

# Multipl Skleroz ve Tedavisindeki Gelişmelerin Psikiyatrik Yönü

## Psychiatric Aspects of Multiple Sclerosis and Recent Treatment Approaches

Aysu K. TİHAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminde (SSS) beyaz maddedeki multifokal lezyonlarla giden, pek çok nöropsikiyatrik semptomla karakterize, kronik gidişli demyelinizan bir hastalıktır. MS, sinir hücrelerinin myelin kılıfını tutarak aksiyon potansiyelinin iletimini bozar. Bunun sonucunda pek çok nörolojik semptom ve neticede yeti yitimi ortaya çıkar. Psikiyatrik bozukluk ve semptomlar hastalık süreci boyunca birincil ya da ikincil nedenlerle tabloya eşlik eder. En çok depresyon olmak üzere duygudurum bozuklukları, diğer psikiyatrik bozukluklar, yorgunluk ve bilişsel bozulma hastanın yaşam kalitesini daha da düşürmektedir. Klinik tablo ise nörolojik belirtilerle bilişsel ve davranışsal belirtilerin içiçe geçmesiyle daha da karmaşıklaşır. MS psikiyatrik belirtilerle de başlayabilmektedir. Plakların yerleşimine ve yaygınlığına bağlı olarak çeşitli davranış ve duygulanım değişiklikleri görülebilir. Hastalık algısı ve kişinin başa çıkma stratejileri de yaşam kalitesini, dolayısıyla prognozu etkileyebilir. Tedavisinde de çokça psikiyatrik yan etkileri olan kortikosteroidler, immün süpresif ajanlar gibi ilaçlar kullanılmaktadır. MS hastalarının takibinde çok yönlü ve kapsamlı bir yaklaşım uygulanması gerekli görünmektedir. Bu gözden geçirme yazısında; multipl skleroz hastalığının seyrinde ortaya çıkabilecek psikiyatrik bozuklukların ve semptomların, ayrıca bunların klinik gidiş, prognoz, hasta işlevselliği ve yaşam kalitesi üzerindeki muhtemel etkilerinin güncel literatür ışığında değerlendirilmesi amaçlandı. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45 Özel Sayı: 37-43*)

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, psikiyatri, depresyon, duygudurum bozukluğu, bilişsel bozulma, yorgunluk

### ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disorder characterized by multiple neuropsychiatric symptoms related to multifocal lesions in the white matter of the central nervous system (CNS). MS disrupt the conductance of action potential by effecting myelin coats of the neurons. Thus, many neurological symptoms and consequently disability may occur. Psychiatric disorders and symptoms accompanies in the course of MS as primary or secondary reasons. Mood disorders; especially depression, psychiatric disorders, chronic fatigue and cognitive impairment decrease the patient's quality of life. Clinical course become more complicated because of the neurological, cognitive and psychiatric symptoms co-occurrence. Multipl behavioral and affective alterations may arise due to location and extension of the plaques. Illness perception and the coping strategies may also effect life quality and consequently the prognosis. The treatment of MS includes corticosteroids and the immunosuppressive agents which have various psychiatric side effects. So management of MS patients requires a multidisciplinary and comprehensive approach. The purpose of this review is the evaluation of psychiatric disorders and symptoms due to MS and its treatment and also their possible effects on clinical process, prognosis, patient's compatibility, life quality depending on the actual literature. (*Archives of Neuropsychiatry 2008; 45 Supplement: 37-43*)

**Key words:** Multiple sclerosis, psychiatry, depression, mood disorder, cognitive impairment, fatigue

### Giriş

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) tutan demyelinizan bir hastalıktır. Beynin beyaz maddesi çoğu myelinize olan nöronal aksonlardan oluşur ve myelin, santral sinir sisteminde oligodendrositler tarafından yapılır. Bu nedenle MS, esas olarak beyaz maddeyi etkileyen bir hastalıktır. Multipl sklerozda demyelinizasyon, epizodlar/ataklar halinde oluşur ve bu epizodlar sırasında hasarlanan bölgeler "plak" olarak adlandırılır. Plak bölgelerinde lenfosit ve astrosit infiltrasyonu olmakla birlikte aksonlar ve hücre gövdeleri göreceli olarak sağlam kalır. Ancak, buralarda aksiyon potansiyelinin iletimi bozulur. Bu da klinik olarak bulanık görme,

çift görme, optik nörit, vertigo, güçsüzlük, paresteziler, dengesizlik, serebellar bulgular gibi lezyonun yerine göre değişebilen pek çok nörolojik belirti ile kendini gösterir (1).

MS, geç adölesan ve erken erişkin hayatta başlayarak, kronik bir seyir gösterir ve neticede yeti kaybına neden olur (2). Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülmekte ve genellikle 20-40 yaşlarında tanı konmaktadır (3). Tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık zemininde otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Multipl sklerozun genel popülasyondaki prevalansı ise coğrafyaya göre değişebilir, çeşitli çalışmalarda her 100.000 kişide 30-80 arasında bulunmuştur (4). Çoğu zaman değişken seyir göstermek-

le beraber, relaps ve remisyonlarla seyreden tipi (relapsing-remitting) en yaygın görüldür. Hastalığın bu formu atak aralarında tıma yakın düzelebilen nörolojik bulgularla seyreder. İkincil progresif tipinde ise akut alevlenmeden sonra tam olmayan düzelmeler ve relapslar görülür, hastalık daha sonra kronik progresif şekilde dönüştürülebilir. Daha az görülen son şekli ise, başlangıçtan itibaren kararlı bir şekilde kötüleşen ve çok hızlı ilerleyebilen primer progresif tiptir (5).

Böyle kronik seyirli ve sekeller bırakan epizodlarla giden, santral sinir sisteminde plaklar oluşturan bir hastalığın seyrinde pek çok psikiyatrik tablo ortaya çıkabilir. Bunlar hem hastalığın doğrudan santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağlı olarak, hem de sürecin getirdiği stress ve yeti yitimine reaktif olarak oluşabilecek bozukluklardır. Ayrıca atak tedavisinde ve korumada uzun süreli kullanılan ilaçların da pek çok psikiyatrik yan etkileri bulunmaktadır. Bu psikiyatrik sonuçlar, eğer ihmal edilirse ya da gözden kaçırılırsa hastanın yaşam kalitesinde ve işlevselliğinde daha fazla bozulmaya yol açar.

### Demyelinizasyonun ve Hastalığın Nöropsikiyatrik Sonuçları

MS gibi santral sinir sistemini tutan kronik bir hastalık tanısı aldıklarında, hastalar çoğunlukla "zihnimi etkileyecek mi?", "akıl hastası mı olacağım?" gibi sorular sorarlar ya da içlerinde yoğun bir şekilde bu kaygıyı yaşarlar. MS'de de tanının ve prognoz net olmayışı, gidişin epizodik ve öngörülemez oluşu, iş ve aile hayatının etkilenmesi, çok sayıda semptomun ve diğer kronik hastalıklarla birlikteliğin yüksek oluşu, tam bir kür şansının bulunmayışı gibi faktörler nedeniyle hastaların günlük psikolojik durumu etkilenmektedir (6).

Multipl sklerozda çok çeşitli ve yaygın zihinsel semptomlar görülebilir. Henüz MS tanısı almamış hastalarda ilk hastane başvurusu; bilişsel fonksiyonlarda, duygudurumda ya da kişilikte değişim şikayetleriyle psikiyatri kliniklerine olabilir. MS gibi nörolojik hastalıklar aynı zamanda, emosyonel ve bilişsel sekeller de oluştururlar ve zaman zaman bunları hastalığa karşı oluşan emosyonel tepkilerden ayırt etmek oldukça zorlaşır. Psikomotor retardasyon, ajitasyon, bazı bilişsel bozulmalar ve emosyonel labilite doğrudan beyindeki hastalığın bir sonucu olabilir. Ayırıcı tanı için ayrıntılı nörolojik, fizik muayene ve psikiyatrik değerlendirmeyle beraber nöropsikolojik testlerin uygulanması da tedavi planında klinisyene yardımcı olur (7).

Bahsedilen psikiyatrik tablolar, hem hastalığın sinir sistemindeki doğrudan etkileri, hem de kronik süreç nedeniyle ortaya çıkabilir; ancak hastaların işlevselliğini en çok etkileyen 3 ana zihinsel semptom grubu şunlardır (5):

- 1- Yorgunluk
- 2- Psikiyatrik bozukluklar ve semptomlar
- 3- Bilişsel bozukluk

Konuyu incelerken, zihinsel semptomları bu 3 ana başlık altında değerlendirdikten sonra ilaçlara bağlı psikiyatrik belirti ve bulguları da ayrıca gözden geçirmek hedeflendi.

#### 1- Yorgunluk

MS hastalarında yorgunluk en sık görülen ve oldukça yoğun hissedilen semptomlardan biridir. Hastaların 1/3'ünden %80'ine kadar değişen oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (5,8). Hastalardaki yorgunluğu tanımlarken, daha çok depresyonu ifade eden

"çökkünlük ve güçsüzlükten" farklı olarak "fiziksel yorgunluk ve enerjisizlik" hissini ayırt etmek önemlidir (8). MS hastalarında bu iki semptom grubu esasen birarada görülmektedir. Özellikle hastalığın erken evrelerinde yorgunluk en sık görülen ve işlevselliği en çok düşüren semptomdur.

İlginç olarak, yorgunluğun varlığı ve şiddeti nörolojik bulgularla ya da MR görüntülemesindeki lezyonlarla doğrudan ilişkili görünmemektedir (5,9,10). Yorgunluğun patofizyolojisi de çok net açıklanamamıştır. Gün içinde giderek kötüleştiği için, hastalar işlerini yorgunluk hissi artmadan önce günün erken saatlerinde yaparak yaşam tarzlarını buna göre düzenlemeyi tercih edebilirler. Bazı yazarlara göre, kas metabolizmasındaki değişiklikler gibi bazı periferik anormallikler MS hastalarındaki yorgunluğun nedeni olabilir (11). Buna ek olarak SSS'deki spesifik lokalizasyonlardaki lezyonlar, sitokinler gibi inflamatuvar medyatörler (özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-1) ve hipotalamo-hipofizer eksen aktivasyon değişikliklerinin yorgunlukla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,12).

MS hastalarındaki yorgunluk, depresif duygudurumdan bağımsız olarak ortaya çıkar ve ortak semptom olmasına rağmen depresyon tedavisine iyi yanıt vermez (5). Tedavisinde daha çok amantadin ve modafinil gibi ajanlar tercih edilir (13). Bu yorgunluk hissini depresyonla birlikte olan ve olmayan uyku bozuklukları da derinleştirmektedir. Bazı MS hastalarında narkoleptik uyku atakları ve katapleksi görüldüğü de bildirilmiştir (14).

#### 2- Psikiyatrik Semptomlar

Demyelinizan hastalıklar da santral sinir sistemini tutan diğer hastalıklar gibi hemen hemen her türlü psikiyatrik bozukluk tablosu oluşturabilir. Bunlardan en sık görülenler başta depresyon olmak üzere duygudurum bozukluklarıdır. Hastaların yarısından fazlası depresif semptomlar ifade etmekte, mani, hipomani ve emosyonel labilite de sıklıkla bildirilmektedir (15). Yani MS hastalarındaki demyelinizasyon odakları, net bir duygudurum bozukluğu oluşturmadan da emosyonel labilite ile uygunsuz gülme-ağlama gibi frontal lob patolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen belirtilere yol açabilir (16). "İstemsiz emosyonel dışavurum bozukluğu" (Involuntary emotional expression disorder = IEED) olarak tanımlanan bir sendrom; inme, MS, Parkinson, ALS ve Alzheimer hastalarında kontrolsüz gülme ve/veya ağlama epizodları ile seyreder. Duygu dışavurumuyla ilgili yolların hasarı sonucu oluştuğu düşünülmektedir ve akıldaki tutulmazsa maniyle ya da depresyonla karışabilmektedir (17). Emosyonel labilite özellikle frontal periventriküler plaklarla birliktelik gösterirken, öfori ve ötoni (bedensel iyilik hissi) MS hastalarında ventriküllerde genişleme, periventriküler plaklar ve entelektüel yıkımla seyreden bir tablonun parçası olabilir (1,19).

MS aynı zamanda bipolar bozuklukla komorbiditesi en iyi tanımlanmış nörolojik hastalıklardan biridir. Komorbidite sıklığı her birinin prevalansının iki katı kadar bulunmaktadır, bipolar bozukluğun MS hastalarında %10'dan fazla görüldüğü söylenmektedir (20).

Psikiyatrik semptomlar, ataklarla birlikte ortaya çıkıp, yeni bir demyelinizasyon epizodunun temel göstergesi de olabilir. Yani bir MS hastası ilk olarak psikiyatrik tablo ile başvurabilir. MS'in başlangıç semptomlarının çeşitliliği nedeniyle primer bir psikiyatrik tabloyla karışması riski olduğu gibi ilk epizod sırasında eşlik eden psikiyatrik semptom ve bulgular, davranış değişiklikleri gözden de kaçabilmektedir. Bir çalışmada, erken evredeki davranışsal değişikliklerin öncelikle o sıradaki bilişsel bozulma düzeyiyle ilişkili oldu-

ğu vurgulanmıştır (21). Yine MS tanısı konduktan sonraki 2 ay içinde yapılmış bir erken evre değerlendirme çalışmasında taranan hastalarda %40 major depresyon, %22 depresif uyum bozukluğu olduğu belirlenmiştir (22). Bir diğer çalışmada; psikiyatri kliniğinde primer psikiyatrik bozukluk nedeniyle yatan ve MS tanısı olmayan 2783 hasta MR ile taranmış, %1,9'unda MS ile uyumlu lezyonlar bulunmuş, bu hastaların yarısının da MS tanısını karşıladığı belirlenmiştir, bu oran MS'in prevalansının yaklaşık 15 katıdır (23). Psikiyatrik semptomların başlangıçta tek başına ya da hafif nörolojik belirtilerle birlikte ortaya çıktığına dair çok sayıda vaka bildirimleri de bulunmakla birlikte bu alandaki kapsamlı çalışma sayısı azdır (24,25). Daha çok psikotik bozukluk tablosu ile başlangıç ve alevlenme rapor edilmiştir (26,27,28). Duygudurum bozukluğu (mani, depresyon) ile başlayan vaka bildirimlerinin de psikotik özellikte olduğu dikkat çekmektedir (24,29). MR incelemesi bu hastaları tanımlamak için en yardımcı görüntüleme yöntemidir.

Ayrıca, psikiyatrik faktörlerin MS başlangıcındaki karmaşık rolü bu ayrımı yapmayı daha da zorlaştırabilir. Çünkü stres verici yaşam olaylarının MS ataklarını tetiklediği; bazen ilk epizodu ortaya çıkardığı, bazen de kronik seyirde semptom alevlenmesine yol açtığı da bilinmektedir (18).

### MS ve Psikotik Bulgular

Psikiyatrik tabloyla başlayan MS vaka bildirimleri en sıklıkla psikotik tablolardan bahsetmektedir. Hastalık başlangıcında temporal lobu etkileyen plaklar varsa, psikotik belirtiler erken dönemde de görülebilir. Psikotik bozukluk görülen 10 MS hastasının MR görüntülemesinde, psikoza olmayan diğer MS hastalarına göre daha yüksek yerleşimli, özellikle temporal periventriküler alanda lezyonlar olduğu belirtilmiştir (30). Bu hastalardaki en sık psikotik semptom ise zarar görme (perseküsyon) sanrıları olarak belirlenmiştir.

Psikozun başlangıç yaşı MS hastalarında daha geç olmaktadır. Bu nedenle MS ile psikoz arasında etyolojik bir bağlantı olduğu, muhtemelen şizofreni yada maniye yol açabileceği söylenebilir (1). Feinstein, 1992'deki çalışmasında, stratejik yerleşimdeki MS lezyonlarının psikoza yol açabileceğini ve psikozun nörolojik semptomlar başladıktan yaklaşık 8,5 yıl sonra ortaya çıktığını belirtmiştir (30). Psikotik bulgular da ayrıca mani gibi, yüksek doz kortikosteroid tedavisinin tetiklenmesiyle de görülebilir. Steroidler ve bazı immün süpresif ajanlar, alta yatan psikoz tablosunu aşikar hale getirir.

Psikoz tablosu ile ortaya çıkan ya da alevlenen MS hastalarında tedavi stratejisi olarak ise hem antipsikotikler hem de akut atak ve progresyonu önlemeye yönelik ilaçlar birarada düşünülmelidir.

Psikotik belirtiler MS hastalarında deliryum tablosunun bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Deliryum; akut ve subakut gelişen, intrakranial veya ekstrakranial bir sebeple oluşan beyin metabolizma ve işlevlerinde, yaygın ve geçici bir bozukluktur (31). Huzursuzluk, ajitasyon, orientasyon bozukluğu, uyku düzeninde bozulma, halüsinasyon ve hezeyanlarla seyredir. Organik nedenle oluşan konfüzyonel bir tablodur ve ortaya çıkması yüksek mortalite ihtimalinin göstergesidir. Orientasyon kusuru, gün içinde belirtilerde dalgalanma olması, konfüzyonun ve bellek kusurunun bulunması gibi özellikleri primer bir psikoz tablosundan ayırt edilmesine yardımcı olur. Bu hastalardaki temel tedavi alta yatan nedenin düzeltilmesidir (32,33). Eğer gerekiyorsa; uygunsuz davranışların ve hastadaki huzursuzluğun azaltılması amacıyla düşük doz haloperidol kullanılabilir (33).

### MS ve Depresyon

Frontal korteks, hipokampus, talamus, amigdala ve bazal ganglionlar gibi beyin yapılarını etkileyen nörolojik hastalıklar, tekrarlayıcı major depresif bozuklukta da etkilenen alanlarla ortak (34). Limbik-kortikostriatal-palidotalamik yolların depresyonun nörobiyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle nörolojik hastalıkların seyirinde depresyona sık rastlanması şaşırtıcı bir durum değildir.

Serebrovasküler hastalıklarda depresyonun lezyonun yerine bağlı olarak ortaya çıkması gibi, MS hastalarında da depresyon ile SSS'deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (35). Depresif MS hastalarında özellikle beyaz cevherde arkuat fasikülü tutan demyelinizan plaklar olduğu bildirilmiştir (36). Ayrıca sol frontal lob ve sağ temporal lob ile de depresyonu bağlantılı bulan MR çalışmaları vardır. Eşit derecede yeti yitimi ve nörolojik sekel olan diğer hastalıklara kıyasla MS hastalarında depresyon görülme ihtimali daha fazladır. Fakat lezyonlar ve lokalizasyonları ile ilgili verileri desteklemeyen yayınlar da bulunduğundan, MS hastalarındaki depresyonu multifaktöriyel kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır (15).

Bilindiği gibi kronik fiziksel hastalık süreçleri kişinin umutsuz ve çaresiz hissetmesine, bedensel belirtilerine yoğunlaşmasına yol açan ciddi psikolojik stresörlerdir. Böylece; kronik somatik hastalıklar daha fazla zihinsel gerginliğe neden olarak sonuçta yine alta yatan hastalığı daha ciddi, daha hayatı tehdit edici ve daha fazla işlevsel kayba yol açan bir hale getirirler (35).

MS gibi rehabilitasyon ihtiyacı olan kronik hastalıklardaki depresif sendromlar çeşitli etyolojilerle, geniş bir şiddet yelpazesi gösteren tablolara ortaya çıkar. DSM-IV'e göre depresyon şu alt gruplar içerisinde değerlendirilmiştir (37):

- 1- Major depresif bozukluk
- 2- Distimik bozukluk
- 3- Bipolar bozuklukta depresyon
- 4- Genel tıbbi bir duruma bağlı depresyon
- 5- Depresif uyum bozukluğu
- 6- Başka türlü adlandırılmayan depresif bozukluk:
  - Premenstrüel disforik bozukluk
  - Minör depresif bozukluk
  - Yineleyen kısa depresif bozukluk

MS hastalarında bu bozukluklar primer olarak bulunabileceği gibi; stres etkisiyle alevlenerek, hastalık haline bağlı genel keyifsizlik olarak, kullanılan ilaçların yan etkisi olarak ya da santral sinir sistemi hasarına/lezyonlarına bağlı olarak da ortaya çıkabilir (38).

Yani; mutsuzluk ve üzüntü, aynı zamanda "kayıba" veya "bir olaya" karşı normal tepkiler olabilir; her zaman major depresyon tanısına işaret etmez. Üzüntünün tersine, depresyonda, suçluluk ve değersizlik duygusuyla beraber özsaygıda bozulma vardır. Distimide, majör depresif epizoddan daha hafif semptomlarla ama inatçı seyreden kronik bir depresif süreç vardır. Depresif uyum güçlüğü ise; MS gibi bir hastalık ya da psikososyal bir stresöre karşı ortaya çıkan, normal adaptasyon sürecini aşan depresif belirtilerin bulunması olarak tanımlanabilir.

Tipik depresyon belirtileri MS hastalarının semptomlarıyla da pek çok çakışma gösterdiğinden (örneğin, uykusuzluk, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü) mevcut depresyonu tanımlamakta zorluk yaşanabilir. Bu hastalarda özellikle; yaygın ve diurnal duygudurum değişikliği, intihar düşünceleri, fiziksel yeti yitimiyle açıklanamama-

yan ya da orantısız fonksiyonel bozulma ve pesimistik, olumsuz düşünceler gibi semptomların depresyon varlığını desteklediği söylenmiştir (39).

2002 yılında yapılan bir epidemiyolojik çalışmada MS hastalarında klinik olarak anlamlı depresif semptomların sıklığı %41, orta ve ciddi düzeyde depresyon sıklığı ise %29 bulunmuştur (40). Bu oranlar hastalığın ciddiyeti ve progresyon hızı ile korele görünmektedir. Klinik olarak major depresyon geçirme riski MS tanısı alan hastalarda %27-54 arasındadır (41). Fiziksel/nörolojik hastalığı olan bireylerde psikiyatrik hastalık eş tanısının; hastalığın ihmaliyle, önerilen tedavi prosedürlerine uyumsuzlukla, daha fazla sigara kullanımı, fiziksel aktivite azlığı, hipertansiyon ve hiperkolesterolemiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (42). MS gibi ciddi fiziksel belirtilerle seyredabilen kronik hastalıklarda bir de psikiyatrik hastalığın getirdiği risklerin eklenmesi prognozu ve yaşam kalitesini daha da olumsuz etkileyecektir. Daha önce İstanbul Tıp Fakültesinde yapılmış bir çalışmada; MS hastalarındaki depresyon şıklığı % 33.3, anksiyete % 20, hipomani % 13.3 ve organik beyin sendromu % 3.3 bulunmuştur. Fiziksel ve duygusal travmatik deneyimlerin MS'in presipitasyonunda ve tedavi cevabının şiddetinde önemli rol oynadığının belirlendiği söylenmiştir (43).

MS hastalarında depresyon ağır şiddette olabilir. Yaklaşık her iki MS hastasından birini etkilemekte olan depresyon nedeniyle de intihar oranlarının yükselmiş olması beklenebilir bir durumdur. Yapılan bir çalışmada intihar oranlarının genel popülasyondan 14 kat fazla olduğu bulunmuştur (44). Çalışmalarda bu oran değişmekle birlikte nörolojik hastalıklar arasında özellikle MS ve Huntington hastalığında özkıyım riski belirgin yükselmiştir. Ayrıca, bu hastalarda ağır depresyondan daha sık görülmekte olan subsendromal depresif belirtilerin de tedaviden yararlanacağı ve bu tedavinin hastanın yaşam kalitesini arttıracığı unutulmamalıdır (45). MS hastalarındaki depresyonun tedavisinde de ilk seçilecek ilaçlar seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olmalıdır. Çünkü trisiklik ajanlar özellikle antikolinergik yan etkileri dolayısıyla bu hastalarda riskli olabilir. Bu antikolinergik yan etkiler örneğin, zaten bozulmuş olan genitoüriner sistem fonksiyonlarını daha da kötüleştirerek idrar retansiyonunu arttırabilir.

### MS ve Cinsel İşlev Bozuklukları

MS hastalarında cinsel işlev bozuklukları başlangıç evrelerinden çok hastalığın kronik sürecinde ortaya çıkar. Çeşitli çalışmalarda oranları erkeklerde %60-91, kadınlarda %52-77 olarak bildirilmektedir (32). Erkeklerde en sık problem erektil disfonksiyon, kadınlarda ise orgazmik bozukluklar ve cinsel istek azalmasıdır. Eretil disfonksiyonun yaklaşık %90'ı temelde nörolojik, sadece %10'u psikojenik olarak değerlendirilebilir. Depresyon, psikolojik faktörler arasında cinsel işlev bozukluklarıyla en yakın ilişkili olanıdır (46).

Cinsellikle ilgili problemleri pek çok hasta rahatlıkla konuşmaz ve bu konudaki zorluklarını iletmekten çekinir. Ancak bu durum, hastanın yaşam kalitesindeki düşmenin belirleyicilerinden biridir. Hatta hastalar çoğunlukla cinsel işlevlerini diğer bedensel fonksiyonlarından daha geri planda tutarak yardım arayışına bile gitmeyebilirler. Hekimin bunu görmezden gelmemesi, hastanın cinsel sorunlarını da diğer bedensel fonksiyonlarıyla birlikte değerlendirerek tedavi programına dahil etmesi gerekmektedir.

### 3- Bilişsel Bozukluk

Charcot 1872 yılında hastalığı tanımlarken, MS hastalarında genellikle ciddi bellek bozulması ile afekt ve entellektüel fonksiyonlarda küntleşme olduğunu söylemiştir. Bu dönemden sonra da hastalık; "polislerotik demans" olarak adlandırılmıştır (1). Gerçekten de bilişsel yetiler, en sıklıkla bellekte olmak üzere ciddi bozukluklar gösterir. Yayınlanan serilerde çeşitli düzeylerde bilişsel bozukluklar yaklaşık %60 oranında bulunmuştur (1). Bu bozukluğun derecesi, beyinde plaklar nedeniyle hasarlanmış alanların genişliğiyle, MR'daki "lezyon yükü" ile doğru orantılıdır (47,48).

Multipl sklerozda diğer subkortikal demanslarda olduğu gibi bilişsel bozukluklar esas olarak şu alanlarda görülmektedir (49):

- Görsel bellek
- Sözel bellek
- Kısa ve uzun süreli belleğin anımsama işlevi
- Öğrenme
- Tanıma belleği (daha az)

Belleğin çeşitli işlevleri ve öğrenme dışında; dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde de belirgin kötüleşmeyle birlikte MS hastalarının %65'inde çeşitli düzeylerde bilişsel bozulma bulunmaktadır (48). Dil işlevleri ise ciddi nörolojik belirtileri olan MS hastalarında bile genellikle korunmuştur. Bilişsel yetilerdeki bozulma en çok yakın bellekte görülmekle birlikte, genellikle uzak bellek de bozulmuştur. Dikkat ve konsantrasyon güçlüğü görülmektedir. Ek olarak, bu hastalardaki yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi belirtilerin, ayrıca; çalışmamak, sosyal aktivite kısıtlılığı gibi faktörlerin de bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği akıld tutulmalıdır.

Hastalığın seyri boyunca düzenli değerlendirmeler yapıldığında bellek ve öğrenme bozukluklarının oldukça erken dönemde ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada 5 yıldan az hastalık süresi olan bireylerde bellek kusuru %55 bulunmuştur (1). Genellikle, hastalığın erken evrelerinde çok sayıda bilişsel kusur ortaya çıkan hastalarda, başlangıç evrelerinde bilişsel fonksiyonları korunmuş olan hastalara göre kognitif bozukluğun prognozu daha kötü olmaktadır (3).

Akut alevlenmelerde de bilişsel fonksiyonlar belirgin düzeyde etkilenir ve bu dönemlerde kullanılan kortikosteroidler bu bozulmayı artırır. Ayrıca bilişsel bozulma, doğrudan fiziksel semptom düzeyiyle bağlantılı değildir. Yeti yitimi düzeyiyle ve özellikle çalışmıyormakla ilişkilidir.

### Multipl Skleroz Tedavisinin Psikiyatrik Sonuçları ve Komplikasyonları

MS hastalarında, öncelikle hastalığın akut alevlenmelerinin tedavisi, ardından yeni atakların önlenmesi ve oluşmuş olan lezyonların gerilemesi amacıyla ilaçlar kullanılır. Bunlar ağırlıklı olarak immün sistemi etkileyen ilaçlardır. Tedavide; mevcut inflamasyonu çeşitli yolları baskılayarak (örneğin; lenfosit aktivasyonunu engelleyerek) azaltmak hedeflenir. Steroidler, immünsüpresif ajanlar ve integrin antagonisti gibi yeni nesil tedaviler bu amaçlarla kullanılır. Bunların dışında ise doğrudan lezyonlara yönelik olmayan, ortaya çıkan belirtilerin düzeltilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması için kullanılan pek çok ilaç vardır. Örneğin; ataklarla ilişkili yorgunluk için amantadin, idrar retansiyonu için betanekol, spastisite için oral ya da intratekal baklofen kullanılması komplikasyonlara yönelik yardımcı tedavilerdir.

Kontrollü klinik çalışmalar temel alındığında birincil hastalık ve MR lezyonları üzerinde yararlı etki gösterdiği belirlenen tedaviler şunlardır (13):

- Adrenokortikotrop hormon (ACTH)
- Kortikosteroidler (metilprednisolon, prednison)
- Siklofosfamid
- Kopolimer I (glatiramer asetat)
- İnterferon-beta (INF-β)
- Mitoksantron
- Natalizumab

Kortikosteroidlerin bilindiği gibi sistemik yan etkileriyle birlikte pek çok psikiyatrik yan etkisi de bulunmaktadır. Kortikosteroidler ve interferon-beta bu hastalardaki depresyonun en önemli nedenlerinden birini oluştururlar. Uykusuzluk ve anksiyete artışı da bu ilaçların en sık görülen yan etkilerindedir. MS hastalarında görülen hastalığa sekonder mani tablolarının da hastalığın kendisinden daha sık olarak kortikosteroid kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir (50). Kortikosteroid kullanan hastalarda psikiyatrik yan etkiler yaklaşık %6 oranında görülür, ancak doza bağlı olarak bu rakam yükselmektedir. 60 mg/gün ve üzerindeki prednison eşdeğeri dozlarında daha belirgindir (51). Steroid kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar; bir vaka serisinde %40 depresyon, %28 hipomani, %8 mixt mani ve depresif belirtiler, %14 psikoz, %10 deliryum tablosu olarak belirlenmiştir (52). Steroidlere bağlı major afektif bozukluk tablosu steroidin kesilerek psikotrop tedavinin başlanmasını gerektirir. Benzer şekilde hiperaktivite ve uykusuzluk için de haloperidol gibi bir antipsikotik düşük dozlarda kullanılabilir (51).

İnterferon-beta tedavisinin en sık görülen yan etkisi ise enjeksiyondan birkaç saat sonra başlayan grip benzeri, terleme, halsizlik gibi belirtilerdir. Bazı çalışmalarda interferonun da anlamlı oranda depresyona yatkınlığı arttırdığı söylenmektedir. İnterferon alfa ile depresyonun ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. MS tedavisinde kullanılan interferon beta 1a ve 1b'nin duyguduruma etkisi ise aşağıda tartışılmıştır.

1996 yılında yapılan bir çalışmada, interferon-beta (INF-β) tedavisinin MS hastalarında %40 oranında depresyon ve yorgunluğa neden olduğu belirtilmiştir (53). Bununla birlikte, tedavi edilmiş MS hastalarında depresyon sıklığı yüksektir ve INF-β tedavisiyle aslında artmadığını, hatta hastalığın tedavisi nedeniyle azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (15,54). Depresyon dışında psikoz tablosu, mani ve organik beyin sendromu, çeşitli organik kişilik değişiklikleri de interferona bağlı olarak görülebilir, ancak bunlar daha çok interferon alfa ile ilgilidir (51).

İnterferon beta kullanan hastalarda intihar riskinin arttığından da söz edilmektedir. Yüksek doz interferon alarak intihar girişiminde bulunan bir vaka bildirilmiş ve bir başka vakada da yüksek doz interferon beta-1a başlanmasıyla ciddi intihar düşüncelerinin eşlik ettiği bir depresyon tablosunun oluştuğu, ilacın kesilmesiyle bu tablonun hızla düzeldiği rapor edilmiştir (55,56). 2006 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasında INF-β tedavisinin özellikle depresyon ve intihar riski gibi yan etkileri kapsamlı şekilde incelenmiştir. Buna göre; hastaların %2-12,5'unda çoğunlukla tedavinin erken evrelerinde (özellikle tedaviye başlandıktan sonraki 2 ay) ortaya çıktığı ve ilaç kesimiyle düzeldiği belirtilmiştir (57). Ancak alınan 16 çalışmanın 14 tanesinde INF-β tedavisinin depresyon ve intihar riskiyle doğrudan ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Fakat özellikle önceden depresyon öyküsü olan hastalarda riskin söz konusu olduğu ve INF-β ile ciddi intihar düşünce ve girişimlerinin bildirildiği unutulmamalıdır (57).

Glatiramer asetat (Kopolimer I) ise çok sık olmamakla birlikte yüzde kızarma, göğüste sıkışma hissi, solunum zorluğu, çarpıntı ve yoğun bir kaygı hissiyle ortaya çıkan panik atağı benzeri bir tabloya yol açar (13). Depresyona yol açıp açmadığı konusunda veriler henüz çelişkilidir. Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada interferon-beta ve glatiramer asetat tedavisi alan MS hastaları anti-depresan kullanım sıklığı açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark bulunmamıştır (58).

Tedavilerin doğrudan sonucu olan komplikasyonların yanı sıra unutulmaması gereken diğer bir nokta ise bu ilaçların bir çoğunun hastanın self-enjeksiyonunu gerektiren preparatlar olmasıdır. Çoğu hasta enjeksiyondan hoşlanmaz ve buna bağlı olarak anksiyete, korku, kaçınma, otonomik reaksiyonlar ve iğrenme gibi semptomlar geliştirebilir. Kan veya enjeksiyon tipi özgül fobiler bulunabilir. Hasta bu nedenlerle kendi enjeksiyonlarını yapamazsa başkalarına bağımlılığı artacaktır. INF β -1b, glatiramer asetat, INFβ -1a, self enjeksiyon gerektiren ilaçlardır. Yapılan bir çalışmada self-enjeksiyona bağlı anksiyetenin ve hastanın "bunu yapamayacağına olan inancının"; 6 ay içindeki ilaç kesiminin en güçlü belirteci olduğu gösterilmiştir (59). Bu gibi zorlukları olan hastalarda mutlaka tedavinin bu yönü de eğitim sürecine katılmalı, gerekirse bilişsel davranışçı tedaviler uygulanmalıdır.

İmmünsüpresif ajanlardan pek çoğu MS tedavisinde kullanılmaktadır. Azatioprin, siklofosfamid, metotreksat, mitoksantron ve total lenfoid ışınlama gibi yöntemler denenmektedir. Ancak bu yöntemlerin hem hasta tarafından tolere edilmesi güç olmakta hem de sekonder neoplazi gelişimi riski gibi bir çok nedenle kullanımları sınırlandırılmaktadır (13). Bu ajanlarla tedavi kararı verilirken hasta ve yakınlarının bu karar aşamasına katılımı sağlanmalı ve bilgilendirilmelidir.

Natalizumab ise anti-alfa4-integrin antikorudur ve T hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak bunların sistemik dolaşımından beyin dokusuna migrasyonunu önleyerek etki gösterir (60). Ancak, nadiren de olsa progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosuna yol açtığı konusunda bildirimler olduğundan incelenmesi sürmektedir (60,61).

Glatiramer asetat, mitoksantron ve natalizumab gibi MS hastalarında daha yakın dönemde kullanılmaya başlanmış ilaçlarla ilgili henüz daha başka nöropsikiyatrik yan etki rapor edilmemiştir (61). Bu alandaki literatürde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve işlevselliğini arttırmayı hedeflediğimizde hastalığın hem birincil hem ikincil olarak ortaya çıkan sonuçlarını değerlendirmemiz gerekir. Çoğumuzun günlük yaşamında basit ve sıradan görülen işlerin bu hastalarda aşılması güç engeller oluşturduğunu hatırlayarak psikiyatrik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Örneğin; alevlenme dönemleri dışında bile barsak/mesane fonksiyon bozuklukları, yorgunluk, bilişsel bozulmalar, spastisite, tremor, cinsel fonksiyon bozukluğu, depresif duygudurum, duyu kusurları hastanın kendini her alanda yetersiz görerek hayattan daha da kopmasına, giderek yaşam kalitesinin düşmesine ve başkalarına bağımlı hale gelmesine neden olmaktadır. Bu yüzden MS hastaları; hastalığın olası seyri, kullanmaları gereken ilaçlar hakkında mutlaka eğitilmeli, yan etkiler, olası komplikasyonlar açıklanarak kendi tedavilerinde aktif rol almaları sağlanmalıdır. Depresif duygudurum, cinsel fonksiyon bozuklukları gibi konular açıklıkla sorularak, bu alanlardaki şikayetlerini ifade etmelerine yardımcı olunmalı ve kaygıları azaltılmalıdır.

**Teşekkür:** Makaleye bilimsel katkıları ve desteğinden ötürü sayın hocam Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

**Kaynaklar**

1. Matthews B. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. Ed.3, Alastair Compston eds. Churchill Livingstone 1998; 145-90.
2. Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodriguez M, Weinschenker BG. Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:938-52.
3. Mohr DC, Cox D. Multiple Sclerosis: Empirical literature for the clinical health psychologist. Journal of Clinical Psychology 2001; 57:479-99.
4. Victor M, Ropper AH. Multipl Skleroz ve ilgili demyelinizan hastalıklar. Adams ve Victor Nöroloji El Kitabı. 7. baskı. Dörtcan N. Çev. Editörü. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004; 332-9.
5. Joffe RT. Neuropsychiatric Aspects of Multiple Sclerosis and other demyelinating disorders. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry. ed.8, HI Kaplan, BJ Sadock eds. Williams & Wilkins, Baltimore 2005; p: 423-5.
6. Anthony WA. Personal Accounts: What my MS has taught me about severe mental illnesses. Psychiatr Serv 2006; 57:1081-2.
7. Mapou RL, Spector J, Kay GG. Neuropsychological and Psychological Assessment. In: The American Psychiatric Press Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. 1.ed, Rundell JR, Wise MG eds. American Psychiatric Press, Washington 1996; p: 87-114.
8. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. Curr Opin Neurol 1996; 9:456-60.
9. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanik CMA, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 1996; 53:642-9.
10. Gottschalk M, Kümpfel T, Flachenecker P, et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. Arch Neurol 2005;62:277-80.
11. Sheean GL, Murray NMF, Rothwell JC, Miller DH. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. Brain. 1997;120:299-315.
12. Natelson BH, LaManca JJ, Denny TN, et al. Immunologic parameters in chronic fatigue syndrome, major depression, and multiple sclerosis. Am J Med 1998; 105:43-9.
13. Ropper AH, Brown RH. Multipl Skleroz ve ilişkili demyelinizan hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology içinde. 8. baskı. Emre M, çev ed. Güneş Kitabevi. Ankara 2006; s: 771-96.
14. Poirier G, Montplaisir J, Dumont M, et al. Clinical and sleep laboratory study of narcoleptic symptoms in multiple sclerosis. Neurology 1987; 37:693-5.
15. Carson AJ, Phil M, Zeman A, et al. Neurology and Neurosurgery. In: Textbook of Psychosomatic Medicine. 1. ed, Levenson JL eds. American Psychiatric Publishing, Washington 2005; p:707-9.
16. Boland R. Depression in Medical Illness (Secondary Depression). In: Textbook of Mood Disorders. 1. ed. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF eds. American Psychiatric Publishing, Washington 2006; p: 642-3.
17. Prescki P, Mimica N. Involuntary emotional expression disorder - new/old disease in psychiatry and neurology. Psychiatr Danub 2007; 19:184-8.
18. Beatty WW, Paul RH. Neuropsychiatric aspects of multiple sclerosis and other demyelinating disorders. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry. ed.7, BJ Sadock, VA Sadock eds. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; p: 299-308.
19. Cummings JL, Trimble MR. Multipl Skleroz. In: Nöropsikiyatri ve Davranış Nörolojisi. 2. baskı. Akdal G, Yener G, çev. ed. Çizgi Tıp Yayınevi. Ankara 2003; s: 205-10.
20. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. Psychosomatic Medicine 2005; 67:1-8.
21. Lima FS, Simioni S, Bruggimann L, et al. Perceived behavioral changes in early multiple sclerosis. Behavioural Neurology 2007; 18:81-90.
22. Sullivan MJ, Weinschenker B, Mikail S, et al. Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 1995; 22:228-31.
23. Lyoo IK, Seol HY, Byun HS, et al. Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996; 8:54-9.
24. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, et al. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. Am J Psychiatry 2004; 161:226-31.
25. Hurley RA, Taber KH, Zhang J, et al. Neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11:5-7.
26. Jongen PJH. Psychiatric onset of multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2006; 245:59-62.
27. Reimer J, Aderhold V, Lambert M, et al. Manifestation of multiple sclerosis with paranoid-hallucinatory psychosis. J Neurol 2006; 253:531-2.
28. Reis JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. Journal of Clinical Neuroscience 2006; 13:282-4.
29. Clarke T, Wahdwa U, Leroi I. Psychotic depression: An atypical initial presentation of multiple sclerosis. Psychosomatics 1998; 39:72-5.
30. Feinstein A, Du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis: a clinical and magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 1992; 161:680-5.
31. Lipowski ZJ. Delirium: Acute Confusional States. Oxford University Press, New York 1990.
32. Baral I, Enderer M, Gök Ş, ve ark. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi yönünden psikiyatri dışı kliniklerde değerlendirilen deliryum olguları. Nöropsikiyatri Arşivi 1995; 1:25-9.
33. Tihan AK, Kulaksızoğlu IB. Akut davranış bozuklukları. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji 2007; 3:83-94.
34. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. Biol Psychiatry 2003; 54:338-52.
35. Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. Journal of Psychosomatic Research 1997; 42:261-73.
36. Pujol J, Bello J, Deus J, et al. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. Neurology 1997; 49:1105-10.
37. Amerikan Psikiyatri Birliği; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayısal El Kitabı. Dördüncü baskı (1994) Çev. Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994
38. Bishop DS, Pet LR. Physical Medicine and Rehabilitation. In: The American Psychiatric Press Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. 1.ed, Rundell JR, Wise MG eds. American Psychiatric Press, Washington 1996; p: 755-80.
39. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. Advances in Psychiatric Treatment 2006; 12:214-20.
40. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. Am J Psychiatry 2002; 159:1862-8.
41. Rouchell AM, Pounds R, Tierney JG. Depression. In: The American Psychiatric Press Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. 1.ed, Rundell JR, Wise MG eds. American Psychiatric Press, Washington 1996; p: 326-7.
42. Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. Epidemiol Rev 1995; 17:129.
43. Gök Ş, Özkan S. Multipl sklerozda görülen psikiyatrik bozukluklar. Nöropsikiyatri Arşivi 1995;32:27-31.
44. Kahana E, Liebowitz U, Alter M. Cerebral multiple sclerosis. Neurology 1971; 21:1179-85.
45. Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis: Looking beyond diagnosis to symptom expression. J Affect Disord 2001; 66:193-8.
46. Brown GR, Haaser RC. Sexual Disorders. In: Textbook of Psychosomatic Medicine. 1. ed, Levenson JL eds. American Psychiatric Publishing, Washington 2005; p:359-86.
47. Rovaris M, Filippi M, Falautano M et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology 1998; 50:1601-8.
48. Schwid SR, Weinstein A, Wishart HA, et al. Multiple Sclerosis. In: Psychiatric Management in Neurological Disease. Lauterbach EC eds. American Psychiatric Press, Washington 2000; p:249-70.
49. Landro NI, Sledvold H, Celius EG. Memory functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis. Arch Clin Neuropsychol 2000; 15:37-46.

50. Masand PS, Christopher EJ, Clary GL, et al. Mania, Catatonia and Psychosis. In: Textbook of Psychosomatic Medicine. 1. ed, Levenson JL eds. American Psychiatric Publishing, Washington 2005; p:235-50.
51. Fawzy FI, Greenberg DB. Oncology. In: The American Psychiatric Press Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. 1.ed, Rundell JR, Wise MG eds. American Psychiatric Press, Washington 1996; p: 673-94.
52. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. J Affect Disord 1983; 5:319-22.
53. Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, et al. Side effect profile of interferon beta-1b in multiple sclerosis: result of an open label trial. Neurology 1996; 46:552-4.
54. Gold R, Rieckmann P, Chang P, et al. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. Eur J Neurol 2005; 12:649-56.
55. Falcone NP, Nappo A, Neuteboom B. Interferon beta-1a overdose in a multiple sclerosis patient. Ann Pharmacother 2005; 39:1950-2.
56. Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60:721-4.
57. Goeb JL, Even C, Nicolas G, et al. Psychiatric side effects of interferon, in multiple sclerosis. European Psychiatry 2006; 21:186-93.
58. Patten SB, Williams JV, Metz L. Anti-depressant use in association with interferon and glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. Mult Scler 2007; 6.
59. Mohr DC, Boudewyn AC, Likosky W, et al. Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis: The influence of expectations and injection anxiety on adherence and ability to self-inject. Annals of Behavioral Medicine 2001; 23:125-32.
60. Bartt RE. Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol. 2006; 19:341-9.
61. Levenson JL. Psychiatric issues in neurology, Part 2: Parkinson's disease and multiple sclerosis. Primary Psychiatry 2007; 14:35-9.