

Epilepsi Hastalarında Premenstrüel Disforik Bozukluğun Sıklığı ve Antiepileptik İlaçlarla İlişisinin Araştırılması

The Evaluation of Premenstrual Dysphoric Disorder Incidence and it's Relationship with Antiepileptic Drugs in Epilepsy Patients

Özden KAMIŞLI,¹ Suat KAMIŞLI,¹ Şükrü KARTALCI,²
Meryem BAKIR,¹ Yüksel KAPLAN,¹ Cemal ÖZCAN¹

¹İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

²İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya

Özet

Amaç: Premenstrüel disforik bozukluk (PMDB) çocuk doğurma çağındaki kadınlarda sık görülen, psikiyatrik ve fiziksel semptomlarla seyreden bir durumdur. Epilepsi hastalarında PMDB sıklığını araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada kliniğimizde takipli epilepsi hastalarında PMDB sıklığı ve PMDB ile antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Epilepsi tanısı olan 93 hasta ve sağlıklı 30 kadın çalışmaya alındı. Hastalar, karbamazepin, okskarbazepin, valproik asit, lamotrijin ve levetirasetam kullanan hastalar olarak 5 alt gruba ayrıldı. PMDB sıklığı her bir grup için incelendi. Ayrıca PMDB görülme oranı gruplar arasında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: PMDB sıklığı epilepsi hastalarında toplum verileri ve kontrol grubu ile benzer oranlarda bulundu. Jeneralize ve fokal epilepsi arasındaki farka bakıldığında fokal epilepsilerde, özellikle temporal lob epilepsilerinde PMDB oranı daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Antiepileptik ilaçlarla PMDB ilişkisine bakıldığında ise lamotrijin kullanan hastalarda PMDB sıklığının en düşük olduğu görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak; PMDB sıklığı epilepsi hastalarında toplum çalışmalarına benzer oranlarda bulundu. Jeneralize ve fokal epilepsi arasındaki farka bakıldığında fokal epilepsilerde ve özellikle temporal lob epilepsilerinde PMDB görülme oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lamotrijin kullanan hastalarda PMDB oranının en düşük olması, genç epilepsi hastası kadınlarda LTG kullanımının PMDB açısından da faydalı olabileceğini düşündürdü.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; premenstrüel disforik bozukluk; antiepileptik ilaçlar.

Summary

Objectives: Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a condition characterized by psychiatric and somatic symptoms commonly seen in women of childbearing age. There are few studies investigating the prevalence of PMDD in patients with epilepsy. In this study we investigate the frequency of PMDD in epilepsy patients and evaluate the relationship between antiepileptic drugs and PMDD.

Methods: The subjects were 93 women with epilepsy and 30 controls. Patients were divided into five subgroups according to their medications as carbamazepine, oxcarbazepine, valproic acide, lamotrigine, and levetiracetam. Each group were examined for the frequency of PMDD. In addition, the incidence of PMDD was compared according to antiepileptic drugs in subgroups.

Results: The frequency of PMDD was similar in patients with and without epilepsy. Focal epilepsy group, especially temporal lobe epilepsy, has a higher incidence of PMDD, but similar results were also found in women without epilepsy. Looking at the relationship between antiepileptic treatments and PMDD, patients treated with lamotrigine had the lowest frequency.

Conclusion: The frequency of PMDD was similar in patients with and without epilepsy. Focal epilepsy patients, especially temporal lobe epilepsy patients, had a higher incidence of PMDD. The LTG group had the lowest rate of PMDD. In terms of PMDD, LTG may be beneficial for young women with epilepsy.

Key words: Epilepsy; Premenstrual dysphoric disorder; antiepileptic drugs.



Giriş

Premenstrüel disforik bozukluk (PMDBS) adet döngüsünün geç luteal döneminde ortaya çıkan, adet başlamasıyla hafifleyen ve adet döngülerinin çoğunda tekrarlayan davranış ve duyu durum değişiklikleri ile somatik yakınmalarla karakterize bir sendromdur. Tanısı DSM IV kriterlerine göre konur.^[1,2] Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %70-90'ı hafif ya da orta şiddette, %3-8'i ise ağır şiddette premenstrüel belirtiler tanımlamaktadır.^[3,4] PMDB'de çok sayıda belirti ve bulgu tanımlanmakla birlikte en önemli belirtiler duyu-durum ve davranış değişiklikleridir. İrritabilite, çökkünlük, mizaçta dalgalanmalar, gerginlik ve sinirlilik en sık görülen psikiyatrik belirtiler arasında yer alırken; göğüslerde hassasiyet, ödem, yorgunluk ve karın ağrısı en fazla görülen fiziksel belirtiler arasındadır.^[4,5]

Premenstrüel disforik bozukluğun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, over fonksiyonlarının basılanmasına cevap olarak ortaya çıkan bir durum veya siklik hormon değişikliklerine beyin anormal cevap vermesine bağlı gelişen bir sendrom olabileceği düşünülmüştür.^[6,7] Duygu-durumu yöneten beyin yapıları temporolimbik bölgelerdir ve temporolimbik bölgeleri etkileyen fokal epilepsilerde PMDB sıklığını araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda epilepsinin, antiepileptik ilaç seviyelerinin, kişinin ovulatuvar siklüse sahip olup olmamasının ve hormon seviyelerinin her birinin PMDB üzerine etkisi olduğu görülmüştür.^[4] Diğer yandan antiepileptik ilaçlar duyu-durumu ve hormon seviyelerini etkileyebilmektedir. Duygu durumu ve hormonları etkileyen bu ilaçları kullanan hastalarda PMDB sıklığı da etkileniyor olabilir.^[8] Örneğin lamotrijin (LTG) kullanan hastalarda PMDB sıklığı diğer monoterapileri alanlara göre daha az rapor edilmiştir.^[4]

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğinde takip edilen epilepsi hastası kadınlarda PMDB sıklığı ve PMDB şiddeti ile antiepileptik ilaçların ve nöbet tiplerinin ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalında yapıldı. Epilepsi tanısı olan ve monoterapi kullanan 16-46 yaş arası 93 hasta ve 18-44 yaş arası 30 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastalar lamotrijin (LTG), karbamazepin (KBZ), okskarbazepin (OKZ), valproik asit (VPA) ve levetirasetam (LEV)

kullanan hastalar olarak beş alt gruba ayrıldı. PMDB tanısı DSM IV tanı ölçütlerine göre konuldu.

Çalışmaya alınma ölçütleri şöyledi;

1. 16-46 yaş arasında epilepsi tanısı olan kadın hasta olmak,
2. En az 6 aydır antiepileptik tedavi (monoterapi) kullanmak,
3. Düzenli adet siklüsüne sahip olmak (25-35 günde bir),
4. Oral kontraseptif kullanmamak,
5. Gebe olmamak,
6. Tiroid fonksiyonları normal olmak,
7. Son 6 ay içerisinde major depresyon, anksiyete bozukluğu, yeme bozukluğu, alkol veya ilaç bağımlılığı gibi tanılar almamış olmak gerekmektedir.

Hastaların ve kontrol grubunun psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri psikiyatri anabilim dalından bir uzman doktor tarafından yapıldı. Hastaların nöbet tipleri fokal ve jeneralize nöbetler olarak ikiye ayrıldı. Epilepsi lateralizasyonu ve lokalizasyonu, klinik, semiyoloji, EEG ve kraniyal MR bulgularına göre yapıldı. Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbet öyküsünü net bir şekilde anlatan hastalar, EEG'sinde fokal epileptik deşarjları olan hastalar ve/veya beyin görüntülemesinde lezyonu (mesial temporal skleroz, kortikal distrofi, ensefalomalazik alan, atrofi vb) olan hastalar fokal epilepsi grubuna dahil edildi. Primer jeneralize nöbet tanımlayan hastalar, EEG'lerinde 3 Hz diken dalga veya jeneralize multipl diken dalga aktivitesi olanlar ve beyin görüntülemeleri normal olan hastalar jeneralize epilepsi grubuna alındı. Fokal epilepsiler temporal lob epilepsisi (TLE) ve ekstraparotal lob epilepsisi (ETLE) olarak ikiye ayrıldı. İnteriktal ve iktal EEG de temporal bölgelerde epileptik aktivitesi olan hastalar ve beyin görüntülemesinde temporal bölgede lezyonu olan hastalar TLE grubuna dahil edildi. Semiyolojik olarak frontal, parietal ve/veya oksipital lob nöbeti düşündüğümüz kriptojenik hastalar, EEG ve beyin görüntülemesinde bu bölgelerde anormalliği net olan hastalarda ETLE grubuna dahil edildi. Hastalar kullandıkları ilaçlara göre beş alt gruba ayrıldı. PMDB sıklığı her bir grup için ayrı ayrı incelendi. Ayrıca PMDB görülme oranı gruplar arası ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için "SPSS for Windows 16.0" bilgisayar programı kullanıldı. Grup karşılaştırılmalarında kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 16-46 yaş arası 93 epilepsi hastası ve 18-44 yaş arası 30 sağlıklı gönüllü kadın alındı. Hastalar kullandıkları ilaçlara göre beş alt gruba ayrıldı. Yirmi KBZ kullanan hasta, 15 OKZ kullanan hasta, 23 LTG kullanan hasta, 15 LEV kullanan hasta ve 20 VPA asit kullanan hasta çalışma ölçütlerine uymakta idi. Hastaların tümü monoterapi almaktaydı.

Doksan üç epilepsi hastasının 49'u (%53) jeneralize epilepsi hastası ve 44'ü fokal epilepsi (%47) hastası idi. Tüm epilepsi hastalarının 24'ünde (%25.8) PMDB tanısı konulacak şiddette bulgular varken kontrol grubunda 7 kişide PMDB tanısı kondu (%23.3) ($p=0.49$). Jeneralize epilepsi grubunda 12 hastada (%24.5), fokal epilepsi grubunda ise yine 12 hastada (%27.3) PMDB saptandı. Jeneralize epilepsili hastalar ile fokal epilepsili hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.47$).

Fokal epilepsi grubu temporal lob epilepsisi ve ekstraporal lob epilepsisi olarak iki alt gruba ayrıldı. Fokal epilepsilerin 27'si TLE grubunda (%61), 17'si ETLE (%39) grubunda yer almaktaydı. TLE grubunda 27 hastanın 8'inde (%30), ETLE grubunda ise 17 hastanın 4'ünde (%24) PMDB saptandı. TLE ve ETLE grupları arasında da istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.46$).

Kullanılan ilaçlara göre PMDB oranlarına bakıldığında; KBZ kullanan 20 hastanın 6'sında (%30), OKZ kullanan 15 hastanın 5'inde (%33.3), VPA kullanan 20 hastanın 6'sında (%30), LTG kullanan 23 hastanın 4'ünde (%17.4) ve LEV kullanan 15 hastanın 3'ünde (%20) PMDB saptandı. Kontrol grubunda ise 30 kişiden 7'sinde (23.3) PMDB tanısı konacak şiddette bulgular olduğu görüldü. Tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.84$).

Tablo 2. Alt grupların ve kontrol grubunun PMDB oranları

	Epilepsi					
	Kontrol (n=30)	KBZ (n=20)	OKZ (n=15)	VPA (n=20)	LTG (n=23)	LEV (n=15)
Yaş (Ort.±SS)	29.13±6.64	28.05±6.45	28.6±7.17	27.1±5.94	28.26±6.90	28.86±6.03
PMDB sıklığı	7 (%23.3)	7 (%30)	5 (%33.3)	6 (%30)	4 (%17.4)	3 (%20)
Primer jeneralize epilepsi		9 (%45)	6 (%40)	15 (%75)	10 (%43)	9 (%60)
Fokal epilepsi		11 (%55)	9 (%60)	5 (%25)	13 (%57)	6 (%40)
Temporal lob epilepsisi		7 (%35)	5 (%33)	2 (%10)	9 (%39)	4 (%27)
Ekstraporal lob epilepsisi		4 (%20)	4 (%27)	3 (%15)	4 (%18)	2 (%13)

KBZ: Karbamazepin; OKZ: Okskarbazepin; VPA: Valproik asit; LTG: Lamotrijin; LEV: Levetirasetam.

Tablo 1. Hastaların epilepsi tipleri ve PMDB oranları

	Hasta sayısı (n)	PMDB sayısı (%)
Epilepsi hastaları	93	24 (%25.8)
Jeneralize epilepsi	49	12 (%24.5)
Fokal epilepsi	44	12 (%27.3)
Temporal	27	8 (%18.2)
Ekstraporal	17	4 (%9.1)

KBZ kullanan hastalardaki PMDB oranları ve diğer ilaç gruplarındaki PMDB oranları arasında anlamlı fark yoktu (KBZ ve OKZ $p=0.69$; KBZ ve VPA $p=1$; KBZ ve LTG $p=0.06$; KBZ ve LEV $p=0.18$). OKZ kullanan hastalara baktığımızda sadece LTG kullanan hastalar arasında PMDB oranı açısından anlamlı fark vardı ($p=0.04$). OKZ ile VPA arasında $p=0.69$, OKZ ile LEV arasında $p=0.11$ olarak hesaplandı. VPA kullanan hastalarında LTG kullananlarla farkı $p=0.06$, LEV grubu ile farkı ise $p=0.18$ olarak bulundu. LTG grubundaki PMDB oranı ile LEV grubundaki PMDB oranı arasındaki fark ise $p=0.69$ olarak bulundu (Grupların yaş ortalamaları, jeneralize veya fokal epilepsi durumu, fokal epilepsi ise temporal veya ekstraporal olma durumu Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir).

Tartışma

Çocuk doğurma çağındaki kadınların % 90'ı en az bir premenstruel semptomdan şikayet eder. Premenstruel semptomlar adet başlamadan iki hafta öncesinde başlar ve menstruasyon döneminde sonlanır. Semptomlar göğüslerde şişkinlik, abdominal şişkinlik gibi fiziksel olabileceği gibi irritabilite, depresyon gibi emosyonel de olabilir. Bu şikayetlerin süresi ve şiddeti her kadında farklıdır.^[2,9,10]

PMDB prevalansını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Campbell ve ark.nın 1997'de yaptıkları çalışmada premenstruel sendrom sıklığı %32 olarak bulunmuştur.^[11] Steiner ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada, 508 kadında premenstruel sendrom oranını %20.7 olarak saptadılar.^[12] Borestein ve ark. yine 2003 de 436 kadında PMDB görülme oranını %28.7 olarak bulmuşlardır.^[13] Bizim çalışmamızda tüm epilepsi hastalarında PMDB görülme oranı %25.8 olarak saptandı. Bu oran toplum PMDB prevalans çalışmaları ve kontrol grubu ile benzer sınırlardaydı. Ayrıca Herzog ve ark. larının yaptıkları epilepsi hastalarında PMDB sıklığını ve antiepileptik ilaçlarla ilişkisini araştıran çalışmada da epilepsi hastası olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuyordu.^[4]

Hastaları nöbet tipine göre jeneralize ve fokal olarak ayırıp PMDB oranlarına baktığımızda ise 49 jeneralize epilepsi hastasının 12'sinde (%24), 44 fokal epilepsi hastasının 12'sinde (%27) PMDB olduğu görüldü. Bizim hastalarımızda fokal epilepsi grubunda PMDB oranı jeneralize epilepsi grubuna göre daha fazla bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.47).

Epilepsi hastalarında uzun dönemde davranışsal ve psikiyatrik problemler sık görülür. Kişilik değişiklikleri ve davranışsal değişikliklerin etyolojisinde; beyin lezyonları ve nöbetler gibi epilepsi ile ilgili faktörler yer alır. Bu değişikliklerde antiepileptik tedavinin negatif psikotropik yan etkilerinin de rolü vardır.^[14] TLE'de, emosyonel durumun düzenlenmesini sağlayan limbik yapıların etkilendiği bilinmektedir. Ayrıca bu hastalarda endokrin ve otonomik değişiklikler de görülebilmektedir. 2000 yılında Quiske,^[15] 2005'de Kanner^[16] hipokampal yapıların etkilenmesinin primer depresyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ise davranışsal değişikliklerin mesial yapılarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[14] Ayrıca Van Elst ve arkadaşları sadece amigdala tutulumu ile giden epilepsi hastalarında agresyonun artmış olduğunu göstermişlerdir.^[17] Bu bulgular eşliğinde temporal lob epilepsisi olan hastalarda PMDB'nin daha sık görülüyor olabileceği düşünülmüştür ve temporal lob epilepsilerinde PMDB sıklığına bakılmıştır. Herzog ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada temporal lob epilepsisi olan kadınlarda PMDB'nin daha şiddetli olduğu görülmüştür.^[4] Bizim hastalarımız da benzer şekilde TLE olan grupta PMS oranı ekstrapetoral lob epilepsi grubuna göre daha yüksek oranda bulundu ancak bu oran da toplum prevalans

çalışmalarına benzer oranlardaydı ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlam taşımamaktaydı (p=0.46).

Lateralizasyona bakıldığında ise sağ temporal lob cerrahisi sonrası anksiyete, dürtüsellik ve strese azalma bulguları saptanmıştır. Ayrıca orbitofrontal korteks gibi paralimbik yapılarında davranış kontrolü ve sosyal ilişkiler üzerinde rolü olduğu bilinmektedir.^[14] Herzog ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada epilepsi hastası kadınlarda; nöbetler, antiepileptik ilaç seviyeleri, ovuluar siklus olup olmaması ve cinsiyet hormonların düzeyleri PMDB ile ilişkili bulunmuştur. Lateralizasyona bakıldığında ise sağ taraf tutulumu olan hastalarda PMDB şiddet skalası daha yüksek bulunmuştur. Antiepileptik ilaç seviyesi ile ilişkisine bakıldığında PMDB şiddeti karbamazepin seviyesi ile doğru orantılı, LTG seviyesi ile ters orantılı bulunmuş.^[4] Bizim hastalarımızda da LTG kullananlarda PMS oranı diğer gruplara göre daha düşük bulundu ancak bu düşüklük sadece OKZ kullanan grupla istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.04). Literatürde bu konuyla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[4] Bununla birlikte antiepileptik ilaçları PMDB tedavisinde kullanan bazı çalışmalarda bulunmaktadır. Kayatekin ve ark. LEV'i PMDB tedavisinde kullanmış ve LEV kullanan 7 hastanın 6'sında PMDB semptomlarında anlamlı düzelleme saptamışlardır.^[18]

Sonuç olarak, bu çalışmada epilepsi hastası kadınlarda PMDB sıklığı epilepsisi olmayanlarla benzer bulundu. Jeneralize ve fokal epilepsi arasındaki farka bakıldığında fokal epilepsilerde ve özellikle temporal lob epilepsilerinde PMDB görülme oranı daha yüksek olmakla birlikte epilepsi olmayan kadınlarla benzer oranlardaydı. Antiepileptik tedavilerle PMDB ilişkisine bakıldığında ise lamotrijin kullanan hastalarda PMDB sıklığının en düşük olduğu görüldü. Genç epilepsi hastası kadın hastalarda LTG kullanımının PMDB açısından da faydalı olabileceği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Pearlstein T, Stone AB. Premenstrual syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21(3):577-90.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM)*. 4th ed. Washington, DC: p. 715-8.
3. Adıgüzel H, Taşkın EO, Danacı AE. Manisa İlinde premenstrüel sendrom belirti örüntüsü ve belirti yaygınlığının araştırılması. *Türk Psikiyatri Derg* 2007;18(3):215-22.

3. Adigüzel H, Taşkin EO, Danaci AE. The symptomatology and prevalence of symptoms of premenstrual syndrome in Manisa, Turkey. *Turk Psikiyatri Derg* 2007;18(3):215-22.
4. Herzog AG, Smithson SD, Fowler KM, Krishnamurthy KB, Sundstrom D, Kalayjian LA, et al. Premenstrual dysphoric disorder in women with epilepsy: relationships to potential epileptic, antiepileptic drug, and reproductive endocrine factors. *Epilepsy Behav* 2011;21(4):391-6.
5. Akdeniz F, Karadağ F. Does menstrual cycle affect mood disorders?. *Turk Psikiyatri Derg* 2006;17(4):296-304.
6. Herzog AG. Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. Part I. Brain, reproductive steroids, and emotions. *Psychosomatics* 1999;40(2):95-101.
7. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, Muller KL, Merriam GR, Rubinow DR. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1991;324(17):1174-9
8. Herzog AG. Is there a lateralized asymmetry in the sensitivity of the brain to hormones in epilepsy? *Epilepsy Behav* 2007;11(2):157-9.
9. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause Int* 2012;18(2):48-51.
10. American College of Obstetrics and Gynecologists. Premenstrual syndrome: clinical management guidelines for obstetricians - gynecologists. *ACOG Practice Bull* 2000;15:1-9.
11. Campbell EM, Peterkin D, O'Grady K, Sanson-Fisher R. Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment. *J Reprod Med* 1997;42(10):637-46.
12. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health* 2003;6(3):203-9.
13. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, Wong J, Brown C, Dickerson V et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med* 2003;48(7):515-24.
14. Witt JA, Hollmann K, Helmstaedter C. The impact of lesions and epilepsy on personality and mood in patients with symptomatic epilepsy: a pre- to postoperative follow-up study. *Epilepsy Res* 2008;82(2-3):139-46.
15. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39(2):121-5.
16. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005;5(1):21-7.
17. van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L, Thompson PJ, Trimble MR. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain* 2000;123 (Pt 2):234-43.
18. Kayatekin ZE, Sabo AN, Halbreich U. Levetiracetam for treatment of premenstrual dysphoric disorder: a pilot, open-label study. *Arch Womens Ment Health* 2008;11(3):207-11.