

Epilepsi ve Parkinsonizm Arasındaki İlişki

The Relationship Between Epilepsy and Parkinsonism

Yüksel KAPLAN

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada parkinsonizmle birlikte epilepsisi olan hastalarda nöbetlerin tipi, özgeçmiş özellikleri, elektroensefalogram (EEG), magnetic resonance imaging (MRI) ve anti-epileptik tedaviler değerlendirildi.

Yöntem: 2002 ile 2006 yılları arasında nöroloji polikliniğinde parkinsonizm tanısı ile izlenen 127 hasta gözden geçirildi. Parkinsonizmle birlikte epilepsisi olan, MRI'ları normal ve diğer potansiyel epileptojenik patolojilerin olmadığı 6 hasta çalışma için uygun bulundu.

Sonuçlar: 6 hastanın 5'i kadın, 1'i erkekti. 3 hastada jeneralize tonik klonik nöbetler, 2 hastada parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize ve 1 hastada kompleks parsiyel nöbetler vardı. Özgeçmiş sorgulamasında 4 hastada kafa travması öyküsü alınıyordu. Hastalar karbamazepin ve/veya valproik asit tedavisi almışlardı.

Tartışma: Bu veriler bize, kafa travması öyküsü, sık geçirilen epileptik nöbetler veya kullanılan anti-epileptik ilaçların yan etkisi gibi bir çok faktörün tek başlarına veya birlikte birbirinden farklı bu iki hastalığın ilişkisinde ortak payda olabileceklerini düşündürmüştür. Ayrıca epilepsi ile parkinsonizmin birlikte görüldüğü klinik tabloların gerçekten ilişkili veya tamamıyla rastlantısal bir durum olup olmadığının daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalarla değerlendirilmesi gerekir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2007; 44: 91-4*)

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; parkinsonizm; valproik asit/yan etki

SUMMARY

Objective: This study evaluated the type of seizures, electroencephalography (EEG), magnetic resonance imaging (MRI), past medical history, and antiepileptic therapy in patients with both epilepsy and parkinsonism.

Method: We reviewed all patients with parkinsonism who visited our outpatient clinic between 2002 and 2006. We identified 127 patients with parkinsonism. Out of 127 patients, 6 patients (5 female, 1 male) had both epilepsy and parkinsonism. In all of these patients, MRI was normal. There was no evidence of other potentially epileptogenic pathologies.

Results: Three patients had generalized tonic-clonic seizures; two patients had partial seizures with secondary generalization; and one patient had complex partial seizures. Four patients had a history of head trauma. All the patients with seizure activity were treated with carbamazepine and/or valproate.

Discussion: The results led us to postulate that head trauma, frequent seizures, or the adverse effects of antiepileptic drugs might be the only or common participant to these two completely different diseases. Besides, clinic conditions which epilepsy and parkinsonism are seen together should be further tested by more patients in order to determine whether the conditions are really related or completely co-occur by chance. (*Archives of Neuropsychiatry 2007; 44: 91-4*)

Key words: Epilepsy; parkinsonism; valproic acid/adverse effects

Giriş

Parkinsonizm, ekstrapiramidal sistemdeki hücresel yapının doğrudan etkilendiği dejeneratif hastalıklar dışında beynin işleyişini, anatomisini, nöronal bağlantılarını ikincil olarak etkileyen birçok patolojik süreçle ilişkili olduğu için etyolojik bir durum olmaktan ziyade, klinik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Parkinsonizmin çok sayıda nedeni vardır ve birincil yada idiyopatik, ikincil (semptomatik) parkinsonizm, Parkinson-plus sendromlar ve kalıtsal-dejeneratif hastalıklarla birliktelik gösteren grup olmak üzere dört sınıfta ele alınmaktadır (2).

Bazı ilaçların kullanımı, hipoksi, travma, enfeksiyonlar, toksinler, vasküler nedenler, normal basınçlı hidrosefali ve beyin tü-

mörleri gibi yer kaplayıcı lezyonlar, semptomatik parkinsonizmin nedenleri arasında sayılmaktadır (2).

Epilepsi tek başına bir hastalık olarak, semptomatik parkinsonizm (SP) ile ilişkilendirilen bu klinik tablolar içinde yer almamaktadır. Fakat literatürde, epilepsili hastalarda etkili olduğu bilinen ve yaygın kullanılan bir anti-epileptik ilaç olan valproik asit (VA) kullanımı sırasında SP oluşabileceği ve bu klinik tabloların ilacın azaltılması, kesilmesi veya başka bir anti-epileptik ilaçla değiştirilmesi halinde reversibl özellikte olduğu bildirilmektedir (3-5).

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen, parkinsonizmin eşlik ettiği epilepsili olgularda nöbetlerin tipi, özgeçmiş özellikleri, elektroensefalogram (EEG), magnetic resonance imaging (MRI) ve anti-epileptik tedavilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Çalışmanın düzeni: Üniversitemizin tıp fakültesi hastanesi bünyesinde tüm polikliniklerde, yataklı servislerde, elektrofizyoloji, biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında, radyoloji bölümünde kapsayacak şekilde ve hastaların bütün anabilim dallarında yapılmış olan poliklinik muayene, laboratuvar bilgileri, konsültasyonlar ve diğer tüm tetkiklerine ulaşma olanağı sağlayan bilgisayarlı veri sistemi (otomasyon sistemi) kullanılmaktadır. Otomasyon sisteminde hastaların ön tanı veya tanıları, sadece nöroloji polikliniğinde değil diğer bölümlerin tüm polikliniklerinde ICD-10 kodları kullanılarak her bir hastanın dosyasına ayrı ayrı kayıt edilmektedir. Sistem aynı hastaya ait birden fazla hastalığında kodlanmasına uygun durumdadır. Hastaların verilerine hastanemizin rutin kullanımda olan bu otomasyon sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Otomasyon sisteminde parkinsonizm; idyopatik Parkinson hastalığı ve sekonder parkinsonizm alt başlıkları içinde kodlanmış durumdadır. Bu sistemde sekonder parkinsonizm; ilaca bağlı, postensefalitik, diğer nedenlere bağlı, başka yerde sınıflanmış hastalıklarda görülen ve tanımlanmamış sekonder parkinsonizm olmak üzere 5 alt başlıkta ve her bir alt başlık ayrı bir kod numarasıyla yer almaktadır. Otomasyon sistemi kullanılarak Nisan 2002 ile Aralık 2006 yılları arasında nöroloji polikliniğinde anamnez, klinik bulgular ve nöroradyolojik incelemelerle parkinsonizm tanısı almış olan 127 hasta gözden geçirildi.

Hastaların çalışmaya alınma veya dışlanma kriterleri: Parkinsonizm tanısı ile izlenen bu hastalar içinde epilepsinin eşlik ettiği ve sistemde ayrı ICD-10 kodu kullanılmış hastalar saptandı.

1. Dosya kayıtlarında epilepsi tanısı en az bir yıldır kesinleşmiş olması ve hastaların bu nedenle tedavi görüyor olmaları,
2. Kranial MRI'ların normal olması; tümöral, geçirilmiş enfeksiyon/travma sekeli, konjenital gelişim anomalisi veya metabolik bozukluk gibi potansiyel epileptojenik nedenlerin saptanmamış olması,
3. Parkinsonizm tablosunun hastanın kliniğimizdeki takibi sırasında ortaya çıkmış olması ve hastaların klinik bulgularının dosya kayıtlarına geçirilmiş olması bu hastaların çalışmaya dahil edilmesinde temel kriterler olarak alınmıştır.

Otomasyon sisteminde veya dosya kayıtlarında nöroradyolojik görüntüleriyle ilgili net bir kayıta ulaşılamayan hastalarla parkinsonizm tablosu geliştiği sırada yapılan değerlendirmede semptomatik parkinsonizmle ilişkilendirilen dopamin reseptör blokerleri, sinaptik dopamin depolarını boşaltıcı veya dopamin nigrostriatal yolunda selektif yıkıma yol açabilecek ilaç kullanım öyküsü sorgulanmamış veya bu sorgulamayla ilgili dosya kayıtlarında yeterli verileri olmayan hastalar epilepsi tanısı kesinleşmiş ve bu nedenle tedavi görüyor olsalar dahi çalışmadan dışlanmıştır.

Bu hastaların anamnez, yapılan nörolojik muayenelerinde bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite, ve postüral instabilite bulgularından en az ikisinin saptanmış olması parkinsonizm olarak değerlendirilmiştir (1).

Sonuçlar

Değerlendirilen 127 hasta içinde verileri yeterli 6 hasta çalışmaya için uygun bulundu.

Olgu 1: 22 yaşında kadın hasta, jeneralize tonik klonik nöbetler (JTK) nedeniyle yaklaşık 3,5 yıldan beri VA kullanmaktaydı ve son iki yıl içinde hiç nöbet geçirmemişti. 12 yaşında şuur kaybının olmadığı kafa travması geçirmişti. 2 aydan beri parkinsonizm semptomları olan hastanın EEG'sinin normal olması da göz önüne alınarak VA tedavisi sonlandırıldıktan 5 ay sonra parkinsonizm bulguları tamamen düzeldi.

Olgu 2: 28 yaşında kadın hasta, juvenil myoklonik epilepsi tanısıyla 10 yıl önce başlanan VA tedavisini araya giren gebelik nedeniyle kendi isteği ile bırakmış, yılda 2-3 defa bazen daha fazla sıklıkta tekrar başlayan nöbetler nedeniyle 2 yıldan beri VA tedavisini düzenli kullanmaya başlamıştı. Hastanın 2 yıldır hiç nöbeti yoktu. 6 aydan beri parkinsonizm bulguları olan hastanın 2. gebeliği planlaması da göz önüne alınarak VA tedavisi lamotrigine değiştirildikten sonra 6. ayda yapılan kontrolde parkinsonizm semptomlarının tamamen düzeldiği saptandı.

Olgu 3: 21 yaşında hasta, ilk kez 8 yaşındayken sağ fokal başlayıp sekonder jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmiş ve hastada aynı paterndeki nöbetlerin tekrarlaması nedeniyle karbamazepin tedavisine başlanmıştı. Özgeçmiş sorgulamasından 8 yaşına kadar mental-motor gelişiminin normal olduğu, nöbetlerle beraber hastada hafif mental retardasyonun geliştiği ayrıca 5 yaşında şuur kaybının eşlik etmediği kafa travması geçirdiği öğrenildi. Hastanın 2 kez ilacın aksatılmasına bağlı status epileptikus öyküsü vardı. En son çekilen EEG'de zemin aktivitesi 6-7 Hz teta frekansında yavaş dalga aktivitesinden oluşmaktaydı. Ayrıca sol paryetooksipital bölgede sürekli yüksek amplitüdü diken-yavaş dalga aktivitesi mevcuttu. Karbamazepinin yeterli serum düzeyine rağmen devam eden nöbetler nedeniyle tedaviye VA eklendikten 7 ay sonra gelişen parkinsonizm tablosu nedeniyle VA topiramate ile değiştirildi. Hastanın 6. ayda yapılan nörolojik muayenesinde parkinsonizm bulgularında belirgin düzelme gözlenmekle birlikte hafif postural instabilite devam etmekteydi.

Olgu 4: 43 yaşında kadın hastadan alınan öyküden 24 yıl önce parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler nedeniyle 4 yıl karbamazepin tedavisi aldığı, bu nöbetlerin devam etmesi üzerine eklenen VA tedavisini toplam 9 yıl kullandıktan sonra kendi isteği ile kestiği öğrenildi. Hasta halen yılda 3-4 defa sıklıkta nöbet geçirmekteydi. Ayrıca hastada yaklaşık 6 aydan beri parkinsonizm bulguları mevcuttu. 9 yaşında iken şuur kaybının eşlik ettiği kafa travması öyküsü vardı. Soygeçmiş sorgulamasında özellik yoktu. Hastanın yakınmaları anti-epileptik tedaviyle beraber başlayan dopamin agonisti (promipeksol) ile tamamen düzeldi.

Olgu 5: 57 yaşında kadın hasta, unutkanlık ve 1 yıldan beri olan parkinsonizm bulguları nedeniyle poliklinikte değerlendirildi. Yaklaşık 35 yıl önce araç içi trafik kazası sonrası eşini kaybeden ve kendisi şuur kaybının eşlik ettiği kafa travması geçiren hastadan alınan öyküden kaza öncesi yeni evli olduğu ve evlendikten kısa süre sonra kompleks parsiyel tipte nöbetlerinin başladığı ve seyrek olduğu, geçirilen kaza sonrası nöbetlerin sıklığı, ara

ara jeneralize olduğu fakat bu güne kadar hastanın bu yakınmalarının hep konversiyon bozukluğu olarak değerlendirildiği, çeşitli ve çok sayıda antidepresan tedaviler aldığı öğrenildi. EEG'de bir kez sağ, bir kez sol sentrotemporal bölgede belirgin yavaş ve keskin dalgaların zemine karışıp sekonder bilateral senkroni gösterdiği izlendi. Hastanın kranyal MR'ında kortikal atrofi mevcuttu. Hastaya anti-epileptik tedaviyle beraber pramipeksol başlandı. 3 ayda yapılan kontrolde yakınmalar belirgin düzelmmişti. Olgunun takibi sürmektedir.

Olgu 6: 44 yaşında erkek hasta, 18 yaşında başlayan JTK tipi nöbetler nedeniyle fenitoin tedavisini, 10 yıl süreyle, yetersiz dozda ve düzensiz kullanmıştı. Daha sonra herhangi bir ilaç kullanmayan hastanın yılda 3-4 defa sıklıkta JTK nöbetleri devam etmekteydi. Hastanın 1 yıldan beri parkinsonizm bulguları mevcuttu. Özgeçmiş sorgulamasında febril konvulziyon ve bir defa geçirilmiş status epileptikus öyküsü alınıyordu. Soygeçmiş sorgulamasında özellik yoktu. Diğer olgularda olduğu gibi antiepileptik ve dopamin agonist tedavisi düzenlenen hasta kontrole gelmediğinden dosya kayıtlarında tedavinin sonuçları ile ilgili bilgilere ulaşılamadı.

Olguların klinik bulguları tablo 1'de özetlendi.

Tartışma

Bu olguların ortak özelliği; farklı patogeneze ve klinik bulguları olduğu bilinen, parkinsonizm ve epilepsi gibi iki farklı hastalık bulgularının aynı hastalarda birlikte bulunmasıdır.

Olgu 1, 2 ve 3'te kullanılan VA'in kesilmesinden sonra parkinsonizm bulgularının düzelmeye başlaması, parkinsonizmin bu hastalarda VA kullanımının bir yan etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Olgu 4, 5 ve 6'nın ise diğer 3 olguya göre daha ileri yaşta olmaları, devam etmekte olan epileptik nöbetler ve hali hazırda herhangi bir anti-epileptik tedavi almıyor olmaları bununla birlikte bu olgularda parkinsonizmin eşlik etmesi dikkat çekicidir.

Literatürde epilepsisi olan hastalarda görülen parkinsonizm başlıca VA kullanımıyla ilişkilendirilmektedir. Yeni tarihli çalışmalarda VA kullanan hastalarda parkinsonizmin %1.37 ile %6 oranında görüldüğü bildirilmektedir (3,4,6).

Yeni tarihli çalışmalardan farklı olarak, literatürdeki ilk klinik çalışma olan Armon ve arkadaşlarının epilepsi nedeniyle VA tedavisini en az 12 aydan beri devamlı, terapotik dozda kullanan 36 hastayı sistematik ve prospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, VA ile ilişkili parkinsonizmin oldukça yüksek oranda;

36 hastanın 27'sinde (%75) geliştiğini saptamışlardır (5). Bu çalışmada, hastaların yaş aralığı 22 ile 74 arasında değişmekte, 23'ü (%64) VA monoterapisi, kalan 13 (%36) hasta VA'le birlikte diğer anti-epileptik ilaçların kullanıldığı politerapi almaktaydı. Parkinsonizmin ağırlığının VA kullanım süresiyle orantılı olduğu ayrıca VA tedavisi kesildikten sonra bu hastaların %96'sında parkinsonizm bulgularının geri dönüşümlü olduğunun saptanmış olması bu çalışmanın önemli sonuçlarındandır.

Literatürde, VA ile ilişkili parkinsoniyen bozukluklara ait ilk bildirimler çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen klinik tablolarla ilgilidir (3,7,8). Daha sonraki veriler, VA ile ilişkili parkinsonizmin genellikle orta yaş gurubundaki hastalarda ortaya çıktığını gösterse de bizim ilk 3 olguda olduğu gibi genç hastalarda veya 70 yaş üzerinde ileri yaşlardaki hastalarda da ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (3-6,8). Yaş artıkça parkinsonizm bulguları da şiddetlenmektedir (5).

VA ile ilişkili parkinsonizm, nöbet tipinden bağımsız olarak VA'in hem parsiyel hemde jeneralize nöbetlerin tedavisi sırasında ayrıca hem monoterapide hemde politerapinin bir bileşeni olarak kullanıldığı durumlarda ortaya çıkabilmektedir. VA tedavisinin başlangıcı ile parkinsonizm semptomlarının ortaya çıkışı arasındaki sürenin değişken ve ortalama 3-4 yıl arasında olduğu bildirilmekle birlikte 2,5 ay ile 25 yıl arası oldukça geniş bir aralıkta ortaya çıkabileceği de belirtilmektedir (3-6,8).

Epilepsili hastalarda, VA kullanımı ile ilişkilendirilen ve reversibl özellikte olan parkinsonizmde gerçek patofizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir fakat olası 3 mekanizmadan bahsedilmektedir.

Bunlardan birincisi VA'in oksidatif stresle ve mitokondrial solunum zincirinde yol açtığı disfonksiyonla ilişkili olabileceği görülmüştür. İdyopatik Parkinson hastalığı ve muhtemelen metilfeniltetrahidropiridin'in (MPTP) indüklediği parkinsonizmde mitokondriyal solunum zincirindeki enzimin fonksiyonunda (NADH CoQ reduktaz; kompleks 1) defekt olduğu ve mitokondrial solunum zincirindeki bu disfonksiyonun patofizyolojide rol oynadığı bilinmektedir. VA'in de invitro olarak kompleks 1 aktivitesini etkileyebildiği gösterilmiş ve benzer mekanizma ile bu hastalarda parkinsonizme yol açabileceği ileri sürülmektedir (3-5).

Diğer bir görüş ise VA'in anti-epileptik etkisini beyinde GABA'nın düzeyini artırarak gösterdiğini, İPH ve MPTP ile indüklenen parkinsonizmde globus pallidus eksternusta GABA nöronlarının aktivitesinde artış olduğunu ve VA'inde GABA nöronları üzerindeki bu uyarıcı etkisi ile dopaminerjik inhibisyona yol açabile-

Tablo 1. Olguların klinik bulguları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
cinsiyet (K/E)	K	K	K	K	K	E
yaş (yıl)	22	28	21	43	57	44
epilepsinin süresi (yıl)	3,5	10	13	19	22	26
kullanılan anti-epileptik tedaviler	VA	VA	CBZ+VA	CBZ+VA		F
anti-epileptik tedavinin süresi (yıl)	3,5	2	13	9		10
parkinsonizm semptomlarının süresi (ay)	2	6	3	6	1 yıl	1 yıl
kafa travması öyküsü	var	yok	var	var	var	yok

VA- valproik asit, CBZ- karbamazepin, F- fenitoin

ceğini ileri sürmektedir. Bunun dışında VA'nin metabolitlerinin substansiya nigrada yavaş birikmesinin parkinsonizmin oluşumunda rol oynayabileceği görüşü de ileri sürülmektedir (3-5,8).

Literatürdeki hemen hemen tüm çalışmalarda parkinsonizm bulgularının VA azaltılması, kesilmesi veya diğer bir anti-epileptik ilaçla değiştirilmesi durumunda, bizim olgularımızda da gözlediğimiz gibi 9 ile 24 hafta arası değişen sürelerde bu hastaların çok büyük bir kısmında parkinsonizm bulgularının tam olarak düzeldiği daha az bir hastada ise belirgin düzelmeler olduğunu göstermektedir (3-8).

Masmoudi ve arkadaşları, yaş aralığı 52 ile 75 yıl olan, epilepsi nedeniyle terapotik dozda VA kullanan ve parkinsonizm bulguları olan 10 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bu hastaların 3'ünde kronik alkolizm, 2'sinde beyin tümörü, 3'ünde serebrovasküler hastalık ve 1'inde araknoid kist olduğunu saptamışlardır (7). Bu olguların 9'unda VA'nın kesilmesini izleyen ortalama $8,6 \pm 5$ ay içinde tam olarak düzelmeye gözlemlendiği bildirilmektedir. Bu çalışma parkinsonizmle ilişkilendirilebilecek sekonder bir durum varlığında bile VA ile indüklenen parkinsonizm tablolarının da ilacın kesilmesiyle geriye dönüşümlü olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Olgu 4, 5 ve 6'da epilepsiyle parkinsonizmin birlikteliğini açıklamak diğer olgularımız kadar kolay değil. Çünkü bu hastaların halihazırda kullandıkları bir anti-epileptik ilaç yoktu.

Olgu 5'te parkinsonizmin bulgularının geç yaşta başlaması nedeniyle epilepsi-parkinsonizm birlikteliğinin bu hastada tesadüfi olabileceği de düşünülebilir. Olgu 4 ve 5'te diğer 2 olguda (olgu 2 ve 3) olduğu gibi kafa travması öyküsü vardı.

Bu çalışmadaki bulgular bize, ilk 3 olguda olduğu gibi epileptik hastalarda parkinsonizmin kullanılan anti-epileptik ilaçların yan etkisine bağlı gelişebileceğini ayrıca diğer 3 olguda olduğu gibi kafa travması öyküsü, sık geçirilen epileptik nöbetler gibi

diğer faktörlerin tek başlarına veya birlikte birbirinden farklı bu iki hastalığın birlikte görüldüğü durumlarda etyopatogeneze ortak payda olabileceği ihtimalini düşündürmüştür.

Bu çalışma grubunda az sayıda hasta saptanmıştır ve az sayıdaki hastada saptanan bu bulguları genellemek doğru değildir. Epilepsi ile parkinsonizmin birlikte görüldüğü klinik tabloların gerçekten ilişkili veya tamamıyla rastlantısal bir durum olup olmadığının ayrıca bu iki hastalığın ortak etyopatogenezinde rol oynayabilecek olası faktörlerin tanımlanabilmesi için daha fazla sayıda hastayla ve daha ileri nöroradyolojik, nörofizyolojik tetkiklerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Emre M, Hanağası HA, Şahin HA, Yazıcı J. Nöroloji. Öge EA, editör. Hareket bozuklukları içinde. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004; s.417-47.
2. Waters CH. Parkinson hastalığının tanısı ve tedavisi. Banu Büyükkal, çeviri ve editör. İstanbul: Turgut yayıncılık, 2000.
3. Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia* 2006;49:2183-5.
4. Jamora D, Lim SH, Pan A, et al. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. *Mov Disord* 2007;22:130-3.
5. Armon C, Shin C, Miller P, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996; 47: 626-35.
6. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:147-51.
7. Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, et al. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:9-12.
8. Easterford K, Clough P, Kellett M, et al. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004;62:1435-7.