

Multipl sklerozun psikiyatrik yönleri

Psychiatric aspects of multiple sclerosis

Dr. Şevki Şahin / Maltepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.
Dr. Nilgün Çınar / Maltepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.
Dr. Sibel Karşıdağ / Maltepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

İletişim adresi: Dr. Şevki Şahin/ Maltepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul.
Tel: 0216 444 06 20 drsahin@gmail.com

ÖZET

Genç erişkinlerde nörolojik özürllüğün en sık nedenlerinden biri olan multipl skleroz (MS) kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Önde gelen bulguları, görme bozuklukları, motor ve duysal kayıplar, genitoüriner fonksiyon bozukluklarıdır. Depresyon MS'de görülen en sık psikiyatrik sorun olup, kronik yorgunluk ve uyku bozuklukları ile bir arada görülebilmektedir. İntihar, kendine zarar verici davranış, mani, patolojik gülme/ağlama, duygusal kararsızlık, psikoz ve bilişsel bozukluklar da MS ile birlikte görülebilen diğer psikiyatrik tablolardır. Çözüm için multidisipliner yaklaşımlar büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, psikiyatri, depresyon, intihar, bilişsel bozukluk.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease and the most common cause of neurological disability in young adults. Visual disturbance, sensory and motor deficits, genitourinary dysfunction are among the primary symptoms. Depression is the most common psychiatric problem in MS and it could be combined with fatigue and sleep problems. Suicide, self-harm behavior, mania euphoria, pathological laughing/crying, emotional lability, psychosis and cognitive impairment may also occur in patients with MS. Multidisciplinary approaches are important for the solution.

Key words: Multiple Sclerosis, psychiatric, depression, suicide, cognitive impairment.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin miyelin hasarı ile karakterize immuno-genetik kökenli inflamatuvar bir hastalıdır (1). Genç erişkinlerdeki sık görülen özürülük nedenlerinden olup, kronik demiyelinizan hastalıklar arasında en sık olanıdır. Charcot tarafından 1800'lerin sonunda tanımlanmıştır (2, 3). Genellikle ataklarla seyreden perivas-küler inflamasyon ve demiyelinizasyon ile karakterizedir. Plaklar santral sinir sistemi (SSS)'nin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmektedir. Optik sinir başta olmak üzere beyin sapı, serebellum, spinal kord etkilenimi olabilmektedir. Etiyolojide miyeline karşı aktive olmuş T hücreleri suçlanmaktadır. Bu süreci moleküler benzerlik teorisi ile açıklanabilen infeksiyöz patojenlerle tetiklenmenin başlattığı düşünülmektedir (4). Patojenlerden sıklıkla lökotrofik herpes ailesi, klamidyalar, Borelia Burgdorferi, Rubella, Rubeola, Ebstein Barré, Hepatit B, Adenovirus, Parvovirus ve Retrovirus'lar suçlanmaktadır (5). Birinci derece akrabalarda genel popülasyondan 20 kat daha sıktır. Genetik kökeninde bazı HLA-DR ve -DQ alelleri ile ilişkisi tanımlanmıştır (6).

MS semptom ve bulguları santral sinir sisteminin etkilenen bölgesine göre değişkenlik göstermektedir. Bunlar motor ve duysal kayıplardan, görme bozukluğu, dengesizlik, yorgunluk, ağrı, genito-üriner fonksiyon bozuklukları ve psikiyatrik bozukluklara kadar geniş bir yelpaze içinde ele alınabilmektedir.

MS'de Psikiyatrik Yönlerin Geçmişi

İlk kez Cottrel ve Wilson 1926'da MS olgularında görülen psikiyatrik bulguları bildirmiştir (7). Surridge 1969'da 108 MS olgusunun psikiyatrik bulgularını yayınlamış ve böylece daha ayrıntılı sonuçlara ulaşmıştır. Bu çalışmada, olguların %53'ünde duygudurum bozukluğu saptanmış olup, bunların arasında depresyon %27, kişilik değişikliği %27, psikoz ve bipolar bozukluk ise %4 oranında bildirilmiştir (8). Günümüzde MS'in psikiyatrik yönleri hala araştırmaya açık bir konudur.

MS ve Depresyon

MS olgularında depresyon en sık görülen psikiyatrik bozukluk olup yaklaşık %50 oranında olduğu bildirilmektedir (9). Goldman Konsensüs Grubu 2005'de depresyonun bilişsel bozukluk ile birlikte MS'de yaşam kalitesini düşüren en önemli faktör olduğunu belirtmiştir (3).

Uzun yıllar MS lezyonlarının sadece ak maddeyi etkilediği düşünülmüştür. Ancak son yıllarda görüntüleme tekniklerinin gelişmesine paralel olarak kortikal ve subkortikal tutulumların da varlığı gösterilmiştir (10). Bu sayede MS'de görülen depresyonun geçmiş yıllarda sanıldığı gibi sadece fiziksel özürülükten değil, kortiko-subkortikal yapıların etkilenmesi ile ortaya çıkan biyolojik değişimlerden de köken aldığı ortaya konulmuştur (1). MS ve depresyon ilişkisinde bazı çalışmalarda lezyon dağılımı ile ilişki gösterilememekle birlikte, bazılarında belirgin birliktelikler rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda; sağ temporal lob (11), sol hemisfer suprasilvian bölge (12), superior frontal veya parietal lob (13) lezyonları ile

depresyon varlığı arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca MS olgularında sıklıkla görülen kronik yorgunluk ve uyku bozukluğunun da depresyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir (14).

MS' de depresyona yaklaşım, genel depresyon tedavisi ile benzerlik göstermektedir. MS'li olgularda antikolinerjik yan etkisi olabilecek trisiklik antidepressanlar gibi ilaçların dikkatli kullanılması önerilmektedir. MS depresyonunda bir kaç açık etiketli çalışmada sertralin, fluvoksamin, fluoksetin ve moklobemidin etkin olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca, MS depresyonunda ilaçlar kadar davranışçı bilişsel tedavilerin ve çevresel düzenlemelerin de etkili olabileceği rapor edilmiştir (16).

MS ve Kişilik Değişiklikleri

Özellikle frontal lob etkilenimine atfedilen disfori, duygusal kararsızlık ve empati azlığı ile karakterize organik kişilik değişiklikleri MS olgularında rapor edilebilmektedir (17). Kişilik bozukluğuna yönelik tanının erken yapılarak davranışsal önlemlerin alınmasının kişinin hastalığı ile yüzleşmesinde ve tedaviye uyumunda kolaylıklar sağlayabileceği düşünülmektedir (18).

MS ve Bipolar Bozukluk

MS'de bipolar bozukluk saptanma oranı genel popülasyondan yüksektir. Bir çalışmada MS olgularında bipolar bozukluk insidansı %10 civarında bildirilmiştir (19). Altı yüz elli MS olgusundan oluşan başka bir seride, bipolar bozukluk prevalansı %0.3 oranında saptanmıştır. Bu oran bipolar bozukluğun genel popülasyondaki prevalansı olan %0.2'den daha fazladır. Tedavisi MS olmayan olgular ile benzerdir (20).

MS ve Psikoz

MS seyri ve tedavisi sırasında, hatta nadir de olsa, ilk bulgu olarak psikotik bozukluğun görülebileceği rapor edilmiştir. Bu tabloların oluşumunda gerek hastalığın doğasının gerek tedavide kullanılan ilaçların rol oynadığı düşünülmektedir (21). Psikotik özellikli depresyon da MS olgularında rapor edilebilmektedir (22). Tedaviye ait bilgiler anekdotal olgu sunumları ile sınırlı olup, henüz MS'i olmayan olgulardan farklı bir özelliği gösterilmemiştir.

MS ve Bilişsel Bozukluklar

MS, birlikte görülebildiği psikiyatrik bozukluklardan bağımsız olarak, bilişsel bozukluğa yola açabilmektedir. Yapılan çalışmalar henüz serebral atrofi gelişmemiş erken evre olgularda dâhi ayrıntılı testler yapıldığında, özellikle dikkat ve yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın gösterilebileceğine işaret etmektedir (23). MS'de kortikal gri maddenin etkileniminin daha net gösterilmesiyle ileride bilişsel bozulma ve sonrasında oluşabilecek demansif tablolara dair bilgilerimiz de artacaktır.

MS ve İntihar

İntihar MS olgularındaki mortalitenin %15'inden sorumludur. Olgulardaki anksiyete bozukluğu ile yakın ilişkili bulunmuştur. Sosyal izolasyon ve geçmiş intihar öyküsü önemli risk faktörüdür. Özürüllük derecesi ile doğrudan ilişki saptanmamıştır (24).

MS ve Patolojik gülme/ağlama

MS olgularında patolojik gülme ve ağlama gibi psödobulber bulgular, yaklaşık %10 oranında rapor edilmektedir. Patolojisinde emosyonel dışavurumdan sorumlu kortikobulber yolların etkilenişi suçlanmaktadır (25). Ayrıca bu olgularda yapılan çalışmalar; fiziksel özürüllük ve entelektüel bozulmanın derecesinin, uzun hastalık süresinin, pons çevresi lezyonların varlığının ve sağ hemisfer lezyonlarının yoğunluğunun da bu tablo üzerinde etkili olduğu göstermiştir (26).

MS ve Tedaviye Bağlı Psikiyatrik Problemler 'Kortikosteroidler'

MS ataklarının tedavisinde genellikle 7-10 gün süreyle 1 gr/gün intravenöz metilprednizolon verilmektedir. Bazı progresif seyirli olgularda oral kortikosteroidler de idame tedavisinde tercih edilebilmektedir (27). Literatürde kortikosteroid kullanımına bağlı psikiyatrik yan etkiler %5-8 oranında bildirilmektedir. Bunlardan anksiyete, depresyon, psikoz, deliryum ve duygudurum bozukluğu (%54 manik epizod) rapor edilmektedir. Bu bulguların steroid tedavinin en sık 3.-4. gününde ortaya çıktığı ve hastalık öncesi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir (28).

MS ve Tedaviye Bağlı Psikiyatrik Problemler 'İnterferonlar'

Hastalık modifiye edici tedavilerden günümüzde en sık kullanılan ilaçlardır. İnterferon tedavisi yaş, cinsiyet ve özürüllükten bağımsız olarak depresyon puanlarında artışa neden olabilmektedir. Depresyon ve intihar riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tedavi öncesi bilinçlendirme ve yakın takip önerilmektedir (29). Nadir olgu sunumlarında interferon kullanımı sırasında psikotik bozukluklar da rapor edilmiştir (30).

MS ve Tedaviye Bağlı Psikiyatrik Problemler 'Diğer ilaçlar'

İnterferonlardan sonra en sık kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerden olan glatiramer asetat'ın nadir bir yan etki olarak anksiyeteye yol açabildiği bildirilmektedir (31) Mitoksantron (32) ve natalizumab (33) gibi ilaçların kullanımı sırasında depresyon nadir bir yan etki olarak rapor edilmiştir. Oral bir preparat olan fingolimod'un ise faz II çalışmaları sırasında yaşam kalitesi ve depresyon puanlarında düzelmeye yönünde değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (34). Ancak bu ilaçların kullanımı sırasında gelişebilecek psikiyatrik bozukluklara ait toplum temelli geniş çalışmalar gereklidir.

MS Olgularının Ailelerindeki Psikiyatrik Problemler

MS olgularının ailelerinde özellikle bakım verenlerinde psikotropik tedaviyi gerektiren anksiyete bozukluğu ve depresyon görülebilmektedir. Bu süreçte hastalığa karşı psiko-sosyal bilinçlendirmenin en az ilaç tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir (35).

MS'in seyrinde depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik tablo görülebilmektedir. Farmakoterapi, psikoterapi ve sosyal desteğin bir arada sağlanabildiği multidisipliner yaklaşımlar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Cohen JA. The future of multiple sclerosis treatment. *J Neurol Sci* 2009;277:S55-561.
2. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 214-220.
3. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11, 328-337.
4. Rodgers JM, Miller SD. Cytokine control of inflammation and repair in the pathology of multiple sclerosis. *Yale J Biol Med* 2012;85(4):447-468.
5. Topkaya AE, Sahin S, Aksungar FB, Boru UT, Yildiz Z, Sur H. Is there any relationship between streptococcal infection and multiple sclerosis? *Med Sci Monit* 2007; 13 (12): 567-569.
6. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Ornek I, Vaughan R, Eraksoy M. HLA-DR and -DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997; 55 (1): 59-65.
7. Cottrel SS, Wilson SAK. The affective symptomatology of disseminated sclerosis: a study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol* 1926; 7:1-30.
8. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:51-57.
9. Patten S B, Metz L M. Depression in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 1997; 66:286-292.
10. Calabrese M, Favaretto A, Martini V, Gallo P. Grey matter lesions in MS: From histology to clinical implications. *Prion* 2012; 23;7(1).
11. Berg D, Supprian T, Thomae J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zeiler B, et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000; 6: 156-162.
12. Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1105-1110.
13. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000;11: 1153-1158.
14. Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, Aarseth J, Bjorvatn B,

- Myhr KM, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7 (11): e49996.
15. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *ISRN Neurol* 2012; 2012:427102.
 16. Litta R. Non-pharmacological treatment of depression. *Neurol Sci* 2006;27(4):S344–S346.
 17. Benedict RH, Priore RL, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 (1): 70-76.
 18. Stathopoulou A, Christopoulos P, Soubasi E, Gourzis P. Personality characteristics and disorders in multiple sclerosis patients: assessment and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22 (1): 43-54.
 19. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol* 2000;6 (Suppl2): S160–167.
 20. Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler* 2004;10:575–581.
 21. Kosmidis MH, Giannakou M, Messinis L, Papathanasopoulos P. Psychotic features associated with multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2010;22(1):55-66.
 22. Agan K, Gunal DI, Afsar N, Tuncer N, Kuscu K. Psychotic depression: a peculiar presentation for multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2009; 119 (11): 2124-2130.
 23. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(12):1139-1151.
 24. Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E. Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 1996; 65:86–90.
 25. Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, Starkstein SE, Price TR. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and double blind treatment study. *Am J Psychiatry* 1993;150: 286-293.
 26. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54: 1116-1121.
 27. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;218(1-2):3-7.
 28. Cerullo MA. Corticosteroid-induced mania: Prepare for the unpredictable. *J Family Practice* 2006;5(6):3.
 29. Zephir H, De Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Ferriby D, Cabaret M, et al. Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy. *Mult Scler* 2003; 9 (3): 284-288.
 30. Lamotte G, Cogez J, Viader F. Interferon- β -1a-induced psychosis in a patient with multiple sclerosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66 (5): 462-463.
 31. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD004678.
 32. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9350): 2018-2025.
 33. Sweet BV. Natalizumab update. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(7):705-716.
 34. Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, de Vera A, Eckert B, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler* 2011;17 (11):1341-1350.
 35. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30(4): 803–817.