

Risiko for øget sygelighed hos kvindelige idrætsudøvere

Anette Grønning Olesen, Helle Vibeke Clausen, Sven Olaf Skouby, Anna Ottsen & Anette Peen

RESUME

Idrætstriaden beskriver det patofysiologiske samspil mellem lav energitilgængelighed, menstruationsforstyrrelser og knoglemineraltæthed. Under intens træning vil længerevarende energideficit kunne medføre hypotalamisk amenoré og risiko for osteoporose med stressfrakturer. Da idrætstriaden er forbundet med øget morbiditet, er forebyggelse, tidlig opsporing og behandling vigtig. Dette gøres gennem øget information og med ernæringsrigtig kost, der sikrer mod lav energitilgængelighed. Hvis ikke menstruationerne normaliseres, bør hormonsubstitution påbegyndes for at forhindre et yderligere tab i knoglemineraltæthed.

Motion giver et sundt helbred og forbedret livskvalitet, men intens træning under længerevarende lav energitilgængelighed kan medføre patologiske tilstande. Idrætstriaden udgøres af et patofysiologisk samspil mellem lav energitilgængelighed (med eller uden spiseforstyrrelse), menstruationsforstyrrelser og lav knoglemineraltæthed (BMD). Lav energitilgængelighed er et forholdsvist nyt begreb inden for idrættens verden, hvor man tidligere har anvendt kronisk negativ energibalancé og energideficit. Kvinders deltagelse i eliteidræt er stigende, og den kvindelige idrætstriade, (som er den gængse danske oversættelse af *the female athlete triad*) konstateres med stigende hyppighed blandt kvindelige atleter. Idrætstriaden er beskrevet første gang i 1992 af *American College of Sports Medicine* [1, 2].

Formålet med denne artikel er at redegøre for og diskutere de kliniske og patofysiologiske aspekter af den kvindelige idrætstriade med særlig henblik på screening og behandling. Spiseforstyrrelser er rapporteret blandt 1-78% af kvindelige atleter [2]. Den store variation i prævalensen skyldes først og fremmest forskellige screeningsprocedurer, forskelle i de diagnostiske kriterier af spiseforstyrrelserne og, at der er undersøgt grupper, som er forskellige mht. idrætstype -og træningsintensitet. Der findes ingen større epidemiologiske studier af problemets omfang i Danmark. I et norsk kontrolleret studie [3], hvor 1.259 eliteatleter blev inkluderet (572 kvinder og 687 mænd, der repræsenterede 68 forskellige idrætsgrene), fandt man en prævalens af spiseforstyrrelser hos kvindelige atleter på 20% sammenlignet med 9% hos kontrolgruppen. Spiseforstyrrelser var hyppigere

forekommende i idrætsgrene, hvor lav kropsvægt prioriteres, samt blandt kvindelige atleter end hos mandlige atleter (8%) [3].

Prævalensen af menstruationsforstyrrelser varierer markant (1-66%) inden for de forskellige idrætsgrene, og med intensiteten og kvindernes alder [2]. Menstruationsforstyrrelserne er specielt associeret til idrætsgrene, hvor der er stor fokus på vægt og kropssammensætning. Prævalensen er højest inden for gymnastik, ballet, kunstsport, udspring, letvægtsroning og langdistanceløb. Hyppigheden af amenoré blandt atleter falder med stigende alder [4].

MATERIALE OG METODER

Der er søgt i databaserne Cochrane-review og MEDLINE (PubMed) på engelsk- og dansksproget human litteratur fra de seneste ti år med følgende keywords og MESH-termer: *The female athlete triad, eating disorder, osteoporosis and menstrual cycle disturbances*. Supplerende referencer er indhentet fra litteraturlisten på de fundne artikler. Der er på denne baggrund foretaget en kritisk gennemgang af mere end 50 original- og oversigtsartikler, hvoraf litteraturgenemgange er ekskluderet.

PATOGENESE

Bag den kvindelige idrætstriade findes flere afvigelses



FORKORTELSER

BMD = bone mineral density
BMI = body mass index
DEXA = dual-energy X-ray absorptiometry
DSM IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.
EDNOS = eating disorder not otherwise specified
FSH = follikelstimulerende hormon
GnRH = gonadotropin-releasing hormone
GU = gynækologisk undersøgelse
HRT = hormone replacement therapy
IGF-1 = insulin-like growth factor-1
LH = luteiniserende hormon
OCD = obsessive compulsive disorder
PBM = peak bone mass
PTH = parathyroideahormon
SD = standardafvigelse
SERM = selective oestrogen receptor modulators
T3 = triiodothyronin
WHO = World Health Organization

OVERSIGTSARTIKEL

Herlev Hospital,
Gynækologisk Obstetriske
Afdeling

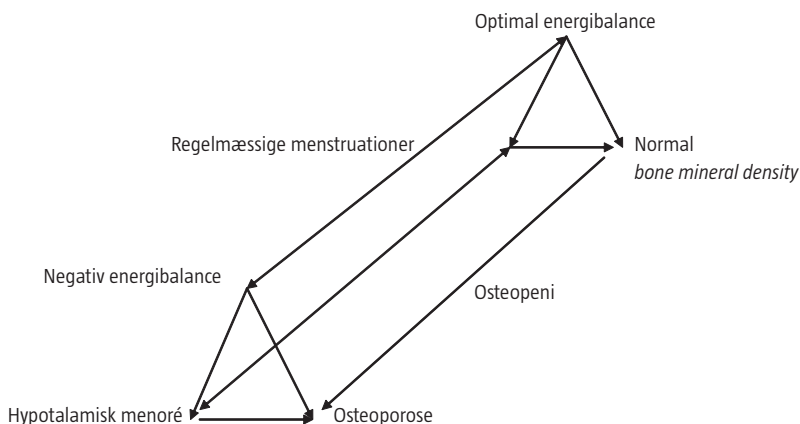
fra den normale fysiologiske kropsfunktion (Figur 1). Mest udtalt kan disse resultere i en patologisk situation med hypotalamisk amenoré, osteoporose og stressfrakturer. Triadens spektrum er imidlertid stort, og f.eks. kan forekomst af lav energitilgængelighed ses både med og uden spiseforstyrrelse. Menstruationsforholdene spænder fra regelmæssige menstruationer over oligomenoré til amenoré. Tabet i BMD inkluderer fra forskellige grader af osteopeni til mani-

fest osteoporose med stressfrakturer [2]. De kvindelige atleters placering i idrætstriaden (Figur 1) er afhængig af energitilgængelighed, genetiske forhold og den idrætsspecifikke belastning [1].

Længerevarende lav energiindtagelse kan resultere i ændret amplitude og pulsølge af den hypotalamiske udskillelse af *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), der resulterer i lave gonadotropiner (FSH og LH), anovulation og en hypoøstrogen tilstand. Der ses samtidig ændret udskillelse af bl.a. triiodothyronin (T3), parathyroideahormon (PTH), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), insulin, leptin, væksthormon og kortisol [4]. Manglen på østrogens antiresorptive effekt i knogleremodelleringsprocessen og de øvrige hormonændringer vil føre til en reduktion i BMD [5].

FIGUR 1

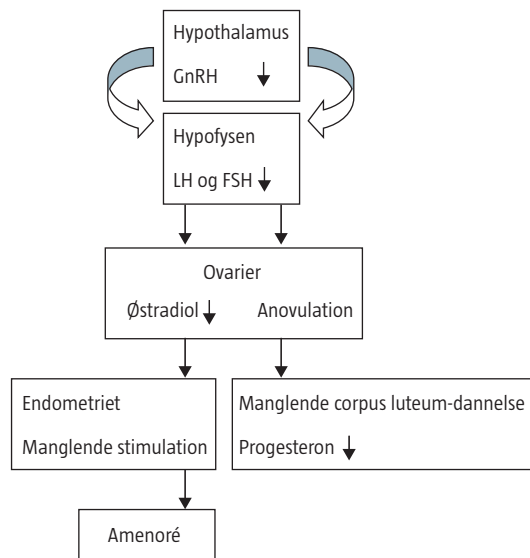
Den kvindelige idrætstriade. Atletens tilstand afhænger af hendes energiindtag samt træningshyppighed og -intensitet. Hun bevæger sig i den ene eller anden retning afhængig af energibalancen.



Kilde: Figuren er en modifikation fra [1].

FIGUR 2

Hypotalamisk amenoré.



FSH = follikelstimulerende hormon;
GnRH = *gonadotropin-releasing hormone*; LH = luteiniserende hormon

ENERGITILGÆNGELIGHED

Når energiindtaget i en længere periode er for lavt i forhold til energiforbruget, vil kroppen kompensere ved at nedregulere andre energikrævende fysiologiske processer først og fremmest cellenydannelser (immunforsvar, muskelopbygning, knogleremodellerings), termoregulation, vækst og reproduktion [1-3].

Kvindelige atleter kan specielt inden for æstetisk og vægtklasseidræt presses til at opnå en lav fedtprocent og lav kropsvægt. Målet søges realiseret gennem et *tilsigtet*, konstant energideficit ved overdreven træning og ofte kombineret med ekstreme spisevaner. Disse atleter har ofte de såkaldte »gode atletiske træk« som villighed til intens træning, høje præstationskrav, konkurrerende, perfektionistisk, frygt for at fejle og tendens til *obsessive compulsive disorder* (OCD). Disse personlighedstræk genfindes hos individer med klassiske spiseforstyrrelser. Det at være slank og sportstrænet sættes lig med bedre præstationer samt social- og sportslig succes. De fastholdes i lidelsen ved initial præstations succes samt bekræftelse fra trænere, forældre og omgivelserne [3].

Eating disorder not otherwise specified (EDNOS) refererer til spiseforstyrrelser, som ikke opfylder alle diagnosekriterierne for anorexia nervosa eller bulimia nervosa jf. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [1]. Det kan være abnorme, restriktive spisevaner, hvor kvinden ikke indtager føde med f.eks. højt fedt-, protein- og/eller sukkerindhold, anvender koffeintabletter, laxantia og/eller diuretika. Langt de fleste tilfælde af spiseforstyrrelser inden for eliteidræt er at finde i denne gruppe [6].

Føderestriktion øger sultfølelse, men det samme energideficit opnået ved forbrug under træning udløser ikke den samme grad af sultfølelse [10]. Kvindelige atleter, som ikke lider af en spiseforstyrrelse, kan altså opnå et *tilsigtet* energideficit, idet de ikke formår at indtage nok energi til at dække det

større forbrug under træningen samt til kroppens øvrige fysiologiske processer.

En fedtfattig diæt til løbere er påvist [7] at indeholde for få kalorier, få essentielle fedtsyrer og et insufficient indhold af vitamin A-D og mineraler. Atleter forbruger – ud over kalorier – også vitaminer og mineraler på biologiske processer og under kompensation for det oxidative stress. Mangel på mineraler som calcium, zink og jern ses i diæter med lavt proteinindhold. *Horvath et al* [8] har blandt løbere vist, at øget fedtindhold i kosten kan forbedre udholdenhedspræstationen. *Gerlach et al* [9] har undersøgt sammenhængen mellem kostens fedtindhold og kvindelige løberes overbelastningsskader. Undersøgelsen viste, at en fedtfattig diæt var associeret til en øget risiko for skader.

Under negativ energibalace vil intens træning medføre faldende glukoseværdier, som bl.a. resulterer i stimulation af glukoneogenesen i leveren, hvor protein/aminosyrerne etableres ved nedbrydning af skeletmuskulaturen. Muskelnedbrydningen vil bewirke nedsat kraft og styrke samt forringet udholdenhed, hvilket afspejler sig i en ringere præstation og øget risiko for skader [4].

MENSTRUATIONSFORSTYRRELSER

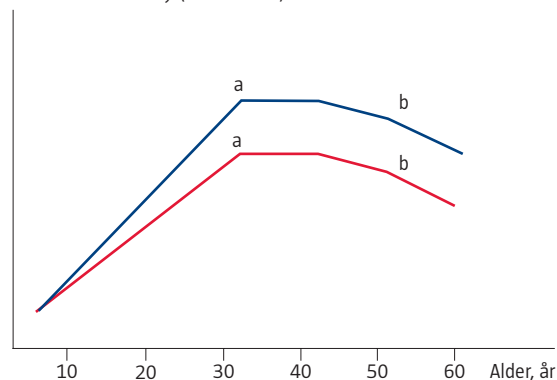
En normalt fungerende hypothalamus-hypofyse-ovariekse sikrer et regelmæssigt cyklisk blødningsmønster. De idrætsrelaterede menstruationsforstyrrelser repræsenterer typisk anovulatoriske cykli med sjældne blødninger (oligomenoré med intervaller > 35 dage), primær amenoré (udeblivende menstruation efter at kvinden er fyldt 16 år) eller sekundær amenoré (manglende menstruation i mindst tre måneder).

Endokrine og neuroendokrine forsøg har vist, at hos kvinder, der er i hård fysisk træning, ændres den intermitterende pulsative sekretion af GnRH fra såkaldte »puls-generatorneuroner« i hypothalamus. Det tyder på, at bl.a. glukoseniveauet i plasma medierer effekten på den pulsative frigivelse af GnRH via glukosefølsomme neuroner og andre glukoseafhængige hormoner på hypotalamisk eller højere niveau i centralnervesystemet [11-13]. Suppressionen af GnRH ved længerevarende lav energitilgængelighed reducerer hypofysens pulsative sekretion af luteiniserende hormon (LH) samt i mindre grad follikelstimulerende hormon (FSH), hvormed ovariestimulationen reduceres og serumøstradiol falder (**Figur 2**). Når østrogenniveauet er meget lavt stimuleres endometriet ikke, og kvinden får amenoré. Er der nogen østrogenproduktion, (men stadig anovulation) vil det medføre en langsom proliferation af endometriet, hvilket resulterer i en østrogennembrudsblød-

FIGUR 3

Aldersrelaterede ændringer i knoglemineraltætheden. *Peak bone mass* opnås omkring midten af 30'erne [1, 5].

Bone mineral density (relativ skala)



— Det normale fysiologiske aldersfænomen med opbyggende knoglemasse i ungdommen og begyndende knogletab efter 40-års-alderen, som accelereres efter menopause.
— Udviklingen i knoglemineraltætheden hos helt unge, atletiske piger med tidligt indsettende og længerevarende lav energitilgængelighed.

a) *Peak bone mass*. b) Menopause.

ning, dvs. kvinden får oligomenoré. Kvinder med kort lutealfase er ofte asymptomatiske med normal cykluslængde. Hvis de har et reduceret østradiolniveau, betyder det en længere follikulær fase, ovulationen sker senere, og samtidig ses afkortet lutealfase med lavere progesteronsekretion. Hvis kvinder med kort lutealfase opretholder et normalt østradiolniveau vil deres BMD ikke blive reduceret, men et lavere progesteron-

TABEL 1

Helbredsmæssige konsekvenser af fokuseret adfærd på at fastholde eller reducere kropsvægten.

Fokuseret vægtadfærd	Helbredsmæssige konsekvenser
Faste/restriktive spisevaner	Vægttab, hypometabolisk tilstand, tab i knoglemasse. Øget risiko for underernæring, skader, infektioner samt ringere præstation
Slankepillere (koffein, adrenalin)	Nedsat appetit, øget stofskifte. Kan medføre hjertebanken, angst, søvnløshed og risiko for at blive dehydreret
Diuretika	Vægttabet er baseret på væsketab. Dehydrering og elektrolytforstyrrelser samt evt. kardiale arytmier
Laxantia	Vægttabet er primært baseret på væsketab. Dehydrering, elektrolytforstyrrelser, obstipation og ødelæggelse af tarmperistaltikken ved overforbrug
Provokerede opkastninger	Væsketab med risiko for dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Øsofagitis og påvirkning af tændernes emalje med karies til følge
Fedtfrie diæter	Mangel på essentielle fedtopløselige vitaminer og fedtsyrer. Forringet præstation og øget risiko for skader
Sauna	Dehydrering, elektrolytforstyrrelse, evt. kardiale arytmier og forstyrrelse i termoreguleringen
Overdreven motion	Kronisk træthed, depression, nedsat immunforsvar, hyppige skader/overbelastninger og evt. menstruationsforstyrrelser

Kvindelig idrætsudøver ved maratonløb.



niveau påvirker endometriet negativt i forhold til implantation og øger derfor risikoen for infertilitet [14].

Flere udløsende faktorer for hypotalamisk amenoré har været foreslået f.eks lav fedtprocent, stress, fysisk eller psykisk belastning. *Frisch et al* [15] har fremført, at unge piger som minimum skulle have en fedtprocent på 17% for at opnå menarche, og at ame-

noré opstod, når fedtprocenten faldt til under 22%. Denne hypotese er blevet forkastet, idet nogle kvindelige atleter med fedtprocent under 17% menstruerer regelmæssigt [16, 17]. *Di Carlo et al* [11] fandt hos svært overvægtige kvinder, som fik foretaget gastrisk bypass med hurtigt vægttab og stort energideficit, at alle udviklede hypotalamisk amenoré, trods at de stadig var overvægtige med *body mass index* (BMI) omkring 35.

Stress ved intens træning kan ikke alene supprimere hypothalamus-hypofyse-ovarieaksen [4, 17, 18, 19]. *Loucks et al* [4, 17, 18] har vist, at amenoroiske kvinder kan opnå regelmæssige menstruationer, når de øger energiindtagelsen trods den fortsatte intense træningsstress. Det er vist, at et energiindtag under 30 kcal/kg af den fedtfrie masse/dag vil supprimere den pulsative sekretion af LH, hvormed forstyrrelser i den reproduktive evne og knogleremodelleringen opstår. Jo lavere energitilgængelighed desto sværere patologiske tilstande i idrætstriaden [17, 18].

KNOGLEMINERALINDHOLD

Osteoporose er en degenerativ lidelse i knoglerne og ikke kun et spørgsmål om accelereret progressivt knogletab, men kan også skyldes manglende opbygning i ungdommen. Knoglemineralindholdet opbygges indtil midt i 30'erne, hvor et maksimum i knoglemassen *peak bone mass* (PBM) nås, hvorefter et aldersrelateret fald efter 40-års-alderen indtræder. Dette fald i BMD accelereres efter menopausen ved ophør af ovariernes østrogenproduktion (**Figur 3**). Fysisk aktivitet med *high-impact* og vægtbelastning af skelettet (f.eks. løb, gang, hop, dans) stimulerer dannelsen af hormoner, som fremskynder knogledannelsen. Fysisk aktivitet samt høj calciumindtagelse i børne- og ungdomsårene øger PBM. Et højt PBM nedsætter risikoen for frakturer senere i livet [1, 5]. Helt unge elitepiger med længerevarende lav energitilgængelighed og intens træning er i stor risiko for senere menarche, primær amenoré, og for ikke at opnå et tilstrækkeligt PBM og vil derfor ligge lavere i deres knoglemineralmasse med øgede risici for osteoporose og stressfrakturer (**Figur 3**) [1, 5].

Længerevarende lav energitilgængelighed hos eliteatleter vil supprimere T3, IGF-1, insulin og leptin samt øge niveauet af IGF-1-bindende protein-1, væksthormon og kortisol. Disse metaboliske hormonændringer og manglen på østrogens suppresserende effekt på osteoklasternes resorptive aktivitet vil på længere sigt føre til utilstrækkelig remodellering af knoglerne med tab i BMD [4, 16, 20].

Hos kvinder med lav energiindtagelse og amenoré ophæves den fysiske aktivitets positive effekt på knoglerne, og tabet i BMD er irreversibelt trods til-



FAKTABOKS

Den kvindelige idrætstriade beskriver relationen mellem lav energitilgængelighed, menstruationsforstyrrelser og et lavt knoglemineralindhold. Nøglefaktoren i triaden er et længerevarende energideficit.

Opsporing og forebyggelse af idrætstriaden er essentiel, idet hypotalamisk amenoré vil kunne medføre irreversible tab i knoglemineralmassen (Styrke D).

Eliteatleter med menstruationsforstyrrelser bør henvises til gynækolog for at udelukke anden årsag til menstruationsforstyrrelserne (Styrke D).

Mistanke om en spiseforstyrrelse eller risikoadfærd i forhold til at udvikle en spiseforstyrrelse bør medføre henvisning til en tværfaglig professionel behandling (Styrke D).

Kvindelige atleter med mere end 6-12 måneders amenoré og/eller stressfrakturer bør henvises til en *dual-energy X-ray absorptiometry*-skanning. Ved lavt *body mass index* bør atleten henvises til diætist og læge med henblik på at optimere knoglemineraliseringen (Styrke D).

Målet er optimal energibalance og dermed en normalt fungerende hypothalamus-hypofyse-ovarieakse for at forhindre yderligere tab i knoglemineralmassen. Sidegevinsten er styrket immunforsvar, minimeret risiko for skader, optimal præstationsevne og restitution (Styrke B). Hvis ikke menstruationerne normaliseres herved, bør hormonsubstitution initieres ved amenoré af en varighed på mere end 12 måneder (Styrke D).

Rekommendationsgrad

A = Baseret på kategori 1a- eller 1b-evidens.

B = Baseret på kategori 2a- eller 2b-evidens.

C = Baseret på kategori 3-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1- eller 2-evidens.

D = Baseret på kategori 4-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1-, 2- eller 3-evidens.

bagevendende menstruationer, som dog vil begrænse et yderligere tab i BMD. Den relative risiko for stressfrakturer er to til fire gange hyppigere hos atleter med amenoré end hos regelmæssigt menstruerende kvindelige atleter [1, 20].

SCREENING

Symptomer på idrætstriaden kan være træthed, anæmi, hypotermi, menstruationsforstyrrelser, stressfrakturer, depression, forstørret glandulae parathyroidea, obstipation, tør hud, hårtab, lanugohår, bradykardi og ortostatisk hypotension. De helbredsmæssige konsekvenser ved at fastholde eller reducere kropsvægten med restriktive og abnorme spisevaner er illustreret i **Tabel 1**.

Anamnese med information om kost- og spisevaner, ændringer i vægt, træningsintensiteten, menstruationcyklus (inkl. menarche), egen kropsoptagelse samt tidligere frakturer/skader bør optages.

Objektivt noteres vægt, højde, BMI, puls, blodtryk, gynækologisk undersøgelse inkl. transvaginal ultralyd, sekundære køns karakterer, hirsutisme, lanugohår. Biokemisk tages elektrolytter, rødt blodbillede, thyroideatale, LH/FSH, prolaktin, androgen status ved mistanke om adrenogenitalt syndrom (hos piger før pubertet) eller polycytisk ovariesyndrom.

Tidligere anamnese med længere tids østrogenmangel og/eller spiseforstyrrelser og/eller stressfrakturer bør medføre en *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA)-skanning med bestemmelse af BMD. WHO's diagnostiske kriterier for osteopeni og osteoporose er baseret på en såkaldt T-score, hvor T-scoren er middelværdien for BMD. Osteopeni defineres ved en T-score mellem -1 og -2,5 standardafvigelse (SD). Osteoporose defineres ved en T-score under eller lig med -2,5 SD. Hvis lavt BMD diagnosticeres og/eller ved persisterende triadekomponenter, bør revurdering med DEXA-skanning foretages efter 12-24 måneder [21].

BEHANDLING

Det første trin i behandlingen af hypotalamisk amenoré er at opnå energibalance ved øget energiindtag og/eller nedsat træningsmængde. Ernæringsrigtig kost med tilstrækkelig energi, vitaminer og mineraler forbedrer samtidig præstationsevnen og restitueringen. D-vitamin kombineret med calcium bedrer muskelfunktionen og modvirker sekundær hyperparatyroidisme, hvorved knogletabet begrænses. I litteraturen anbefales minimum 1.500 mg calcium dagligt suppleret med D-vitamin (400-800 IU). Tilskud af calcium har ikke vist at øge BMD, men er med til at forebygge yderligere tab [1, 22].

Hvis ikke menstruationerne normaliseres, vil

medicinsk behandling med østrogen kombineret med gestagen være indiceret. Hormonsubstitution (p-piller eller *hormone replacement therapy* (HRT)) diskuteres fortsat. Undersøgelser [5, 13, 22-24] har vist, at hormonsubstitution kun kan forebygge yderligere knogledemineralisering. Effekten på BMD ved hormontilskud synes ringere end ved genetableringen af ens egne menstruationer [23]. Dette indikerer den fortsatte lave energitilførsel med supprimering af metaboliske hormoner, som fører til reduceret knogledannelse.

Bisfosfonater, *selective estrogen receptor modulators* (SERM)-præparater, strontium ranelat og rekombinant humant parathyroideahormon, som anvendes til postmenopausal og senil osteoporose, anbefales ikke til kvinder i den reproduktive alder. Der findes ingen ekspositionsdata på fertile kvinder på grund af præparaternes antiresorptive og/eller anabole virkningsmekanisme og lange halveringstid.

KONKLUSION

Hos eliteatleter kan amenoré være udtryk for en afvigende patologisk tilstand på grund af tilsigtet eller utilsigtet længerevarende lav energitilgængelighed. Imidlertid vil nogle kvindelige atleter se amenoré som en fordel i forbindelse med hyppig og intens træning. Konsekvenserne af en længerevarende lav energitilgængelighed er osteoporose, øget risiko for skader og ringere præstationsevne. Forebyggelse med sund ernæringsrigtig kost for at sikre energibalance og undervisning af specielt trænere i og formidling af viden om idrætstriaden er vigtig, så fokus rettes mod helbred og præstation i stedet for vægtkontrol.

Den gunstige effekt af optimeret kostindtagelse hos eliteatleter er kun påvist i relativt små studier, og der mangler evidensbaserede rekommandationer for hormonsubstitutionsbehandlingen. Flere randomiserede undersøgelser af kvindelige eliteatleter, der vil kunne belyse idrætstriaden og give et mere realistisk billede af prævalensen hos elitens piger og kvinder, anbefales.

KORRESPONDANCE: Anette Grønning Olesen, Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: olesenanette@hotmail.com

ANTAGET: 27. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 19. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til den korresponderende forfatter.

LITTERATUR

1. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM et al. The female athlete triad. American College of Sports Medicine Position Stand. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1867-82.
2. Burrows M, Shepherd H, Bird S et al. The components of the female athlete triad do not identify all physically active female at risk. *J Sports Sci* 2007;25:1289-97.
3. Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin J Sport Med* 2004;14:25-32.

4. Loucks AB, Thuma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:297-311.
5. Bembien DA, Buchanan TD, Bembien MG et al. Influence of type of mechanical loading, menstrual status and training season on bone density in young women athletes. *J Strength Cond Res* 2004;18:220-26.
6. Helge EW. Høj prævalens af spiseforstyrrelser i eliteidræt. *Ugeskr Læger* 2001;163:3473.
7. Horvath PJ, Eagen CK, Ryer-Calvin D et al. The effects of varying dietary fat on the nutrient intake in male and female runners. *J Am Coll Nutr* 2000;19:42-51.
8. Horvath PJ, Eagen CK, Fisher NM et al. The effects of varying dietary fat on performance and metabolism in trained male and female runners. *J Am Coll Nutr* 2000;19:52-60.
9. Gerlach KE, Burton HW, Dorn JM et al. Fat intake and injury in female runners. *J Int Soc Sports Nutr* 2008;5:1-8.
10. Hubert P, King NA, Blundell JE. Uncoupling the effects of energy expenditure and energy intake: appetite response to short-term energy deficit induced by meal omission and physical activity. *Appetite* 1998;31:9-19.
11. Di Carlo C, Palomba S, De Fazio M et al. Hypogonadotropic hypogonadotropism in obese women after biliopancreatic diversion. *Fertil Steril* 1999;72:905-9.
12. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:43-9.
13. Loucks AB. Introduction to menstrual disturbances in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1551-2.
14. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB et al. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4220-32.
15. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185:949-51.
16. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH 3rd et al. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *N Engl J Med* 1984;311:277-81.
17. Loucks AB. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31:144-8.
18. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol* 1998;84:37-46.
19. Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB et al. Evidence for causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5184-93.
20. Zanker CL, Swaine IL. Relation between bone turnover, oestradiol, and energy balance in women distance runners. *Br J Sports Med* 1998;32:167-71.
21. Khan AA, Hanley DA, Bilezikian JP et al. Standards for performing DXA in individuals with secondary causes of osteoporosis. *ISCD Canadian Standards. J Clin Densitom* 2006;9:47-57.
22. Grinspoon S, Thomas L, Miller K et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2883-91.
23. Fredericson M, Kent K. Normalization of bone density in a previously amenorrheic runner with osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1481-6.
24. Carlson JL, Curtis M, Halpern-Felsher B. Clinician practices for the management of amenorrhea in the adolescent and young adult athlete. *J Adolesc Health* 2007;40:362-5.
25. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987-97.
26. Leslie WD, Adler RA, Fuleihan GEH et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2006;9:22-30.

Behandling af epilepsi ved stimulation af nervus vagus

Christian Pilebæk Hansen, Per Sidenius, Jesper Gyllenborg, Peter Uldall, Jesper Erdal & Lars Kjærsgaard Hansen

OVERSIGTSARTIKEL

RESUME

Dansk Epilepsi Selskab

Epilepsi er en hyppig neurologisk lidelse, ved hvilken mellem en fjerdedel og en tredjedel af patienterne ikke opnår anfaldskontrol på medicinsk behandling. Hvis epilepsien er invaliderende, bør de udredes med henblik på operativ behandling. Viser det sig ikke muligt at gennemføre epilepsikirurgi, bør nervus vagus-stimulationsbehandling (VNS) tilbydes. VNS synes virksom ved alle epilepsityper og anfaldstyper. VNS tåles generelt fint, og der kan – foruden virkningen på epilepsien – være gunstig påvirkning af stemningslejet og livskvalitet. Væsentligt flere epilepsipatienter i Danmark bør tilbydes VNS-behandling.

Epilepsi er med en prævalens på 0,5-1% en hyppig neurologisk lidelse, som behandles med antiepileptika (AED). Flertallet af patienterne opnår anfaldsfrihed ved medicinsk behandling, men når en patient har prøvet behandling med tre eller flere relevante AED'er i passende doser og passende lang tid uden at opnå anfaldsfrihed, er patienten at betragte som medicinsk behandlingsrefraktær, idet sandsynligheden for at opnå anfaldsfrihed ved brug af yderligere AED'er er ringe. Chansen for anfalds-

frihed efter passende lang afprøvning i passende doser af to AED'er er i størrelsesordenen 2-5% ved anvendelse af et tredje AED [1]. Andre nyere studier med langtidsopfølgning af tilsyneladende medicinsk refraktære patienter har dog vist, at en ikke ubetydelig andel blev anfaldsfri [2]. De medicinske behandlingsrefraktære epilepsipatienter søges udredt med henblik på kirurgisk behandling af epilepsien, og hvis dette ikke er muligt, kommer to andre behandlingsmuligheder i betragtning, nemlig elektrisk stimulation af nervus vagus (VNS) og hos børn ketogen diætbehandling.

VNS kunne afbryde den epileptiske anfaldsaktivitet i en dyremodel for epilepsi [3, 4]. Venstre nervus vagus blev anvendt, fordi dens fibre overvejende er afferente. I 1987 blev firmaet Cyberonics, som producerer nervus vagus-stimulatorer, grundlagt, og i 1988 blev den første stimulator implanteret i et menneske med epilepsi [5]. Efter påvisning af virkningen af VNS i to dobbeltblindede undersøgelser med aktiv kontrol, blev VNS godkendt som behandling ved epilepsi i Europa i 1994 og i USA i 1997 [6, 7]. Den tekniske udvikling har medført mindre stimulatorer og