

โรคลมชักและฮอร์โมน

ศิริพร เทียมเก่า¹ สมศักดิ์ เทียมเก่า²

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา ²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Epilepsy and hormone

Tiamkao Siriporn¹

Tiamkao Somsak²

¹ Department of Pharmacology

² Department of Medicine, Faculty of Medicine Khon Kaen University

บทนำ

โรคลมชักและฮอร์โมนมีความสัมพันธ์และมีผลซึ่งกันและกัน เห็นได้ชัดในผู้ป่วยหญิงโรคลมชัก เช่น ช่วงอายุที่เริ่มมีประจำเดือน ช่วงแต่ละรอบประจำเดือน ช่วงการตั้งครรภ์ และวัยหมดประจำเดือน ซึ่งพบว่าการชักมีการเปลี่ยนแปลงและโรคลมชักเองก็มีผลต่อการหลั่งของฮอร์โมน เช่น พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ prolactin หลังการชัก มีความผิดปกติของรอบประจำเดือน ความรู้สึกทางเพศที่ลดลงทั้งหญิงและชาย ดังนั้นถ้าแพทย์ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคลมชักและฮอร์โมนอย่างดี ย่อมนำมาซึ่งผลดีของการรักษาโรคลมชัก บทความนี้กล่าวถึง ผลของฮอร์โมนเพศหญิงต่อโรคลมชัก ผลของโรคลมชักต่อฮอร์โมนเพศหญิงผลของยากันชักต่อฮอร์โมน และการรักษาโรคลมชักด้วยฮอร์โมน

ผลของฮอร์โมนเพศหญิงต่อโรคลมชัก

ฮอร์โมนเพศหญิงมีผลต่อการชักเช่นใน Catamenial epilepsy¹⁻¹³ ซึ่งหมายถึงโรคลมชักที่มีการชักเป็นมากขึ้นโดยสัมพันธ์กับรอบประจำเดือน (menstrual cycle) ส่วนใหญ่จะเป็นช่วงก่อนที่มีประจำเดือน 1-2 วัน หรือช่วงที่ไข่ตก รอบประจำเดือนแบ่งเป็น 4 ช่วง ได้แก่ ช่วงที่ 1 ระยะ menstrual วันที่ 0 - 3 ช่วงที่ 2 ระยะ follicular วันที่ 4 - 9 ช่วงที่ 3 ระยะ ovulation วันที่ 10 - 16 ช่วงที่ 4 ระยะ luteal วันที่ 17 - 28 ของรอบประจำเดือนที่มี 28 วัน โดยวันที่ 1 คือวันแรกที่มีเลือดออกของประจำเดือนนั้นๆ ผู้ป่วย catamenial epilepsy จะมีความถี่ในการชักเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 2 เท่าเมื่อเทียบกับช่วงอื่นของรอบประจำเดือนที่เหลือ catamenial epilepsy มี 3 รูปแบบ ได้แก่ 1. ก่อนที่จะมีประจำเดือน 1-2 วัน (perimenstrual) (C1) 2. ช่วงที่ไข่ตก (ovulation) (C2) 3. ครั้ง

หลังของรอบประจำเดือน (C3) โดยส่วนใหญ่จะพบแบบที่ 1 และ 2 ส่วนแบบที่ 3 จะพบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระยะ luteal ในแต่ละรอบประจำเดือนจะมีการเปลี่ยนแปลงของ estrogen โดยเฉพาะ estradiol (E_2) และ progesterone E_2 มีคุณสมบัติเป็น proconvulsant มีผลทำให้เซลล์ประสาทถูกกระตุ้นได้ง่ายโดยผ่านทาง glutamate receptor และ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ที่บริเวณสมองส่วน hippocampus ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการชักชนิด temporal lobe epilepsy ผู้ป่วยหญิงโรคลมชักเมื่อได้รับการฉีด conjugated estrogens จะก่อให้เกิด epilepticform discharges และอาจทำให้เกิดการชักได้ ส่วนผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงของ progesterone (allopregnanolone) มีคุณสมบัติคล้ายกับ gamma-aminobutyric acid (GABA) - A receptor มีความแรงมากกว่า pentobarbital (1000 เท่า) benzodiazepine และ nitroflurazepam และมีคุณสมบัติป้องกันการชัก ผู้ป่วยหญิงโรคลมชักเมื่อได้รับการฉีด progesterone พบว่าสามารถระงับ interictal epilepticform discharges ได้

รอบประจำเดือนปกติจะมีระดับของ estrogen เพิ่มขึ้นในช่วงตกไข่และมีระดับของ progesterone ลดลงในช่วงก่อนจะมีประจำเดือนซึ่งอาจส่งผลให้การชักเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยหญิงที่ไม่มีการตกไข่พบว่าจะมีระดับของ estrogen สูงตลอดในช่วงครึ่งหลังของรอบประจำเดือน เนื่องจากการไม่มีการหลั่งของ progesterone หรือมีในระดับที่ต่ำมากๆ ส่งผลให้ความถี่ของการชักเพิ่มมากขึ้นตลอดครึ่งหลังของรอบประจำเดือน นอกจากนี้ช่วงก่อนที่จะมีประจำเดือนพบว่า ระดับยากันชัก phenytoin จะลดต่ำลงประมาณ 1 ใน 3 ทำให้การชักเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากในช่วงดังกล่าวมีการกำจัดออกของยาที่เพิ่มขึ้นและค่าครึ่งชีวิตที่ลดลงจาก 19 ชั่วโมง เป็น 13 ชั่วโมง ส่วน

ยากันชักชนิดอื่น ๆ ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลง

ดังนั้นในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็น catamenial epilepsy ควรมีการบันทึกความถี่ของการชักในแต่ละวันอย่างละเอียดและหาความสัมพันธ์กับรอบประจำเดือน ร่วมกับพิจารณาว่ารอบประจำเดือนผิดปกติหรือไม่ นอกจากนี้ควรตรวจระดับ progesterone ในวันที่ 22 ของรอบประจำเดือนที่มี 28 วัน และตรวจวัดระดับยากันชักร่วมด้วยเพื่อดูว่ามีระดับลดต่ำลงหรือไม่

ระยะ Menarche¹⁴⁻¹⁶ คือช่วงอายุที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก พบว่าการชักชนิด partial seizures หลายชนิดดีขึ้นหรือหยุดชัก เช่น benign Rolandic epilepsy of childhood และ occipital epilepsy of childhood แต่การชักชนิด secondary partial seizures จะมีการชักมากขึ้นร้อยละ 20 ของผู้ป่วยหญิงโรคลมชักจะมีการชักครั้งแรกในช่วงที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสที่จะมีการชักชนิด catamenial epilepsy ได้สูง เนื่องจากช่วงแรกของการมีประจำเดือนครั้งแรกนั้น พบว่าการหลั่งของ estrogen เพียงอย่างเดียว ซึ่ง estrogen มีคุณสมบัติเป็น proconvulsant

ระยะวัยหมดประจำเดือน (Menopause)¹⁷⁻¹⁸ ช่วงนี้พบว่าผู้ป่วยบางรายจะมีการชักดีขึ้น บางรายเป็นมากขึ้น อาจเนื่องมาจากในช่วงแรกของการเริ่มหมดประจำเดือนนั้น ระดับของ progesterone ลดลง ก่อนที่ระดับของ estrogen จะลดลง ทำให้อัตราส่วนของ estrogen ต่อ progesterone มีค่าสูงขึ้น ส่งผลให้การชักเพิ่มมากขึ้นได้ ต่อมาในช่วงหลังระดับของ estrogen ลดต่ำลงจนตรวจไม่พบ จึงทำให้การชักดีขึ้น จากการสอบถามผู้ป่วยหญิงโรคลมชักพบว่าร้อยละ 47 มีการชักลดลง ร้อยละ 29 มีการชักไม่เปลี่ยนแปลงและร้อยละ 24 มีการชักเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วย temporal lobe epilepsy (TLE) ที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนในช่วงวัยหมดประจำเดือนพบว่าการชักลดลงอย่างมาก ส่วนผู้ป่วยหญิงที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนด้วย estrogen พบว่าการชักอาจเพิ่มขึ้นถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับ progesterone ร่วมด้วยก็ตาม เนื่องจาก progesterone ที่ได้รับนั้นเป็นชนิดสังเคราะห์ซึ่งไม่มีคุณสมบัติด้านการชักเหมือน progesterone จากธรรมชาติ

ผลของโรคลมชักต่อฮอร์โมน¹⁹⁻²³

ผู้ป่วยหญิงโรคลมชักที่แต่งงานแล้วพบว่าโอกาสของการตั้งครรภ์ลดลงร้อยละ 20-30 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เริ่มมีการชักก่อนอายุ 10 ปี จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยหญิง TLE ร้อยละ 35 มีการตกไข่ที่ผิดปกติ ร้อยละ 60 มีความผิดปกติของรอบประจำเดือน เช่น ไม่มีประจำเดือน ประจำเดือนมากระปรี้กระเปร่าย รอบประจำเดือนมานานมากกว่า 32 วันหรือสั้นกว่า

26 วัน นอกจากนี้ยังพบ polycystic ovarian syndrome (PCOS) และ hypothalamic hypogonadism (HH) ในผู้ป่วย TLE ร้อยละ 20 และ 15 ตามลำดับ พบภาวะหมดประจำเดือนก่อนกำหนด ร้อยละ 4 และภาวะ hyperprolactinemia ร้อยละ 2 สาเหตุที่โรคลมชักทำให้เกิดผลดังกล่าวยังไม่ทราบชัดเจน จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยหญิงจะมี luteinizing hormone (LH) pulse frequency ผิดปกติ เนื่องมาจากความผิดปกติของสมองส่วน amygdala ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ temporal lobe และเป็นจุดเริ่มต้นของการชักแบบ TLE และมีส่วนควบคุมการหลั่ง luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) ทำให้การควบคุมการหลั่ง LHRH ผิดปกติ ซึ่ง LHRH มีหน้าที่ควบคุมการหลั่ง LH จึงทำให้การหลั่ง LH ผิดปกติ และ LH เองมีส่วนสำคัญในกระบวนการตกไข่ นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าจุดเริ่มต้นของการชักมาจาก amygdala ด้านซ้าย ทำให้มีระดับของ LHRH เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับของ LH เพิ่มขึ้น และเกิด PCOS แต่ถ้าเป็น amygdala ด้านขวาจะพบว่าระดับของ LH ลดลง เกิดภาวะ HH และความรู้สึกทางเพศลดลง ซึ่ง PCOS และ HH ทำให้ไม่มีการตกไข่ ไม่มีการหลั่งของ progesterone ทำให้สมองส่วน amygdala และ hippocampus ซึ่งมี estrogen receptors อยู่ นั้นได้รับการส่งเสริมให้เกิด epilepticform discharges และทำให้เกิดการชักได้

ผลของยากันชักต่อฮอร์โมน²⁴⁻²⁹

ยากันชัก valproate พบว่าก่อให้เกิด PCOS ได้ร้อยละ 45 ผู้ป่วยจะไม่มีการตกไข่ มีระดับ androgen สูงกว่าปกติ ขนดก และรอบประจำเดือนผิดปกติ พบได้บ่อยในผู้ป่วยหญิงที่อ่อนแอเนื่องจาก valproate ทำให้น้ำหนักเพิ่มมากขึ้น valproate ก่อให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินหรือระดับอินซูลินสูงขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะ hyperandrogenism และเป็นสาเหตุให้เกิด PCOS ภาวะ hyperandrogenism จะกระตุ้นรังไข่ให้สร้าง steroid hormone มากขึ้นและยับยั้งการสร้าง sex hormone binding globulin (SHBG) ทำให้ระดับ androgen สูงขึ้น นอกจากนี้ valproate ยังก่อให้เกิด amenorrhea และ puberty arrest ในช่วงแรกของการได้รับยา สำหรับผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเมื่อเปลี่ยนยาเป็นชนิดอื่นพบว่าความผิดปกติต่าง ๆ ก็ดีขึ้น

Phenytoin และ carbamazepine มีผลให้ประสิทธิภาพของยากุมกำเนิดทั้งชนิดรับประทาน ชีตทางกล้ามเนื้อ และฝังใต้ผิวหนังลดลง เนื่องจากยาไปมีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ steroid hormone metabolism และตัวยังเพิ่มการสร้าง SHBG ส่งผลให้เกิดการลดลงของระดับ exogenous estrogen และ progesterone

Topiramate ก็มีผลเช่นเดียวกันแต่ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน ส่วน valproate, gabapentin, lamotrigine และ tiagabine

ไม่มีผลต่อยาเม็ดคุมกำเนิด ดังนั้นถ้าต้องการป้องกันไม่ให้เกิดการคุมกำเนิดที่ไม่ได้ผล ควรต้องใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี estrogen ชนิด ethinyl estradiol ในขนาด 50 ไมโครกรัม หรือใช้ยากันชักที่ไม่มีผลต่อการคุมกำเนิดดังกล่าว

การรักษาโรคลมชักด้วยฮอร์โมน

จากที่กล่าวมาแล้วถึงผลของฮอร์โมนต่อการชัก ทำให้สามารถนำผลของฮอร์โมนมาประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคลมชักได้ โดยใช้ร่วมกับยากันชัก (adjuvant therapy) ฮอร์โมนที่นำมาใช้รักษา ได้แก่

1. Progesterone³⁰ จากที่กล่าวมาข้างต้นแล้วว่า progesterone ระดับต่ำหรือการหยุด progesterone มีผลทำให้การชักเพิ่มมากขึ้น ดังที่พบในผู้ป่วย catamenial epilepsy แบบ C1 หรือ C3 ดังนั้นถ้านำ progesterone มาใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวก็จะจะได้ประโยชน์จากการศึกษาในผู้ป่วย refractory partial seizures และมีรอบประจำเดือนปกติ เมื่อได้รับการฉีด medoxyprogesterone (MP) ขนาด 120-150 มิลลิกรัม ทุก 6-12 สัปดาห์ ทางกล้ามเนื้อ หรือรับประทานขนาด 20-40 มิลลิกรัม ทุกวัน จนไม่มีประจำเดือน พบว่าความถี่ของการชักลดลงร้อยละ 40 นอกจากนี้ยังพบว่า depomedoxy progesterone ขนาด 400 มิลลิกรัมฉีดทางกล้ามเนื้อทุกสัปดาห์จะได้ผลที่ดีกว่า ผลแทรกซ้อนที่พบ ได้แก่ ภาวะซึมเศร้า ง่วง เลือดออกกะปริดกะปรอยทางช่องคลอด และรอบประจำเดือนมาไม่ปกติถึงแม้จะหยุดยาแล้ว การศึกษาในผู้ป่วย catamenial epilepsy 25 ราย ที่มีการชักแบบ complex partial seizures และเกิดจากความผิดปกติของ temporal lobe พบว่าการให้ natural progesterone (lozenges) ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ในวันที่ 23-25 ของรอบประจำเดือนในผู้ป่วยกลุ่ม C1 และ วันที่ 15-25 ของรอบประจำเดือน และลดขนาดลงในวันที่ 26-28 ในผู้ป่วยกลุ่ม C3 พบว่า ร้อยละ 72 ของผู้ป่วยจะมีการชักลดลงประมาณร้อยละ 55 ผลแทรกซ้อนได้แก่ ภาวะซึมเศร้า ง่วง น้ำหนักเพิ่มขึ้น คัดเต้านมและ เลือดออกกะปริดกะปรอยทางช่องคลอดซึ่งเมื่อหยุดยาอาการต่าง ๆ จะหายไป

2. Neuroactive steroids³¹⁻³² จากที่ allopregnanolone มีคุณสมบัติเป็น GABA-mimetic ซึ่งมีฤทธิ์ด้านการชักอย่างแรงจากการศึกษาแบบเปิดโดยใช้ ganaxolone ในเด็กและวัยรุ่นที่เป็น refractory partial และ generalised seizures พบว่า ในระยะแรกของการศึกษามีแนวโน้มที่จะได้ผล แต่จากการศึกษาแบบ double-blind placebo controlled trial ในผู้ใหญ่ complex partial seizures (CPS) พบว่าไม่ได้ผล

3. Clomiphene³³ ซึ่งเป็น estrogen analogue แต่มีฤทธิ์เป็นทั้ง estrogen และ antiestrogen ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดของยาจากการศึกษาในผู้ป่วยหญิง CPS 12 ราย และมีรอบประจำ

เดือนที่ไม่ปกติจากภาวะ PCOS หรือไม่มีการตกไข่ 10 ราย ที่ได้รับ clomiphene ขนาด 25-100 มิลลิกรัมต่อวัน ในวันที่ 5-9 ของรอบประจำเดือน พบว่าการชักดีขึ้นร้อยละ 87 และมีรอบประจำเดือนมาตามปกติ นอกจากนี้ในผู้ป่วยชาย refractory partial epilepsy ที่มีความรู้สึกลงทางเพศลดลงและได้รับยาดังกล่าวในขนาด 25-50 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าได้ผล ผลแทรกซ้อนที่พบได้แก่ ปวดท้องน้อย คัดเต้านม การตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ และ ovarian hyperstimulation syndrome ดังนั้นการใช้ clomiphene ในผู้ป่วยหญิงที่รอบประจำเดือนไม่ปกติ และไม่ตอบสนองต่อ progesterone ควรต้องมีการคุมกำเนิดที่ตีร่วมด้วย

4. LHRH agonist³⁴ การใช้ LHRH agonist analogue เป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดภาวะที่ระดับของ estrogen ลดลงเรื่อยๆจนเกิดภาวะหมดประจำเดือนซึ่งน่าจะทำให้การชักดีขึ้นจากการศึกษาโดยใช้ goserelin ในผู้ป่วย catamenial epilepsy 10 ราย พบว่าผู้ป่วย 8 รายได้ผลดี และ 3 รายหยุดชัก ผลแทรกซ้อนที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ ออกร้อนตามร่างกาย เป็นต้น

สรุป

โรคลมชักในผู้ป่วยหญิงพบว่าทำให้โอกาสของการตั้งครรภ์ลดลงมีความผิดปกติของการตกไข่และรอบประจำเดือน รวมถึงมีภาวะหมดประจำเดือนเร็วกว่าปกติ และฮอร์โมนเพศหญิงเองก็มีผลต่อโรคลมชักเช่นเดียวกัน โดยระดับของ estrogen ที่เพิ่มขึ้นในช่วงตกไข่หรือระดับของ progesterone ที่ลดลงอย่างมากในช่วงก่อนมีประจำเดือนจะกระตุ้นทำให้เกิดการชักได้ การทราบถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวจากการชักประวัติผู้ป่วย จะนำมาซึ่งการรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

References

1. Laidlaw J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956; 271:1235-7.
2. Herzog AG, Klein P, Ransil B. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:1082-8.
3. Newmark NE, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 1980; 21:281-300.
4. Klein P, Herzog AG. Hormonal effects on epilepsy in women. *Epilepsia* 1999; 39 (suppl8): S9-S16.
5. Jones GS. The luteal phase defect. *Fertil Steril* 1976;27: 351-6.
6. Wong M, Moss RL. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1992; 12:3217-25.
7. Logothetis J, Harner R, Morrell F, et al. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 1959; 9:352-60.
8. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, et al. Steroid hormone metabolites are barbiturate like modulators of the

- GABA receptor. *Science* 1986; 232:1004-7.
9. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB* 1992; 6:2311-22.
10. Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA, et al. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. *Epilepsia* 1985; 26:252-7.
11. Backstrom T, Zetterlund B, Blom S, et al. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1984; 69:240-8.
12. Shavit G, Lerman P, Korezyn AD, et al. Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology* 1984; 34:959-61.
13. Rosciszewska D, Buntner B, Guz I, et al. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:47-51.
14. Beaussart M, faou R. Evolution of epilepsy with Rolandic (centrotemporal) paroxysmal foci. *Epilepsia* 1978; 19:337-42.
15. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15-year prospective study. *Ann Neurol* 1989; 26:51-6.
16. Morrell MJ, Hamdy S, Seale CG, Springer EA. Self-reported reproductive history in women with epilepsy: puberty onset and effects of menarche and menstrual cycle on seizures. *Neurology* 1998; 50:A448.
17. Sallusto L, Pozzi O. Relations between ovarian activity and the occurrence of epileptic seizures. Data on a clinical case. *Acta Neurol (Napoli)* 1964; 19:673-81.
18. Harden CL, Jacobs A, Pulver M, Trifiletti R. Effect of menopause on epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(suppl 8): 133.
19. Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia* 1980; 21:261-71.
20. Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36:353-7.
21. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341-6.
22. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Abnormal patterns of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55:705-11.
23. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; 44:427-37.
24. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383-8.
25. Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? *Ann Neurol* 1996; 39:559-61.
26. Margraf JW, Dreifuss FE. Amenorrhoea following initiation of therapy with valproic acid. *Neurology* 1981;31:159.
27. Jones TH. Sodium valproate-induced menstrual disturbances in young women. *Hormone Res* 1991;35:82-5.
28. Isojarvi JIT, Rattaya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43:446-51.
29. El-Sayed Y. Obstetric and gynaecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 39(suppl 8): S17-S25.
30. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, et al. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984; 34:1255-8.
31. Dodson WE, Bourgeois B, Kerrigan J, et al. An open label evaluation of paroxysmal central nervous system disorders. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6:1337-49.
32. Monaghan EP, Harris S, Blum D, et al. Ganaxolone in the treatment of complex partial seizures: a double-blind, presurgical design. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 8): 179.
33. Herzog AG. Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. *Neurology* 1988;38:432-4.
34. Bauer J, Wildt L, Flugel D, Stefan H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol* 1992;239:284-6.

