchaus in Kongruenz mit unseren Hypothesen lassen die Ergebnisse dieser Analyse drei Einflussfaktoren erkennen: die Erkrankung an einer fokalen Epilepsie per se, umso mehr die Erkrankung an einer Temporallappenepilepsie sowie die Therapie mit hepatisch enzyminduzierenden Antiepileptika. Allein einer dieser Faktoren ist medizinisch wesentlich beeinflussbar, die Auswahl der antiepileptisch wirkenden Medikation.

Männer mit einer fokalen Epilepsie sollten, folgt man den Ergebnissen der Laboranalysen, somit möglichst nicht mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt werden. Darin bestätigt unsere Analyse frühere Erkenntnisse (Stoffel-Wagner et al., 1998; Isojärvi et al., 1990; Isojärvi et al., 2004).

Der von uns verwendete Parameter, das Verhältnis zwischen dem testikulär gebildeten Testosteron und dem hypophysär sezernierten luteotropen Hormon ist ein subtiler Indikator eines Ungleichgewichts der hypophysär-testikulären Funktionsachse. Je nach Verschiebung zeigt dieser Quotient einen hypogonadotropen Hypogonadismus (primär verminderte Bildung des luteotropen Hormons) oder einen hypergonadotropen Hypogonadismus (primär zu geringe testikuläre Testosteron-Bildung) an. Die Minderung dieses Quotienten bei Patienten im Vergleich zu Probanden belegt das Bestehen eines hypergonadotropen Hypogonadismus. Unklar bleibt der Mechanismus einer solchen Verschiebung aufgrund der Erkrankung per se. Man hätte allerdings erwarten können, dass eine zentrale Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse eher einen hypogonadotropen Hypogonadismus bedingen würde. Diese Frage kann auch mit der vorliegenden Untersuchung nicht beantwortet werden.

Besser verständlich ist der Einfluss der Antiepileptika. Auch diese führen zu einer Verschiebung des Quotienten hin zu einem hypergonadotrophen Hypogonadismus. Hierbei ist der sekundäre Anstieg des luteotropen Hormons mit der Minderung des biologisch aktiven Anteils des Serum-Testosterons zu erklären. So kann man auch den signifikanten Unterschied des Quotienten im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne hepatisch enzyminduzierende Antiepileptika erklären. In der Literatur kann dieser Effekt insbesondere an der Bewertung des Einflusses von Oxcarbazepin auf die Bildung sexueller Steroidhormone bei Männern mit Epilepsie verdeutlicht werden. Oxcarbazepin gilt im Vergleich zu Carbamazepin als geringer hepatisch enzyminduzierend und damit als endokrin günstiger in der Therapie von Männern mit Epilepsie (Isojärvi et al., 2005). Diese Einschätzung resultierte aus Untersuchungen aus Finnland, bei denen Oxcarbazepin in einer relativ niedrigen Dosierung als Monotherapie eingesetzt worden war (Mittelwert 913 mg/Tag), doch gab es schon früh Hinweise auf eine dosisabhängig gesteigerte Enzyminduktion durch Oxcarbazepin (Isojärvi et al., 1995; Patsalos et al., 1990). Spätere Ergebnisse der finnischen Autoren bestätigten diesen Effekt. Zwar konnten sie bei Oxcarbazepin-Dosierungen in der Monotherapie bis 900 mg wiederum keinen Einfluss auf die sexuellen Steroidhormone und das Sexualhormon bindende Globulin nachweisen, doch war die Bildung des Sexualhormon bindenden Globulins durch Oxcarbazepin bei höherer Dosis identisch zu Carbamazepin. In dieser Studie (Rättyä et al., 2001a) lag die Konzentration des Sexualhormon bindenden Globulins bei gesunden Männern bei $3,2 \pm 1,5$ $\mu\text{g/ml}$, sie blieb unverändert durch Valproat (Mittelwert 1219 mg) und erhöhte sich durch Oxcarbazepin (Mittelwert 1071 mg) und Carbamazepin (Mittelwert 641 mg) auf $3,9 \pm 1,6$ bzw. $4,2 \pm 2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Bei Oxcarbazepin-Dosierungen über 900 mg erreichte die Serumkonzentration des Sexualhormon bindenden Globulin Werte, die denjenigen bei einer Carbamazepin-Therapie entsprechen ($4,2 \pm 1,6$).

Sollte der kompensatorische Anstieg des luteotropen Hormons aufgrund der Mehrbildung des Sexualhormon bindenden Globulins induziert werden, so stellt sich dennoch die Frage, warum der Quotient sich nicht mittelfristig wieder normalisiert. Immerhin ist davon auszugehen, dass der Mangel an biologisch aktivem Testosteron

(bedingt durch die Bindung an das vermehrt gebildete Sexualhormon bindende Globulin) durch eine testikuläre Mehrproduktion von Testosteron ausgeglichen wird (Weinbauer et al., 2000). Bei den von uns untersuchten Männer, sowie bei denjenigen früherer Studien (Bauer et al., 2004; Isojärvi et al., 2004; Stoffel-Wagner et al., 1998) bestand eine langfristige medikamentöse Epilepsitherapie. Auch diese Frage kann kausal nicht beantwortet werden. Der deutliche Einfluss enzyminduzierender Antiepileptika betont aber erneut auch in dieser Untersuchung den signifikanten Einfluss der antikonvulsiven Therapie auf die Bildung sexueller Steroidhormone.

Weiterhin offen und auch mit unserer Untersuchung nicht zu belegen ist die Frage, in wie fern die Laborwertänderungen eine klinische Dysfunktion widerspiegeln. Nur sehr vereinzelt wurde dies untersucht. In einer aktuellen Untersuchung wurden Daten sexueller Steroidhormone bei 45 Männern mit Epilepsie zu Ergebnissen des Derogativ Interview for Sexual Function-Self Report Inventory korreliert (Mölleken et al., 2009). Die Autoren fanden einen erhöhten Serumwert für das Sexualhormon bindende Globulin bei Männern mit enzyminduzierenden Antiepileptika im Vergleich zu Männern mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Die Korrelation zwischen diesen beiden Patientengruppen mit dem Derogativ Interview for Sexual Function-Self Report Inventory Gesamtscore zeigte einen nicht signifikanten Trend für Männer mit enzyminduzierender antiepileptisch wirkender Medikation für eine Minderung des Skores. Ein belastbares korrelatives Ergebnis zwischen Laborwerten und sexueller Funktion zeigte diese Studie somit nicht.

In einer anderen Studie wurde postuliert, dass die Behandlung von Männern mit Oxcarbazepin (einem dosisabhängig stark enzyminduzierenden Antiepileptikum) die sexuelle Funktion verbessert (Luef et al., 2009). Die Autoren befragten 673 Männer auch nach sexuellen Störungen, 228 berichteten darunter zu leiden. 12 Wochen nach dem Wechsel zu Oxcarbazepin hatten sich diese Störungen bei 181 dieser Männer

gebessert, insbesondere wenn die Männer zuvor enzyminduzierende Antiepileptika eingenommen hatten. Methodisch (offene Befragung) sind solche Untersuchungen nicht geeignet zu belegen, dass der Wechsel zu Oxcarbazepin quasi sprunghaft sexuelle Funktionsstörungen lindert, auch dieses Ergebnis halten wir für nicht belastbar.

Auch frühere Ergebnisse bleiben vage. So minderte Lamotrigin gegenüber Carbamazepin und Phenytoin den bioaktiven Anteil von Testosteron in geringerem Maße und die mit Lamotrigin behandelten Männer gaben in einem Fragebogen seltener an, an sexuellen Funktionsstörungen zu leiden (Herzog et al., 2005).

Die stimulierende und antidepressive Wirkung von Lamotrigin könnte gegebenenfalls für positive Effekte auf sexuelle Funktionen mit verantwortlich sein; kasuistische Berichte hierzu wurden publiziert (Grabowska-Grzyb et al., 2006; Husain et al., 2000).

Aus unseren Ergebnissen wird deutlich, dass sich auch ein Effekt der Erkrankung selbst auf den Quotienten aus Testosteron und luteotropem Hormon darstellen lässt. Die Männer mit extratemporal generierten Epilepsien ohne enzyminduzierende antiepileptisch wirksame Medikation unterschieden sich darin nicht von den Kontrollpersonen, diejenigen mit einer Temporallappenepilepsie ohne Enzyminduktoren hingegen sehr wohl. Durch enzyminduzierende Antiepileptika verstärkte sich der Unterschied zu den Kontrollpersonen bei Männern mit einer Temporallappenepilepsie und die Enzyminduktoren minderten den Quotienten aus Testosteron und luteotropen Hormon signifikant auch bei Männern mit einer extratemporal generierten Epilepsie.

Aus klinischer Sicht wäre es daher umso wichtiger, gerade bei extratemporalen Epilepsien Enzyminduktoren zu meiden. Immerhin zeigten Männer mit einer solchen Epilepsieform ohne enzyminduzierende Antiepileptika keinen Unterschied bezüglich des Quotienten aus Testosteron und luteotropen Hormon gegenüber den gesunden Probanden. Dieses Ergebnis hatten wir in einer früheren Untersuchung noch nicht

darstellen können (Bauer et al., 2004).

Vielleicht ist es aber umso mehr bei den Männern mit einer Temporallappenepilepsie von Bedeutung enzyminduzierende Antiepileptika zu meiden.

Die klinische Relevanz einer geminderten Serumkonzentration von Testosteron kann nämlich erst dann mit sexuellen Funktionsstörungen sicher korreliert werden, wenn die Werte unterhalb der Referenzbereiche liegen. Solch deutliche Erniedrigungen sind am ehesten bei Männern mit einer Temporallappenepilepsie unter der Therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika zu erwarten. So konnten wir in einer früheren Untersuchung bei 26 Männern mit einer Temporallappenepilepsie unter Carbamazepintherapie bei dreizehn Männern eine Minderung des Quotienten aus Testosteron und luteotropen Hormon unter die fünfte Perzentile der Kontrollgruppe dokumentieren, bei 15 Männern lag der Wert für freies Testosteron unter der fünften Perzentile. Bei fünf der sieben Patienten, die einen Libdoverlust angaben, lag der Wert für freies Testosteron unter der fünften Perzentile Gesunder (Stoffel-Wagner et al., 1998).

Die Tatsache, dass die Erkrankung an einer Epilepsie auch ohne die Effekte der enzyminduzierenden antiepileptisch wirksamen Medikation Einfluss auf Parameter sexueller Funktion haben kann, wird auch aus anderen Untersuchungen transparent. So berichteten Männer mit einer Epilepsie in einer Fragebogen gestützten Analyse (Sexualitätsfragebogen für Männer) signifikant häufiger als gesunde Männer über erektile Funktionsstörungen vor Erkrankungsbeginn (Westheide et al., 2007).

Möglicherweise sind Stimmungs-relevante Einflüsse hierfür mitverantwortlich, wie bereits beim Einfluss von Lamotrigin oben angedeutet. Zunehmend zeigt sich nämlich, dass depressive Störungen der Manifestation einer Epilepsie voran gehen können (Kanner, 2008). Der Effekt einer psychischen Erkrankung auf Libdo und die erektile Funktion des Mannes ist dabei deutlich markanter als die Tatsache der

Epilepsieerkrankung selbst (Westheide et al., 2007).

Die Vielfalt möglicher Einflüsse (Erkrankung, Medikation, Stimmung) auf sexuelle Funktionen eines Mannes mit Epilepsie lässt es als unwahrscheinlich erachten, durch die Änderung einzelner Faktoren, etwa der antiepileptisch wirksamen Medikation, sprunghafte Erfolge zu erzielen, wie es einzelne Autoren berichten. Dennoch sollten negative Faktoren, wie der Einsatz enzyminduzierender Antiepileptika in der Behandlungsstrategie berücksichtigt werden, um das derzeit Mögliche nicht unversucht zu lassen.

Kommen wir noch einmal zum Untersuchungsziel der hier vorgelegten Analyse zurück. Die Grundannahme unserer Untersuchung war die Hypothese, dass die Erkrankung an einer Temporallappenepilepsie (im Gegensatz zu einer extratemporalen Epilepsie) und/oder die Therapie mit hepatisch enzyminduzierenden antiepileptisch wirkenden Mitteln (im Gegensatz zu nicht Leberenzym-induzierenden Antiepileptika) Einfluss auf sexuelle Steroidhormone hat, jeweils gemessen am Quotienten aus Testosteron und luteotropem Hormon. Postuliert wurde, dass dieser Effekt bei Männern mit einer extratemporalen Epilepsie und der Therapie mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika nicht nachweisbar sein sollte.

Insgesamt bestätigt diese Analyse, die auf eine größere Anzahl von Patienten zurückgreifen konnte, die Ergebnisse früherer Studien (Bauer et al., 2004; Isojärvi et al., 2004). Sie legt nahe, sich des Einflusses hepatisch enzyminduzierender Antiepileptika auf sexuelle Steroidhormone in der Therapie von Männern mit Epilepsie bewusst zu sein. Mögliche Therapiealternativen sollten daher in Betracht gezogen werden, auch wenn die *klinische* Bedeutung des genannten Laborparameters letztlich noch nicht ausreichend untersucht ist.

Wir hatten erwartet, dass sich der Effekt enzyminduzierender Antiepileptika

insbesondere bei der Therapie von Epilepsien extratemporalen Ursprungs darstellen würde. Aus unseren Ergebnissen wird deutlich, dass sich ein Effekt der Erkrankung selbst auf den Quotienten aus Testosteron und luteotropen Hormon darstellen lässt. Die Männer mit extratemporal generierten Epilepsien ohne enzyminduzierende antiepileptisch wirksame Medikation unterschieden sich darin nicht von den Kontrollpersonen, diejenigen mit einer Temporallappenepilepsie ohne Enzyminduktoren hingegen sehr wohl. Durch enzyminduzierende Antiepileptika verstärkte sich der Unterschied zu den Kontrollpersonen bei Männern mit einer Temporallappenepilepsie und die Enzyminduktoren minderten den Quotienten aus Testosteron und luteotropen Hormon signifikant auch bei Männern mit einer extratemporal generierten Epilepsie.

Wie in vielen früheren Untersuchungen zu dem hier dargestellten Thema ist die Aussagekraft der gemessenen Laborwerte in Bezug auf klinische Effekte diskutabel. Unsere Untersuchung erfasste nicht Parameter sexuellen Befindens oder der Reproduktivität der Patienten, sondern bezog sich auf Abweichungen des T/LH Quotienten. In der laborchemischen Evaluation infertiler Männer ist dies einer der Messparameter für die Funktion der Leydig Zellen und daher von Relevanz (Andersson et al., 2004). Dennoch sollten zukünftige Untersuchungen die klinischen Parameter der Reproduktivität stärker berücksichtigen.

5. Zusammenfassung

Gegenstand der Untersuchung war die Erörterung der Frage, in welcher Form und in welchem Ausmaß die endokrin reproduktive Gesundheit von Männern mit Epilepsie durch morbogene oder medikamentöse Faktoren beeinträchtigt wird. Als Bestimmungsgrösse wählten wir den Quotienten aus Testosteron und luteotropem Hormon (T/LH).

Unsere Hypothese lautete, dass bei Männern mit einer Temporallappenepilepsie der T/LH-Quotient bereits durch die Erkrankung beeinflusst wird (via Efferenzen des limbischen Systems zum Hypothalamus), während dies bei Männern mit einer extratemporalen Epilepsie nicht der Fall ist. Desweiteren nahmen wir an, dass die Behandlung mit einem enzyminduzierenden Antiepileptikum den T/LH-Quotienten beeinflusst (verminderte biologische Wirksamkeit von Testosteron), durch nicht enzyminduzierende Antiepileptika hingegen nicht.

Für die Untersuchung wurden Daten von 324 Männern mit Epilepsie erfasst. Für 124 Männer wurden die Befunde neu erhoben, das heisst anhand der Labordatei aus den Ergebnissen der Routineuntersuchungen anlässlich einer ambulanten Untersuchung in den Jahren 2006 und 2007 entnommen. Die Daten von 200 Patienten mit identischen Auswahlkriterien lagen bereits vor. Als Vergleichsgruppe dienten bereits vorliegende Untersuchungsergebnisse von 105 Männern, die im Rahmen einer Blutspende untersucht worden waren.

Einschlusskriterien waren die Erkrankung an einer Epilepsie mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen, antikonvulsive Monotherapie oder unbehandelt, konstante Dosierung der Antiepileptika für mindestens drei Monate vor der Untersuchung und keine Hinweise auf endokrine und/oder psychische Begleiterkrankungen (insbesondere eine bestehende Depression).

Bestimmt wurden Testosteron und luteotropes Hormon im Rahmen der Routineuntersuchung der Patienten. Klinische Daten wurden den Krankenunterlagen entnommen.

Wir teilten die Patienten in solche mit einer Temporallappenepilepsie oder einer Epilepsie extratemporalen Ursprungs ein (Klassifikation anhand der klinischen Daten). Als enzyminduzierend bewerteten wir die Antiepileptika Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Oxacarbazepin in Dosierungen über 900 mg/Tag (N=115), als nicht-enzyminduzierend die Antiepileptika Valproat, Gabapentin, Levetiracetam und Oxcarbazepin in Dosierungen unter 900 mg/Tag. Unbehandelte Männer wurden in die Gruppe der Patienten mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika eingeordnet (N=86).

Bei 201 der 324 Patienten lagen ausreichende Daten vor, um eine Unterteilung in Epilepsien extratemporalen oder temporalen Ursprungs vorzunehmen.

Diese 201 Männer waren im mittleren Alter von 37,5 Jahren (Standardabweichung 12,6) und litten im Mittel seit 14,7 Jahren (Standardabweichung 12,5) an einer Epilepsie.

Ein Patient wurde wegen eines ungewöhnlich hohen T/LH-Quotienten ausgeschlossen, so dass die Daten von 200 Patienten für die Berechnungen herangezogen werden konnten.

163 dieser 200 Patienten hatten einen temporalen Anfallsursprung, davon nahmen 91 eine enzyminduzierende antikonvulsive Therapie, 72 erhielten Antiepileptika, die nicht Leberenzym-induzierend wirkten. 37 Männer litten an einer Epilepsie extratemporalen Ursprungs. Von diesen nahmen 24 Männer enzyminduzierende Medikamente, 13 wurden mit nicht enzyminduzierende Mitteln behandelt.

Der T/LH-Quotient war in allen Patienten-Untergruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert, ausser bei Männern mit extratemporaler Epilepsie unter der

Therapie mit nicht enzyminduzierenden (oder keinen) Antiepileptika.

Am niedrigsten war der Quotient bei Männern mit einer Temporallappenepilepsie unter enzyminduzierender antikonvulsiver Behandlung.

Signifikante Abweichungen zu anderen Patientengruppen konnten aber nicht dargestellt werden.

Die Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese in Bezug auf den Einfluss der enzyminduzierenden Antiepileptika auf den T/LH-Quotienten. Einen morbogen bedingten Unterschied konnten wir jedoch nicht darstellen.

Schlussfolgernd erscheint es angemessen eine enzyminduzierende, antikonvulsive Medikation in der Therapie bei Männern mit Epilepsie möglichst zu meiden.

6. Datensammlung

Pat.-Nr.	Geb. Dat.	Vorst-Dat	LH	FSH	Testo [ng/ml]	Estradiol pg/ml	DHEAS ng/ml	SHBG nmol/l
1	26.09.1956	02.05.2006	4,4	4,94	5,07	<20,0	1920	46,5
2	01.07.1978	05.07.2006	6,6	5,58	5,38	20,7	2890	43,2
3	01.10.1949	05.07.2006	3,92	5,75	3,4	<20	526	33,8
4	10.02.1968	05.07.2006	0,927	2,61	3,09	22,4	3900	50,7
5	07.09.1959	23.01.2006	6,8	2,68	6,87	31,1	1760	50,2
6	12.06.1982	18.01.2006	0,98	0,426	4,39	68,2	654	11,5
7	17.09.1979	17.01.2006	1,05	2,35	4,9	38,5	3240	13,6
8	09.12.1973	17.01.2006	2,21	4,47	5,4	48,4	899	25,7
9	16.04.1985	17.01.2006	2,4	1,67	6,98	36,5	1540	21,1
10	17.09.1984	11.01.2006	2,96	2,55	4,04	36,2	2150	9,1
11	09.09.1920	10.01.2006	8,78	12,9	2,66	86,4	<150	15,1
12	30.06.1958	10.01.2006	2,4	10,4	5,36	22,6	2180	32,8
13	10.04.1925	10.01.2006	4,66	19,3	2,6	30,4	942	34
14	20.04.1962	27.07.2006	1,29	4,75	4,92	23,7	1280	48,6
15	20.06.1969	27.07.2006	2,36	5,87	3,05	32,6	1180	19,2
16	15.08.1957	27.07.2006	3,61	2,96	7,74	41,6	1670	63,6
17	27.10.1957	21.07.2006	2,75	13,9	4,43	39,8	4370	16,7
18	16.05.1961	27.07.2006	2,68	4,53	7,25	28,1	3800	27,5
19	07.08.1969	17.07.2006	1,42	3,42	4,03	<20	1010	22,4
20	30.01.1989	17.07.2006	11,1	39,8	2,98	37,2	2860	14,7
21	07.07.1960	14.07.2006	2,64	9,31	10,2	48,3	517	44,4
22	31.12.1961	13.07.2006	4,08	8,85	7,49	20,1	894	104
23	21.12.1960	13.07.2006	4,18	7,45	5,96	23,3	4070	24,9
24	06.07.1970	20.07.2006	0,924	3,57	2,85	32,9	1030	23,6
25	26.10.1959	18.07.2006	2,58	2,36	5,61	32,9	2470	22,8
26	01.07.1976	18.07.2006	0,828	1,1	5,63	78,1	653	15,2
27	01.07.1971	08.07.2006	4,4	4,94	5,07	<20	1920	
28	25.04.1986	13.07.2006	1,56	1,24	2,7	126	<150	9,45
29	05.09.1950	10.07.2006	0,69	0,848	3,46	122	<150	13,1

30	13.03.1959	06.07.2006	1,35	0,966	3,55	72,1	768	8,4
31	04.01.1986	04.07.2006						
32	29.01.1969	28.06.2006	0,941	0,651	5,18	116	551	10,3
33	03.06.1951	23.06.2006	0,526	0,255	1,2	155	<150	3,56
34	11.03.1965	23.06.2006	1,38	0,898	2,29	114	251	5,92
35	18.06.1991	22.06.2006	2,41	2,13	1,34	81	294	50,6
36	17.06.1969	13.06.2006	1,37	1,31	5,47	85,2	993	13,5
37	27.08.1941	13.06.2006	3,04	2,04	3,72	46,5	2070	15,2
38	16.06.1977	22.06.2006	0,38	0,262	3,22	134	375	5,28
39	12.07.1953	30.05.2006	6,08	9,41	6,33	26,3	303	64,9
40	24.10.1977	24.05.2006	4,58	8,39	7,49	36,4	503	62,8
41	24.01.1986	24.05.2006	4,8	3,19	5,34	25,4	2680	35,9
42	18.09.1987	21.06.2006	6,65	24,2	5,18	53,1	1110	36,6
43	12.09.1980	21.06.2006	5,86	3,26	4,66	45,7	2160	20,1
44	16.02.1966	03.07.2006	2,45	10,1	5,34	27,1	2370	30
45	16.03.1969	18.01.2006	9,85	15,4	2,86	71,7	<150	15,8
46	10.01.1984	25.01.2006	2,68	1,66	6,86	30,4	1670	21,8
47	14.11.1984	25.01.2006	3,58	3,05	3,96	37,2	2360	8,93
48	11.07.1978	26.01.2006	2,39	4,73	5,72	41	1040	24,6
49	23.11.1931	26.01.2006	1,36	2,54	6,27	27,9	679	44,6
50	03.05.1987	26.01.2006	1,08	2,68	4,79	38,3	3660	13,6
51	17.10.1981	30.01.2006	6,53	2,46	7,9	31,1	1940	50
52	14.12.1959	30.01.2006	24,1	35,7	3,76	<20	619	59,1
53	04.01.1989	30.01.2006	1,42	0,287	4	56,9	1460	8,92
54	09.08.1986	01.02.2006	1,47	2,42	6,46	36,5	555	47,5
55	18.05.1957	01.02.2006	1,05	2,54	4,85	40	3500	13,8
56	15.11.1932	01.02.2006	1,07	0,521	3,91	47,9	759	11,9
57	23.07.1974	23.06.2006	6,52	2,52	7,31	31,4	1770	53,2
58	20.11.1987	13.06.2006	2,17	3,8	3,22	<20,0	955	21,3
59	16.02.1976	20.06.2006	24	34,9	3,68	<20,0	527	56,2
60	15.11.1965	12.06.2006	1,41	0,309	4,94	49,5	1550	8,93
61	26.03.1958	12.06.2006	5,41	3,33	4,48	31	2060	18,8
62	13.01.1988	12.06.2006	5,59	23,8	5,35	33,7	1020	34,3
63	24.03.1960	24.02.2006	1,29	4,75	4,92	23,7	1280	48,6

64	16.07.1952	04.05.2006	2,36	5,87	3,05	32,6	1180	19,2
65	29.07.1963	04.05.2006	3,61	2,96	7,74	41,6	1670	63,6
66	28.06.1958	30.03.2006	2,75	13,9	4,43	39,8	4370	16,7
67	19.06.1983	28.03.2006	2,68	4,53	7,25	38,1	3800	27,5
68	25.10.1989	28.03.2006	1,42	3,42	4,03	<20,0	1010	22,4
69	31.05.1946	28.03.2006	2,64	9,31	10,2	48,3	517	44,4
70	21.11.1965	27.32006	4,18	7,45	5,96	23,3	4070	24,9
71	16.10.1954	05.04.2006	0,924	3,57	2,85	32,9	1030	23,6
72	13.12.1965	28.03.2006	0,828	1,1	5,63	78,1	653	15,2
73	22.09.1982	02.05.2006	4,51	2,53	4,03	26,1	4070	6,96
74	03.12.1941	21.04.2006	1,56	1,24	2,7	126	<150	9,45
75	04.07.1931	12.04.2006	0,69	0,848	3,46	122	<150	13,1
76	07.12.1979	18.04.2006	1,35	0,966	3,55	72,1	768	8,4
77	18.05.1937	18.04.2006	1,68	1,42	2,01	69,2	451	7,38
78	25.12.1963	13.04.2006	0,941	0,651	5,18	116	551	10,3
79	27.01.1965	05.04.2006	0,526	0,255	1,2	155	<150	3,56
80	07.11.1940	05.04.2006	1,38	0,898	2,29	114	251	5,92
81	28.02.1943	13.04.2006	2,41	2,13	1,34	81	294	5,06
82	20.08.1960	11.04.2006	3,04	2,04	2,72	46,5	2070	15,2
83	05.12.1978	06.04.2006	1,84	2,65	4,44	24,8	2910	14,8
84	03.10.1970	31.03.2006	380	262	3,22	134	375	5,28
85	24.08.1963	08.02.2006	6,08	9,41	6,33	26,3	303	64,9
86	08.11.1953	10.02.2006	4,58	8,39	7,49	36,4	503	62,8
87	30.06.1978	08.02.2006	4,8	3,19	5,34	25,4	2680	35,9
88	02.05.1976	07.02.2006	1,94	1,36	4,07	39,1	4410	15,5
89	21.10.1954	07.02.2006	2,28	2,95	3,87	45,2	759	23,9
90	31.03.1982	06.02.2006	2,77	1,79	8,38	29	3030	50,7
91	05.07.1966	06.02.2006	1,85	10,1	2,76	26,5	3600	11,3
92	05.01.1983	03.02.2006	1,92	1,96	3,45	43,2	2790	18,1
93	16.06.1962	06.02.2006	4,74	11,3	4,22	50,3	1330	26,6
94	31.03.1959	24.04.2007	3,8	4,3	7,71	31,3	1570	66,2
95	08.02.1970	23.04.2007	3,6	2,7	4,21	25,1	1120	24,4
96	08.03.1978	23.04.2007	3,3	3,7	6,57	Kleiner20,0	4240	37,4
97	07.12.1979	20.04.2007	3,6	3,5	5,74	Kleiner 20,0	2220	29,5

98	08.04.1989	19.04.2007	4,3	1,3	6,95	20,9	2100	43
99	21.11.1965	16.04.2007	2,7	9,4	5,7	Kleiner 20,0	3740	32,3
100	20.07.1951	16.04.2007	7,6	7,2	4,23	Kleiner 20,0	1120	29,5
101	09.07.1984	16.04.2007	5,6	13,9	4,04	21,5	3420	20,3
102	19.03.1952	10.04.2007	1,4	9,6	2,86	29	3970	21,3
103	03.06.1946	10.04.2007	2,8	6,5	4,41	22,2	1140	64,9
104	26.03.1992	20.03.2007	1,9	2,4	3,67	Kleiner 20,0	2370	17,4
105	17.04.1973	23.03.2007	2,6	3,5	4,11	Kleiner 20,0	772	32,1
106	01.09.1956	15.03.2007	2	3,4	4,45	25,8	2000	19,9
107	01.10.1982	15.03.2007	5,8	11,9	4,77	23,7	1970	23,5
108	17.12.1949	15.03.2007	5,6	9,1	4,51	Kleiner 20,0	1010	55,8
109	02.07.1972	14.03.2007	2,3	6,5	5,16	21,4	2930	23,6
110	13.11.1950	13.03.2007	8,3	5,1	3,86	25,6	447	34,1
111	29.10.1966	13.03.2007	4,4	3,6	4,58	Kleiner 20,0	1200	49
112	23.12.1966	12.03.2007	1,4	2,3	2,65	Kleiner 20,0	1930	17
113	13.05.1967	09.03.2007	4,7	10,7	4,35	Kleiner 20,0	1940	27,9
114	15.07.1980	09.03.2007	3,1	3,7	5,97	30,4	2370	34,6
115	23.07.1974	07.03.2007	2	4,5	5,07	Kleiner 20,0	3870	22,4
116	09.12.1985	06.03.2007	4,2	2,1	3,72	23,9	1820	16
117	06.05.1983	01.03.2007	2,9	2,2	4,3	Kleiner 20,0	3030	19,3
118	13.12.1975	01.03.2007	1,3	1,3	5,08	Kleiner 20,0	2060	23,5
119	04.12.1961	28.02.2007	3,6	3,1	3,74	Kleiner 20,0	1580	28,7
120	03.07.1977	28.02.2007	2,1	3,2	4,29	Kleiner 20,0	1210	26,9
121	16.10.1980	22.02.2007	6,1	3,7	6,97	20,9	3750	33,7
122	21.03.1991	08.02.2007	3,7	4,7	4,5	Kleiner 20,0	2520	25,1
123	07.01.82	08.02.07	2,5	4,1	5,58	Kleiner 20,0	1670	61,6
124	28.11.50	07.02.07	3,3	10	3,6	Kleiner 20,0	2260	29,2

Epilepsie-Ursachen	Anfallstyp	Anfallsursprung	EEG	MRT/CT	Erkrankungsdauer	Manifestation	Anfallsfreiheit	Operation	Medikation	Andere	CBZ-Dosis
4	22	22	217	24	5	45.	1	0	0	1	
4	1	11	218	0	4	24	1	0	6	0	
29	11	12	23	0	1	55.	1	0	14	0	
1	15	10	3	31	32	6	0	0	11	0	
4	11	0	1	0	1	46	1	0	0	0	
1	12	2	3	1	16	8	0	0	1	0	800
4	15	0	1	0	4	23	1	0	3	0	
4	22	12	217	0			1	0	1	0	1400
1	2	0	3	0	10	11	1	0	0	0	
2	1	12	23	612	2	19	1	0	6	0	
4	2	0	23	1			1	0	0	0	
4	23	22	1							1	
4		0	3	0	0	81	1	0	0	0	
2	23	0	218				1	0	3	0	
21	2	11	23	1			1	1	13	0	
27	22	11	21	0	9	40	1	1	6	0	
4	2	11	23	0			1	1	1	0	900
3	22	12	23	0	23	22	0	0	6	0	
2	22	12	23	1	17	20	1	1	13	0	
4	15	12	22	10	9	8	1	0	13	0	
2	22	12	22	0			1	1	13	0	
4	13	10	21	0			0	0	3	0	
27	22	11	224	0	46	1	1	0	14	0	
4	23	11	21	811	34	2	1	1	15	0	
4	23	6	1	97			1	0	14	0	
3	21	12	22	0	3	27	1	0	1	0	1200
2	23	12	1	0			1	0	6	0	
1	15	0	1	0	2	18	0	0	3	0	
2	21	10	1	0			0	0	6	0	
4	23	12	22	0	37	4	1	1	7		

1	1	10	3	0	6	14	1	0	6	0	
2	22	2	1	0	17	20	1	0	3	0	
2	21	12	225	0			1	1	6	0	
2	22	11	216	0	20	21	1	1	13	0	
4	11	0	1	0	4	11	1	0	0	0	
21	21	12	22	0			0	1	13	0	
2	22	12	1	812	1	64	0	0	3	0	
3	23	1	1	0			1	0	6	0	
4	22	11	1	1			1	0	13	0	
4	15	22	217	1	0,5	29	1	0	6	0	
4	15	0	3	1	1	19	1	0	3	0	
2	15	10	3	0			0	1	6	0	
4	14	12	1	0	10	16	1	0	11	0	
22	15	21	29	34	0,5	40	1	1	6	0	
22											
1	1	10	1	0			1	0	3	0	
3	23	11	23	0	3	19	1	0	1	0	600
3	22	12	22	1	5	23	0	0	14	0	600
25	22	12	25	810	1	74	0	0	11	0	
4	14	12	22	0	0,5	19	0	0	0	0	
4	12	10	3	1	8	17	1	0	3	0	
4	23	22	218	0			1	0	1	0	1200
4	16	0	1	1	7	14	0	0	3	0	
21	23	21	216	662	1	19	0	0	1	0	800
21	21	32	211	67	10	39	1	1	0	0	
24	21	12	1	0			1	1	1	0	1000
22	22	12	217	0	13	19	0	0	6	0	
4	22	11	21	1	10	9	1	0	13	0	
4	21	21	224	0	2	28	0	1	15	0	
23	21	12	22	0	29	12	0	1	6	0	
4	1	0	1	0			1	0	1	0	400
4	15	0	1	1	4	14	1	0	6	0	
4	22	0	1	0	12	34	1	0	2	0	
3	14	0	1	1	19	35	0	0	6	0	

22	23	21			18	25					
21	21	2	29	0	1	47	0	1	6	0	
1	15	0	1	1	7	16	0	0	6	0	
3	15	12	22	1	2	15	0	0	11	0	
4	23	1	1	0	2	58	1	0	14	0	
3	22	11	21	81	19	22	0	1	6	0	
23	12	12	23	0	3	49	0	0	11	0	
4		0	1	0	22	19	0	0	0	0	
3	23	11	218	1	10	14	0	0	14	0	
3	21	0	1	1			1	0	13	0	
21	15	11	21	654	15	60	0	1	14	0	
4	1	22	28	1	4	23	1	0	3	0	
4	21	11	23	0	21	48	1	0	6	0	
21	23	11	21	0	6	37	0	1	13	0	
21	1	2	1	0	0	41	1	1	1	0	800
4		0	21	1			0	0	6	0	
4		0	1		3	60	0	0	0	0	
4		0	1	0	8	38	0	0	0	0	
4	15	0	1	1	5	23	1	0	3	0	
4		0	1	1	8	28	0	0	0	0	
21	21	31	1	1			1	1	1	0	900
2	22	11	21	0	8	45.	1	1	16	0	
4		0	1	0	27	1	0	0	0	0	
4	1	0	1	0			1	0	7	0	
3	1	0	3	0			1	0	3	0	
1	12	0	1	0	8	16	1	0	3	0	
4		0	1	0	36	4	0	0	0	0	
27	21	0	1	0	23	0	1	0	6	0	
4	21	12	22	0			1	1	0	0	
3	1	11	21	0	29	19	0	0	3	0	
2	23	12	22	0			1	1	1	0	1200
1	11	0	3	0	11	18	0	0	13	0	
4	15	0	1	1	5	23	1	0	3	0	
3	22	11	21	1	4	14	0	0	14		

4	22	11	21	0			1	1	6	0	
4		11	1	0			1	1	1	0	1000
1	15	0	3	1	1	22	1	0	6	0	
4	22	12	1	0	8	47	0	0	6	0	
4	15	0	1	1	2	59	1	0	1	0	600
1	22	0	236	0	5	10	1	0	3	0	
2	21	1	21	0	9	15	1	1	1	0	600
4		1	1	1	1	50	0	0	0	0	
4	21	12	22	0			1	1	14	0	
4	1	12	22	1	25	33	0	0	0	0	
21	22	12	22	668			1	0	14	0	
21	15	12	23	666	0,5	57	1	0	6	0	
27	2	11	26	0	37	4	1	0	1	0	1500
4		0	1	0			1	0	1	0	600
25	21	11	21	661	12	28	0	0	13	0	
21	21	11	21	661			1	1	0	0	0
22	22		217	0	14	19	0	0	6	0	
1	1	0	1	1	1	21	1	0	13	0	
24	21	11	21	0	14	10	0	1	6	0	
3	23	1	1	0	2	30	0	0	13	0	
4		1	1	0	0,5	45.	1	0	14	0	
3	23	1	1	1	20	10	0	0	1	0	600
4	15	0	1	0	1	26	1	0	3	0	
4	21	21	1	1	0,5	15	0	0	13	0	
1	15	0	3	1	16	9	1	0	3	0	
3	1	0	1	0			1	0	11	0	

CBZ-Spiegel	TPM Dosis	TPM Serum	LTG Dosis	LTG Spiegel	Oxb Dosis	Oxb Spiegel	VPA Dosis	VPA Spiegel	Leve Dosis	Leve Spiegel	Prega Dosis
			200	4,4							
					600	7,1					
	250	9,2									
7,1											
							1000	60,2			
8,2											
			150	2,5							
							1000	30,5			
									1500	20,8	
8,6			250	4,1							
			400								
									2000	20,7	
									2000	11,3	
									2500	15,3	
							3000	103			
					1200	17,2					
											300
					900	9,6					
8,1											
			200	2,4							
							1500	69,6			
			400	6,1							
			100	3,7							
							900	69,8			
			400	7							
									2000	25	

					3000	37,7					
									1750	30,9	
					1800	26,1					
							1000	46,4			
			350	6							
7,2									4000	40,3	
			600	4,5							
							1100	55,4			
8,4											
							2400	121,3			
							1200	48,6			
			600	6,7							
							1500	43,8			
8,8											
									2000	29,1	
							1000	57			
					2300	28					
			400	8,8							
9											
			300	5,3							
			325	4,7							
11											
							800	57,1			
6,3											
					600	11,8					
					750	5,8					
			50	0							

Medikation	Epilepsie-Ursachen	Anfallstypen	Anfallsursprung	EEG
0 - nimmt keine A.	1 - Idiopathisch	1 - generalisierte Anfälle	0 - unklar	1 - unauffällig
1 - nimmt CBZ		1.1 - Absencen		
2 - nimmt PHE	2 - Symptomatisch	1.2 - myoklonische A.	1 - temporal	2 - Herdbefund
3 - nimmt VPA	2.1 - Tumor	1.3 - klonische A.	1.1 - temporal links	2.1 - temporal links
4 - nimmt PB	2.2 - Trauma	1.4 - tonische A.	1.2 - temporal rechts	2.2 - temporal rechts
5 - nimmt PRI	2.3 - Entzündung	1.5 - tonisch-klonische A.		2.3 - bitemporal
6 - nimmt LTG	2.4 - Hippokampusklerose	1.6 - atonische (astatische) A.	2 - frontal	
7 - nimmt GBP	2.5 - Vasculäre Malformation		2.1 - frontal links	2.4 - parietal links
8 - nimmt VGB	2.6 - Aufbaustörung	2 - fokale (partielle)	2.2 - frontal rechts	2.5 - parietal rechts
9 - nimmt Clonazepam	2.7 - Perinatale Hirnschädigung	2.1 - einfach fokale A.		2.6 - biparietal
10 - nimmt PHT	2.8 - Subdurales Emphyem	2.2 - komplex fokale A.	3 - parietal	
11 - nimmt Topiramamat	29 Nach Insult	2.3 - sek. generalisierte A.	3.1 - parietal links	2.7 - frontal links
12 - nimmt Brom	3 - Kryptogen		3.2 - parietal rechts	2.8 - frontal rechts
13 - nimmt Levetiracetam		3 - Status epilepticus		2.9 - bifrontal
14 - nimmt OXC	4 - Ursache unklar		4 - occipital	
15 - nimmt Pregabalin				2.10 - zentral links
16 - nimmt Primi				2.11 - zentral rechts
			5 - parieto-occ.	2.12 - bizentral
			6 - mesio-temporal	2.13 - occipital links
				2.14 - occipital rechts
			7 - temporo-lateral	2.15 - occipital bds.
			8 - praezentral-para-saggital	2.16 - fronto-temporal links
				2.17 - fronto-temporal rechts
				2.18 - fronto-temporal bds.
			9 - fronto-dorsal links	2.19 - fronto-temporo-parietal rechts
			10 - multifokal	2.20 - fronto-zentral links

				2.21 - fronto-zentral rechts
				2.22 - fronto-zentro-temporal links
				2.23 - fronto-zentro-temporal rechts
				2.24 - zentro-temporal links
				2.25 - zentro-temporal rechts
				2.26 - zentro-temporal bds.
				2.27 - zentro-temporo-lateral rechts
				2.28 - zentro-parietal links
				2.29 - temporo-mesial links
				2.30 - temporo-mesial rechts
				2.31 - temporo-posterior links
				2.32 - temporo-parieto-occipital rechts
				2.33 - parieto-occipital links
				3.34 - parieto-temporal rechts
				3.35 - basal links
				2.36 - bilateral
				3. - generalisiert

MRT/CT	Operation	Anfallsfreiheit
0 - kein MRT/CT vorhanden	0 - nein	0 - nein
	1 - ja	1 - ja
1 - unauffällig		
2 - Hippokampusanomalien		
2.1 - Hippokampussklerose links		
2.2 - Hippokampussklerose rechts		
2.3 - Hippokampusatrophie links		
2.4 - Hippokampusatrophie rechts		
3 - Kontusionen		
3.1 - temporal rechts		
3.2 - temporo-polar links		
3.3 - frontal links		
3.4 - bifrontal		
3.5 - bifronto-basal		
3.6 - Mittelhirn		
3.7 - Hirnstamm		
4 - Aneurysmata		
4.1 - Art. communicans post. links		
5 - Angiome		
5.1 - occipital rechts		
5.2 - frontal links		
5.3 - temporal links		
5.4 - parietal links		
5.5 - praezentral-parasaggital links		
5.6 - fronto-präzentral paramedian links		
6 - Tumoren		
6.1 - Gangliogliom WHO-Grad I		

6.1.1 - temporal links		
6.1.2 - temporal rechts		
6.1.3 - fronto-basal links		
6.1.4 - occipital rechts		
6.1.5 - temporo-mesial links		
6.3 - Oligodendrogliom WHO-Grad II		
6.3.1 - temporo-medial rechts		
6.3.2 - temporal links		
6.4 - Granulom, verkalkt		
6.4.1 - parieto-occipital links		
6.5 - Astrozytom		
6.5.1 - Hippocampus links		
6.5.2 - Gyrus temp. superior rechts		
6.5.3 - Inselcortex rechts		
6.5.4 - temporo-mesial links		
6.6 - Kavernome		
6.6.1 - K. temporo-mesial links		
6.6.2 - K. frontal links		
6.6.3 - K. frontal rechts		
6.6.4 - K. parahippokampal-temporo-basal links		
6.6.5 - K. occipital links		
6.6.6 - K. temporal rechts		
6.6.7 - K. temporo-occipital rechts		
6.6.8.-K. Hippocampal-rechts		
6.7 - Meningiom		
6.7.1 - M. bifrontal		
6.8 - Ependymom WHO Grad II		
6.8.1 - suprasellär		

7	- Cysten		
7.1	- Arachnoidalcysten		
7.1.1	- A. temporo-polar links		
7.1.2	- A. temporal rechts		
8	- Hirnsubstanzdefekte		
8.1	- Gliose temporo-polar links		
8.2	- Gliose frontal-praezentral links		
8.3	- Gliose occipital links		
8.4	- Substanzdefekt parietal rechts		
8.5	- Atrophie Temporallappen links		
8.6	- Parenchymdefekt temporo-parietal links		
8.7	- Defekt linke Hemisphäre		
8.8	- Defekt fronto-parietal links		
8.9	- Gliose hippocampal links		
8.10	- Marklagerläsionen, multiple		
8.11	- Gliose temporal links		
8.12	- Läsion mesio-basal links		
8.13	- Sklerose, temporal rechts		
8.14	- Gliose frontal		
9	- Aufbaustörung		
9.1	- Ugyrie temporal links		
9.2	- Differenzierungsstörung temporal links		
9.3	- Hamartie		
9.4	- Mediaaneurysma temporal links		
9.5	- Differenzierungsstörung cortical links		
9.6	- Hypoplasie Temporallappen links		
9.7	Migrationstörung		
10	- Ventrikelasymetrie		
11	- Abzeß		

7. Literaturverzeichnis

Anderson DC. Sex-hormone-binding-globulin. Clin Endocrinol 1974; 3: 69-96

Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-de Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metabolism 2004; 89: 3161-3167

Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flügel D, Kluge M, Schramm J, Bidlingmaier F, Elger E. Serum anrogens return to normal after lobe epilepsy surgery in men. Neurology 2000; 55: 820-824

Bauer J, Krämer G, Luef G, Einflüsse der Epilepsieerkrankung af reproduktive endokrine Funktionen bei Männern, Aktuelle Neurologie (Sonderdruck). Stuttgart- New York: Thieme, 2003

Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B, Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. Neurology 2004; 62: 243-246

Bauer J, Buchmüller L, Reuber M, Burr W. Which patients become seizure free with antiepileptic drugs? An observational study in 821 patients. Acta Neurol Scand 2008; 117: 55–59

Bauer J, Klingmüller D. Wich antiepileptic drug for men with epilepsy? A critical epileptological review. Nervenarzt 2008; 79: 1407-1412

Beastall GH, Cowan RA, Gray JM, Fogelman I. Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott Med J* 1985; 30: 101–105

Behre HM, Yeung CH, Holstein AF, Weinbauer GF, Gassner P, Nieschlag E. Diagnostik der Infertilität und des Hypogonadismus. In: Nieschlag E, Behre H (Hrsg) *Andrologie*. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 2000: 98-135

Clark JD, Elliott J. Gabapentin-induced anorgasmia. *Neurology* 1999; 53: 2209

Devinsky O. Neurologist-induced sexual dysfunction. Enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Neurology* 2005; 65: 980–981

Duncan S, Blaclaw J, Beastall GH, Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 197–204

Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids of both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68

Gil-Nagel A, Lopez-Munoz F, Serratos JM, Moncada I, Garcia-Garcia P, Alamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 142–149

Grabowska-Grzyb A, Naganska E, Wolanczyk T. Hypersexuality in two patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 663–665

Hamed S, Mohamed K, El-Taher A, Hamed E, Omar H. The sexual and reproductive health in men with generalized epilepsy: a multidisciplinary evaluation. *Int J Impotence*

Res 2006; 18: 287–295

Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for men with epilepsy. *Epilepsia* 1991; 37 (Suppl6): S34-S37

Herzog AG, Levesque LA. Testosterone, free testosterone, non-sex-hormone-binding globulin-bound testosterone, and free androgen-index: Which testosterone measurement is most relevant to reproductive and sexual function in men with epilepsy? *Arch Neurol* 1992; 49: 133-134

Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1016-1020

Hitiris N, Barrett JA, Brodie MJ. Erectile dysfunction associated with pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: five case reports. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 418–421

Husain AM, Carwile ST, Miller PP, Radtke RA. Improved sexual function in three men taking lamotrigine for epilepsy. *South Med J* 2000; 93: 335–336

Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 781–786

Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllylä VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990; 47: 670-676

Isojärvi JIT, Repo M, Pakarinen AJ, Likkarinen O, Myllylä VV. Carbamazepine,

phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1995a; 36: 366-370

Isojärvi JIT, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllylä VV. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995b; 47: 461–464

Isojärvi JIT, Löfgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004; 62: 247-253

Isojärvi JIT, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207–223

Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 190-194

Krause W. Die endokrine Basis von sexuellen Funktionsstörungen im Alter. *Urologe* 2000; 39: 411–413

Labbate LA, Rubey RN. Gabapentin-induced ejaculatory failure and anorgasmia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 972

Levesque LA, Herzog AG, Seibel MM. The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 243–245

Luef G, Krämer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients

improves pre-existing sexual dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 94-99

Mercier C, Alfsen A, Baulieu EE. Testosterone binding globulin. In: Proceedings of the second symposium on steroid hormones, Ghent. *Excerpta Med Int Congress Series* 1965; 101: 212

Mölleken D, Richter-Appelt H, Stodieck S, Bengner T. Sexual quality of life in epilepsy: correlation with sex hormone levels. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 226-231

Montes JM, Ferrando L. Gabapentin-induced anorgasmia as a cause of noncompliance in a bipolar patient. *Bipolar Disord* 2001; 3: 52

Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, Solinas GP, Amoretti G, Tartara A. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995; 36: 360-365

Nag D, Garg RK, Banerjee A. Sodium valproate monotherapy and sex hormones in men. *Neurol India* 1997; 45: 240-243

Newman LC, Broner SW, Lay CL. Reversible anorgasmia with topiramate therapy for migraine. *Neurology* 2005; 65: 1333-1334

Patsalos PN, Zakrewska JM, Elyas AA. Dose dependent enzyme induction by oxcarbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 187-188

Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, Myllylä VV, Isojärvi JT. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and Oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001a; 56: 31-36

Rättyä J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isojärvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001b; 57: 440–444

Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet* 2007; 369: 512–525

Røste LS, Taubøll E, Mørkrid L, Bjornenak T, Saetre ER, Morland T, Gjerstad L. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol* 2005; 12: 118–124

Sachdeo R, Sathyan RR. Amelioration of erectile dysfunction following a switch from carbamazepine to oxcarbamazepine: recent clinical experience. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1065-1068

Schulz P, Walker JP, Peyrin L, Soulier V, Curtin F, Steimer T. Lower sex hormones in men during anticipatory stress. *NeuroReport* 1996; 7: 3101-3104

Smaldone M, Sukkariéh T, Reda A, Khan A. Epilepsy and erectile dysfunction: a review. *Seizure* 2004; 13: 453–459

Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flügel D, Brennemann W, Klingmüller D, Elger CE. Serum sex-hormones are altered in patients with chronic focal epilepsies treated with anticonvulsant drugs (Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication). *Epilepsia* 1998; 39: 1164-1173

Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone

level for the long term hormonal milieu. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 939–942

Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Physiologie der Hodenfunktion. In: Nieschlag E, Behre H (Hrsg) *Andrologie*. 2. Aufl. Springer, Heidelberg 2000: 27-67

Westheide J, Helmstaedter C, Elger C, Cooper-Mahkorn D, Sträter B, Maier W, Kühn KU. Sexuality in male psychiatric inpatients. A descriptive comparison of psychiatric patients, patients with epilepsy and healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 183-190

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. Burr für die statistischen Analysen und Berechnungen. Darüber hinaus möchte ich mich bei Fr. Prof. Dr. Stoffel-Wagner für die laborchemischen Bestimmungen bedanken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Bauer, der das Fortkommen dieser Arbeit intensiv betreute, und mir stets beratend zur Seite stand.