

Epilepsia y desarrollo sexual en adolescentes

Jaime Carrizosa Moog*

RESUMEN

Los efectos de las epilepsias y de los fármacos antiepilépticos en el desarrollo sexual de los adolescentes han sido poco estudiados. Las epilepsias *per se* pueden alterar los ritmos de secreción de las hormonas del eje hipotálamo-hipofisiario y contribuir a que se altere la evolución puberal. Los fármacos antiepilépticos pueden afectar la talla en ambos sexos y producir cambios en el tamaño testicular y en la longitud del pene. En las mujeres adolescentes existen los riesgos del síndrome de ovario poliquístico y de la epilepsia catamenial. En los hombres se pueden afectar la fertilidad y el desempeño sexual. Es necesario hacer más estudios sobre este asunto, que incluyan los efectos de los nuevos medicamentos anticonvulsivantes.

PALABRAS CLAVE

Adolescente; Desarrollo Sexual; Epilepsia; Hormonas

SUMMARY

Epilepsy and sexual development in adolescents

The effects of epilepsies and of antiepileptic drugs on the sexual development of adolescents have been poorly studied. Epilepsy may by itself alter the rhythms of secretion of the hypothalamic-hypophyseal axis, thus contributing to alter pubertal evolution. Antiepileptic drugs may affect height in both women and men, and produce changes in testicular size and penile length. Adolescent epileptic women are at risk to develop polycystic ovary syndrome and catamenial epilepsy. Fertility and sexual performance may be affected in men. Further studies on this subject are required including those focused on the new antiepileptic drugs.

KEY WORDS

Adolescent; Epilepsy; Hormones; Sexual Development

* Profesor Asistente, Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia. Médico general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Neurólogo Infantil, Universidad de Chile.
Correspondencia: Jaime Carrizosa Moog; posgrado@medicina.udea.edu.co

Recibido: agosto 10 de 2010
Aceptado: septiembre 21 de 2010

INTRODUCCIÓN

Existen muchos estudios sobre los efectos de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos en los ciclos menstruales y el embarazo; son menos frecuentes los artículos que hacen referencia a los efectos en los hombres y, finalmente, son escasos los estudios en adolescentes. Dado que la adolescencia es un período crítico en el desarrollo físico y sexual, es posible que tanto la epilepsia por sí misma, como el efecto de algunos de los medicamentos puedan interferir con el desenlace normal de este proceso. Se pretende en este artículo revisar la evidencia disponible sobre este asunto, que afecta a una gran parte de la población con epilepsia.

HORMONAS Y EPILEPSIA

Tanto la observación directa en estudios de laboratorio con animales, como los resultados obtenidos en seguimientos clínicos en humanos, han demostrado que las hormonas tienen algún tipo de influencia en la aparición y el ritmo de las crisis de algunas epilepsias. En términos generales se concluye que los estrógenos son proconvulsivantes y que los progestágenos evitan los episodios comiciales. El efecto inductor de las crisis por los estrógenos se explica por los siguientes mecanismos:

1. Incremento del glutamato por la vía del receptor N-metil D-aspartato (NMDA)
2. Disminución de la concentración de dopamina¹
3. Incremento anatómico de las espinas dendríticas
4. Aumento del contacto intercelular
5. Promoción de la hipersincronización
6. Facilitación del efecto *kindling** del hipocampo de la amígdala
7. Incremento de los potenciales postsinápticos en las células piramidales CA1²

Para la protección de ataques epilépticos que se ha observado con la progesterona se han propuesto los siguientes mecanismos:

1. Efecto ansiolítico
2. Efecto sedante
3. Su metabolito allopregnanolona tiene un efecto modulador del GABA^{3,4}

Por otra parte el efecto de la testosterona es de carácter dual: es un proconvulsivante debido a su aromatización a 17- β -estradiol y por otra parte su reducción a 3- α -androstaneol tiene un efecto sobre el GABA. Es posible que un solo mecanismo no explique todo el potencial inductor o disparador de las crisis en la epilepsia, sino que se trate de un balance de fuerzas donde se miden los diferentes efectos descritos. No obstante, vale la pena resaltar que la allopregnanolona tiene un efecto modulador agonista del receptor GABA-A mil veces mayor que el del pentobarbital y mayor que la benzodiacepina más potente, el nitroflurazepam.⁵

Tanto la epilepsia como los fármacos antiepilépticos (FAE) pueden interferir en el equilibrio natural de estas hormonas provocando alteraciones en el desarrollo sexual de los adolescentes.

EPILEPSIA Y DESARROLLO SEXUAL

Es posible que el desarrollo sexual de los adolescentes con epilepsia se vea afectado tanto por las características de la enfermedad como por los efectos de los fármacos prescritos para prevenir las crisis. Es muy difícil determinar cuál es la importancia relativa de cada una de estas variables, debido a que no sería ético dejar a los pacientes sin medicación, solo para examinar el potencial de la epilepsia para interferir en el desarrollo físico y sexual. No obstante, existen estudios que tratan de aclarar este asunto. Quigg y colaboradores⁶ estudiaron la secreción de hormona luteinizante (LH) en hombres con epilepsia del lóbulo temporal comparándola con la de controles sin epilepsia. Se estudiaron los patrones de secreción de LH teniendo en cuenta sus ciclos circadiano y ultradiano y su relación con los estados interictal y posictal de los pacientes. El período normal de secreción de esta hormona ocurre entre las 0:00 y 4:00 horas de la madrugada; en las fases interictales de los pacientes dicho período se prolongó hasta las 5:00 a. m. y en los estados posictales los pulsos de esta hormona se distribuyeron a lo largo de las 24 horas. La amplitud de los niveles de LH fue máxima entre las 01:00 y 07:00 y mínima entre las 13:00 y 19:00 horas del ciclo circadiano de los individuos controles. En los pacientes no se hallaron las diferencias descritas en las personas sanas en la amplitud de la

* Estimulación eléctrica en la que un área cerebral recluta su contraparte simétrica, y esta última inicia después de un tiempo la actividad eléctrica independiente de la zona original.

secreción, ni en los horarios diurnos o nocturnos de los pulsos.

En ancianos sanos, hombres en ayuno prolongado y hombres obesos se ha informado la pérdida de las oscilaciones y de la amplitud de la secreción de LH. Todas estas circunstancias tienen en común el presentar hipogonadotropismo e hipoandrogenemia, como se observa en algunas personas con epilepsia. También se han documentado niveles altos de LH en mujeres adolescentes con epilepsia temporal derecha, que presentan ciclos anovulatorios, así como hipogonadismo hipogonadotrópico y bajo desempeño sexual. Por otra parte, la epilepsia temporal izquierda se ha relacionado con el síndrome de ovario poliquístico (SOP).^{7,8} Se infiere entonces que las descargas eléctricas anormales pueden llevar a una disfunción en el patrón de secreción de hormonas sexuales con las consecuencias clínicas descritas.

Existe la referencia de que las descargas ictales e interictales, especialmente las del sistema temporolímbico, alteran el sistema de glutamato y óxido nítrico, que es pieza clave en la pulsación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Esta variación en los ritmos de secreción de GnRH alteraría el eje hipotálamo-pituitaria, llevando a trastornos endocrinos que afectan la capacidad reproductiva.^{9,10}

EPILEPSIA EN MUJERES ADOLESCENTES

Se han publicado muchos artículos sobre las alteraciones reproductivas que pueden padecer las mujeres adultas con epilepsia. El interés en esta población particular no radica solo en la posible afectación reproductiva, sino también en las consecuencias graves que pueden sufrir los embriones y fetos expuestos a los FAE. En las mujeres con esta enfermedad se han descrito hiperandrogenemia, epilepsia catamenial, aparición de ovarios poliquísticos y del síndrome de ovario poliquístico (SOP), especialmente con la exposición al ácido valproico.¹¹⁻¹⁴ Vale la pena conocer desde qué edad se presentan estas alteraciones, si están presentes en las adolescentes, si tienen características similares a las de las mujeres adultas o si difieren en otras variables.

Varios grupos de investigación han estudiado la hiperandrogenemia en niñas y adolescentes con epilepsia. Vainionpää¹⁵ observó incremento de los niveles de andrógenos en el 38% de las mujeres prepúberes, 36%

de las púberes y 57% de las pospúberes; los datos hallados por el grupo de El-Khayat¹⁶ fueron: 25%, 63% y 67%, para las respectivas edades de desarrollo sexual, y De Vries¹⁷ informó un hallazgo similar. Este último autor no encontró asociación entre el incremento de las hormonas andrógenas y la presencia de SOP. Estos resultados se observan predominantemente con la toma de ácido valproico. En contraposición al trabajo de De Vries, varios estudios han logrado demostrar una correlación de la hiperandrogenemia asociada al ácido valproico con las manifestaciones clínicas del ovario poliquístico.^{16,18} La hipótesis acerca del mecanismo por el cual dicho antiepiléptico produce un aumento de los andrógenos son: 1. El ácido valproico estimula la neurotransmisión GABA-érgica central con posibilidad de influir en los pulsos de las gonadotropinas. 2. El mismo medicamento puede alterar algunos mecanismos mediados por la insulina, como la reducción de la síntesis de proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG, por la sigla en inglés de *sex hormone binding globulin*) y de otras proteínas transportadoras. El déficit de estas proteínas incrementa los niveles de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like factor 1*), que es a su vez un cofactor para la producción de LH.¹⁹⁻²¹ Los demás medicamentos anticonvulsivantes parecen no tener mayor influencia sobre los niveles de andrógenos, pero con los más nuevos han de esperarse reportes actualizados. Al comparar el ácido valproico con el levetiracetam no se encontraron alteraciones clínicas ni de laboratorio con el segundo de ellos. Sin embargo, existe un estudio *in vitro* que demuestra cómo el levetiracetam puede afectar la función endocrina en las células del ovario prepúber de cerdos.^{22,23}

El SOP es una de las posibles causas de infertilidad en las mujeres con epilepsia y puede comenzar durante la adolescencia. El estudio de Mikkonen¹⁸ describe que 63% de las adolescentes en tratamiento con ácido valproico presentaron SOP frente a 25% de las tratadas con otro medicamento y 11% de las que no recibían medicación. Datos similares se encuentran en los estudios de Betts, Isojarvy y Morell.²⁴⁻²⁶ Este último autor demostró una alta incidencia de ovarios poliquísticos previa al inicio del tratamiento con ácido valproico, lo que hace pensar que la epilepsia misma podría influir en el desarrollo de los quistes y que estos se incrementan con el uso de tal medicamento. También parece que la adolescencia y una edad menor de 26 años son períodos críticos para el

desarrollo del SOP, en comparación con mujeres prepúberes o mayores de esa edad. Los análisis de El-Khayat,¹⁶ Luef,²⁷ Bilo²⁸ y Polson²⁹ no lograron demostrar una asociación entre la toma del ácido valproico y la presencia del SOP.

La epilepsia catamenial se presentó en 31% de las 42 adolescentes estudiadas por El-Khayat,³⁰ porcentaje similar al informado en mujeres adultas en las investigaciones de Herzog³¹ y Penovich.³² Las crisis epilépticas se presentaron durante la menstruación en el 53,8% y durante la fase lútea en el 46,2% de las pacientes; la disminución de la progesterona y no el incremento del estradiol fue la posible causa de la aparición de las crisis. En cuanto a las medidas antropométricas, se encuentran en adolescentes epilépticas una reducción de la talla con respecto a los controles de la misma edad y una tendencia importante a la obesidad, especialmente relacionada con el ácido valproico.^{16,33,34}

EPILEPSIA EN HOMBRES ADOLESCENTES

Es limitada la información sobre el efecto de la epilepsia y de los FAE en el desarrollo sexual de los hombres adolescentes. En un interesante estudio llevado a cabo en Egipto,³⁵ se analizaron los cambios antropométricos y sexuales y los resultados de los exámenes de laboratorio. En dicha investigación se halló que existe en general aumento sérico de testosterona total, estradiol, FSH, LH y SHBG (por la sigla en inglés de *sex hormone binding globulin*) y que están reducidas la testosterona libre y las relaciones testosterona/LH y testosterona libre/estradiol. Al comparar el grupo de pacientes con el de control se encontró que el primero tenía, con frecuencias estadísticamente significativas, menores el tamaño testicular, la longitud peneana y la talla, además de pubarquia retardada. Estos cambios eran más notorios, pero no exclusivos, en los adolescentes con politerapia. Hallazgos similares fueron los del grupo de Mikkonen y colaboradores,³⁶ quienes informaron disminución del volumen testicular en el 40%, 7%, 17% y 36% de los adolescentes tratados, respectivamente, con carbamacepina, lamotrigina, oxcarbacepina y ácido valproico.

Estas variaciones en los resultados de los exámenes de laboratorio y en las medidas antropométricas podrían relacionarse con el desempeño sexual de los adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia. Cuando en el tratamiento de las epilepsias se elige un fármaco

inductor hepático, se corre el riesgo de incrementar la síntesis y liberación de la SHBG. Al aumentar esta globulina queda disponible menor concentración de testosterona libre para ejercer su función en la maduración y el desempeño sexuales.³⁷⁻⁴¹

Los efectos de la epilepsia y de los medicamentos antiepilépticos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas tienen consecuencias adversas importantes en la capacidad masculina de fertilización. Isojarvi y colaboradores⁴² demostraron que el semen de los hombres con epilepsia tiene porcentajes importantes de alteraciones morfológicas y de la motilidad de los espermatozoides, así como una reducida concentración por mililitro. Los espermatozoides de los pacientes en tratamiento con ácido valproico, al igual que el de los tratados con carbamacepina y oxcarbacepina, tenían graves alteraciones morfológicas. Las alteraciones de la motilidad espermática se presentaron más en los pacientes expuestos a ácido valproico y carbamacepina y en proporción no significativa con la oxcarbacepina. El recuento de espermatozoides fue significativamente menor en el grupo tratado con carbamacepina.

Existen al menos dos estudios integrales^{43,44} del desempeño sexual en hombres que consideran, además de las variables hormonales, las escalas de depresión y ansiedad. Estas observaciones logran demostrar que el componente emocional y la comorbilidad psicopatológica pueden afectar dicho desempeño, de manera independiente de los niveles hormonales. Otros estudios⁴⁵⁻⁵⁰ se centran en las variables hormonales sin hacer mención de los estados emocionales.

CONCLUSIONES

De la revisión de la literatura sobre los efectos de la epilepsia y de los fármacos antiepilépticos (FAE) en el desarrollo sexual de los adolescentes se puede concluir lo siguiente:

- La epilepsia misma, los fármacos antiepilépticos y los factores psicosociales pueden influir de manera variable en el desarrollo y desempeño sexuales de los adolescentes.
- Según la información disponible, las personas en edades puberal y pospuberal son más susceptibles a los efectos de los FAE en el desarrollo sexual.
- El ácido valproico se relaciona con mayor frecuencia con hiperandrogenismo y síndrome de ovarios poliquísticos.

- La carbamacepina, por ser inductora enzimática en el hígado, incrementa el nivel de SHBG, disminuye la testosterona libre e incrementa el metabolismo de otras hormonas, con lo que interfiere en el desarrollo y desempeño sexuales. Los fármacos antiepilépticos no solo pueden alterar el desarrollo sexual de los adolescentes, sino que interfieren de manera variable en su talla y peso y en las medidas testiculares y penianas.
- Al parecer fármacos antiepilépticos como oxcarbacepina y lamotrigina tienen menor influencia en el desarrollo y el desempeño sexuales.
- Es posible que tanto la epilepsia como los fármacos para tratarla tengan alguna relevancia en la capacidad de fertilizar de las personas con epilepsia.
- Son escasos los estudios que analicen los efectos de los fármacos antiepilépticos en adolescentes, y más escasos aún con los nuevos fármacos antiepilépticos que podrían ser fuente de nuevos proyectos de investigación.
- Limitar el estudio de la disfunción sexual en hombres con epilepsia a la medición de hormonas es un enfoque muy simplista. Los estudios futuros deben incluir medidas de la calidad de vida y de ansiedad y depresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith SS. Estrogen administration increases neuronal responses to excitatory amino acids as a long term effect. *Br Res* 1989; 503: 354-357.
2. Opaleke A, Helmers SL. Hormonal consequences of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14:189-195.
3. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 1986; 232: 1004-1007.
4. Backstrom T, Zetterlund B, Blom S. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 240-248.
5. Reddy DS. Anticonvulsant activity of the testosterone-derived neurosteroid 3-androstanediol. *Neuroreport* 2004; 15: 515-518.
6. Quigg M, Kiely JM, Johnson ML, Straume M, Bertram EH, Evans WS. Interictal and postictal circadian and ultradian luteinizing hormone secretion in men with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1452-1459.
7. Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1907-1910.
8. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Relationship of sexual dysfunction to epilepsy laterality and reproductive hormone levels in women. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 407-413.
9. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 625-637.
10. Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 111-119.
11. Kim GH, Lee HW, Park H, Lee SK, Lee SA, Kim YI, et al. Seizure exacerbation and hormonal cycles in women with epilepsy. *Epilepsy Research* 2010; 90 (3): 214-220.
12. Isojarvi J. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S27-S34.
13. Luef GJ. Epilepsy and sexuality. *Seizure* 2008; 17: 127-130.
14. 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* 2001; 57: 440-444.
15. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444-450.
16. El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, et al. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1106-1115.
17. 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: 470-477.
18. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Järvelä JM, Tapanainen JS, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62: 445-450.

19. Donoso AO. Luteinizing hormone release induced by noradrenaline after administration of drugs that increase hypothalamic GABA levels. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1988; 38: 11-18.
20. Conover CA, Lee PD, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355-1360.
21. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppala M, James VH, Franks S, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990; 124: R1-5.
22. Rauchenzauner M, Bitsche G, Svalheim S, Tauboll E, Haberlandt E, Wildt L, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children. Results from a pilot study. *Epilepsy Research* 2010; 88: 264-268.
23. Tauboll E, Gregoraszczyk EL, Tworzydo A, Wojtowicz AK, Ropstad E. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia* 2006; 47: 1580-1585.
24. Betts T, Yarrow H, Dutton N, Greenhill L, Rolfe T. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 323-329.
25. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388.
26. Morrell M, Bhatt M, Ozkara C, Hayes F, Sluss P, Adams J, et al. Higher incidence of symptoms of polycystic ovary syndrome in women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Neurology* 2005; 64 (Suppl. 1): 428.
27. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinka E, Seppi K, Unterberger I, et al. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy: a comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; 249: 835-841.
28. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of the reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 29950-29966.
29. Polson D. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a gynaecological perspective. *Seizure* 2003; 12: 397-402.
30. El-Khayat HA, Soliman NA, Tomoum HY, Omran MA, El-Wakad AS, Shatla RH. Reproductive hormonal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (9): 1619-1626.
31. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082-1088.
32. Penovich PE. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 2): S53-S61.
33. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999; 14: 490-495.
34. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1141-1147.
35. El-Khayat HA, Shatla HM, Ali GKH, Abdulgani MO, Tomoum HY, Attya HA. Physical and hormonal profile of male sexual development in epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (3): 447-452.
36. Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Isojärvi JI, Vainionpää LK. Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (7): 769-776.
37. Luef G, Krämer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 94-99.
38. Gil-Nagel A, López-Muñoz JM, Serratosa I, Moncada P, García-García C, Álamo F. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 142-149.
39. Gates JR. Epilepsy versus antiepileptic drugs and gonadal function in men. *Neurology* 2004; 62: 174-175.
40. Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Mørkrød L, Gjerstad L. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy: A prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007; 48 (10): 1875-1882.

41. Calabrò RS, Ferlazzo E, Italiano D, Bramanti P. Dose-dependent oxcarbazepine-related anorgasmia. *Epilepsy Behavior* 2010; 17: 287-288.
42. Isojärvi IT, Löfgren E, Juntunen KST, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004; 62: 247-253.
43. Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, Duncan S. Sexual function in men with epilepsy. How important is testosterone? *Neurology* 2008; 70: 1346-1352.
44. Duncan S, Talbot A, Sheldrick R, Caswell H. Erectile function, sexual desire, and psychological well-being in men with epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2009; 15: 351-357.
45. Kuba R, Pohanka M, Zákopčan J, Novotná I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (12): 2135-2140.
46. McPhee G, Larkin J, Butler E, Beatal G, Brodie M. Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long term antiepileptic medication. *Epilepsia* 1988; 29: 468-475.
47. Kapoor P, Luttzel B, Williams D. The free androgen index is not valid for adult males. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 325-326.
48. Jensen P, Jensen S, Sorensen P, Bjerre BD, Rizzi DA, Sørensen AS, et al. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: a study of 86 outpatients. *Arch Sex Behav* 1999; 19: 1-14.
49. Nikoobakht M, Motamedi M, Orandi A, Meysamie A, Emamzadeh A. Sexual function in epileptic men. *Men Urol J* 2007; 4: 11-17.
50. Mitchell W, DiBartolo P, Brown T, Barlow D. Effects of positive and negative mood on sexual arousal in sexually functional males. *Arch Sex Behav* 1998; 27: 197-207.

