

MED-3950 5.-årsoppgaven.  
Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø (UiT) –  
Norges arktiske universitet.



# PSYKOSE OG MULTIPPEL SKLEROSE

- En litteraturstudie.

*“...the chief curse of the illness...I must ask constant services of people I love most closely...it is an illness accompanied by frustration...it is an illness that inflicts awareness of loss...sporadically it is, in its manifestations, a disgusting disease”*

*Brigid Brophy, 1929–95 (1).*

Student: Marit Stjernholm Bøhn, kull 2010.  
Veileder: Francis Odeh, førsteamanuensis ved UiT.  
01.06.2015, Bodø.

## Innholdsfortegnelse

<b>1.0</b>	<b>INTRODUKSJON.....</b>	<b>4</b>
<b>2.0</b>	<b>INNLEDNING.....</b>	<b>5</b>
2.1	BAKGRUNN FOR VALG AV TEMA.....	5
2.2	OM OPPGAVEN.....	5
2.3	MATERIALE OG METODE.....	5
2.4	ARBEIDSPROESSEN.....	6
2.5	ORDLISTE.....	7
<b>3.0</b>	<b>MULTIPPEL SKLEROSE (MS).....</b>	<b>8</b>
3.1	INTRODUKSJON.....	8
3.2	KLASSIFIKASJON.....	8
3.3	FOREKOMST.....	9
3.3.1	<i>Risikofaktorer.....</i>	<i>10</i>
3.4	DIAGNOSEN.....	10
3.4.1	<i>Diagnostiske kriterier.....</i>	<i>10</i>
3.4.2	<i>Differensialdiagnoser.....</i>	<i>11</i>
3.5	BEHANDLING.....	12
<b>4.0</b>	<b>PSYKOSE.....</b>	<b>13</b>
4.1	INTRODUKSJON.....	13
4.2	KLASSIFIKASJON.....	14
4.3	FOREKOMST.....	14
4.4	RISIKOFAKTORER.....	15
4.5	KLINISK PRESENTASJON.....	15
4.6	DIAGNOSEN.....	16
4.7	ETIOLOGISKE ÅRSAKER TIL UTVIKLING AV PSYKOSE.....	16
4.8	PROGNOSE.....	17
4.9	BEHANDLING.....	17
<b>5.0</b>	<b>KLINISK PRESENTASJON VED MS.....</b>	<b>18</b>
5.1	SOMATISKE SYMPTOM.....	18
5.1.1	<i>Klinisk manifestasjon og forløp.....</i>	<i>18</i>
5.2	NEUROPSYKIATRISKE MANIFESTASJONER.....	20
5.2.1	<i>Depresjon.....</i>	<i>22</i>
5.2.2	<i>Bipolar affektiv lidelse (BAD).....</i>	<i>23</i>
5.2.3	<i>Eufori.....</i>	<i>23</i>
5.2.4	<i>Pseudobulbar affekt (PBA).....</i>	<i>24</i>
5.2.5	<i>Personlighetsendringer.....</i>	<i>24</i>
5.2.6	<i>Psykose.....</i>	<i>24</i>
<b>6.0</b>	<b>BILLEDDIAGNOSTISKE FUNN.....</b>	<b>30</b>
6.1	BILLEDDIAGNOSTISKE FUNN VED MS.....	30
6.2	MR-KRITERIER VED MS.....	30
6.3	BILLEDDIAGNOSTISKE FUNN VED PSYKOSE.....	31
6.3.1	<i>Schizofreni.....</i>	<i>33</i>
6.3.2	<i>Epilepsi.....</i>	<i>34</i>
6.3.3	<i>Alzheimers sykdom (AD).....</i>	<i>35</i>
6.4	BILLEDDIAGNOSTISKE FUNN VED MS OG PSYKIATRISKE LIDELSER.....	35
6.5	BILLEDDIAGNOSTISKE FUNN VED MS OG PSYKOSE.....	40
<b>7.0</b>	<b>PATOFYSIOLOGI.....</b>	<b>43</b>

7.1	PATOFYSIOLOGI VED MULTIPPEL SKLEROSE.....	43
7.2	PATOFYSIOLOGI VED PSYKOSE. ....	43
7.3	PATOFYSIOLOGI VED NEVROPSYKIATRISKE LIDELSER VED MS. ....	45
7.4	PATOFYSIOLOGI VED PSYKOSE OG MS. ....	46
7.4.1	<i>Felles patofysiologisk prosess, eller to komorbide sykdommer?</i> .....	46
7.4.2	<i>Regional demyelinisering.</i> .....	49
7.4.3	<i>Psykoseutvikling grunnet medikamentell behandling av MS.</i> .....	50
<b>8.0</b>	<b>KASUISTIKK.....</b>	<b>50</b>
<b>9.0</b>	<b>KONKLUSJON.....</b>	<b>55</b>
<b>10.0</b>	<b>REFERANSER.....</b>	<b>58</b>

## 1.0 Introduksjon.

Multipel sklerose er en kronisk inflammatorisk lidelse i sentralnervesystemet, der demyelinisering av nervefibre kan affisere motoriske og sensoriske funksjonelle system, samt forårsake nevropsykiatriske symptom (2). Lidelsens etiologi er ukjent, men en antar at sykdommen forårsakes av en kombinasjon av en genetisk risiko for autoimmunitet, et funksjonsforstyrret immunsystem samt miljømessige risikofaktorer (2-5). Det er allment kjent at pasienter med MS kan komme til å utvikle psykiatriske lidelser underveis i sykdomsforløpet (2, 6), det synes derimot mindre kjent at den demyeliniserende lidelsen kan debutere med nevropsykiatriske symptom (7). Forholdet mellom MS og de psykiatriske lidelsene er komplekst, og det er uklart om lidelsene er en direkte manifestasjon av et skadet sentralnervesystem, et psykologisk fenomen forårsaket av sykdomsprosessen eller en tilfeldig koeksisterende lidelse (8).

For bedre å illustrere det faktum at psykose kan være den første manifestasjonen en ser ved multipel sklerose vil jeg presentere en gjennomgang av relevant litteratur som foreligger på dette området samt fremføre en kasuistikk av en pasient der en mistenker at første angrep av MS viste seg som en psykose. Kasuistikken omhandler en 45 år gammel, enslig kvinne som arbeidet ved arkivet i Bodø kommune. Kvinnen henvises MR-cerebrum via fastlege grunnet fatigue, kognitiv svikt og hukommelsesvansker, og på MR ses funn svært forenlig med MS. Ved undersøkelse har hun normal nevrologisk klinisk status, men et positiv VEP høyre side og funn av oligoklonale bånd ved spinalvæskeanalyse. Ny MR cerebrum viste nye funn som oppfyller McDonald-kriterier, og pasienten diagnostiseres med MS. To måneder senere blir hun tvangsinnlagt ved akuttpsykiatrisk avdeling med paranoid psykose og auditoriske hallusinasjoner. Kvinnen responderte godt på behandling med antipsykotika og immunmodulerende medikamenter, og har siden utskrivelse i 2011 ennå ikke hatt noen nye depressive eller psykotiske gjennombrudd, eller vært rammet av nevrologiske angrep.

## 2.0 Innledning.

### 2.1 Bakgrunn for valg av tema.

Jeg har lenge hatt en spesiell interesse for nervesystemets fysiologi og tilhørende somatikk, det falt meg derfor naturlig å kontakte nevrologisk avdeling for å komme i kontakt med en fremtidig veileder til denne prosjektoppgaven. Tilfeldigheter gjorde at jeg kom i kontakt med Francis Odeh, som det skulle vise seg at hadde flere pågående prosjekt jeg kunne vurdere å ta del i. Prosjektet som syntes mest interessant, og som jeg har valgt som tema for min femteårsoppgave, var MS og nevropsykiatriske lidelser med hovedvekt på psykoseutvikling.

### 2.2 Om oppgaven.

I denne oppgaven vil jeg beskrive lidelsen multippel sklerose (MS) og flere av de ulike nevropsykiatriske tilstandene som kan opptre ved MS, med hovedvekt på psykose. For at leseren lettere skal kunne sette seg inn i billediagnostisk og patofysiologisk del av oppgaven, som er hovedtema for dette prosjektet, har jeg innledningsvis valgt å presentere en beskrivelse av multippel sklerose (MS) og psykose hver for seg. Videre har jeg tatt for meg den kliniske presentasjonen av MS, der både somatiske og nevropsykiatriske symptom legges frem. Jeg vil deretter utforske nevropsykiatrisk dynamikk hos disse pasientene ved å karakterisere anatomisk lokalisasjon av MS lesjonene ved MR og korrelere det med psykiatrisk symptomatologi, for så å legge frem ulike patofysiologiske teorier og funn ved både MS, psykose, og psykose ved MS. Jeg presenterer også en kasuistikk hvor det er sannsynlig at MS-sykdommens presentasjon var et psykiatrisk symptom. Kasuistikken brukes som utgangspunkt for litteraturstudien med gjennomgang av den aktuelle pasientens journaler fra psykiatrisk og nevrologisk avdeling ved Nordlandssykehuset, inklusiv pasientens billediagnostikk. Skriftlig pasientsamtykke foreligger. Oppgaven avsluttes med en konklusjonsdel, der jeg oppsummerer de viktigste funn fra litteraturen jeg har tatt for meg i oppgaven.

### 2.3 Materiale og metode.

Jeg har valgt å gjøre en litteraturstudie der jeg benyttet meg av eksisterende litteratur som finnes om MS og nevropsykiatriske tilstander. Litteraturen anvendt i oppgaven er funnet gjennom databaser som PubMed og BIBSYS ved å benytte søkebegreper som ”multiple sclerosis”, ”psychosis”, ”neuropsychiatry”, og ved hjelp av søkemotorer som Google Scholar. Ved å lese abstraktene i hver av artiklene jeg fant, kunne jeg lettere sortere ut de jeg anså som

mest relevante. Jeg fant ytterligere artikler ved å studere referanselistene til artiklene jeg allerede hadde funnet. Artiklene jeg benyttet meg av omhandlet prevalens, etiologi, behandlingsforslag for MS med psykotiske symptom, MR-studier av MS-pasienter med nevropsykiatrisk sykdom med mer. Artiklene jeg valgte å se nærmere på ble oppsummert i en egen arbeidsfil for lettere å holde styr på hvilken informasjon jeg hadde funnet hvor. Litteratursøket er selektert ut fra tilgjengelige engelske abstrakt som går innunder oppgavens problemstilling. Fullstendig litteraturliste er presentert bak i oppgaven. Kildehenvisninger er hentet ut ved hjelp av EndNote.

## 2.4 Arbeidsprosessen.

Prosjektet ble gjennomført i henhold til prosjektbeskrivelsen og veiledningskontrakten (se fremdriftsplan under), men med noen justeringer. Litteraturstudiet skulle i utgangspunktet ha fokus på multipel sklerose hvor førstegangs-presentasjonen hadde vært psykiatriske symptom, men da litteraturen som tar for seg dette er svært begrenset valgte jeg å legge mer vekt på de ulike psykiatriske tilstandene som kan opptre ved MS, med hovedvekt på psykose, som også var en del av problemstillingen jeg hadde satt for oppgaven. Datainnsamling, og påfølgende bearbeiding av relevant litteratur, viste seg å ta lengre tid enn antatt, derfor startet jeg skriveprosessen flere uker senere enn planlagt. I løpet av arbeidsprosessen sendte jeg jevnlig inn utkast av oppgaven på e-post til veileder, og fikk deretter tilbakemelding og rettledning ved behov. Da skriveprosessen nærmet seg slutten ble kontakten intensivert, med kontakt via e-post og personlig oppmøte. Perioden der oppgaven har blitt til har vært tidkrevende, og til tider frustrerende, men mest av alt meget lærerik. Det har tatt overraskende lang tid å finne ut av hvordan jeg skulle gripe fatt i arbeidet med oppgaven, og jeg brukte lang tid på å finne ut av blant annet: hvordan jeg skulle sette meg inn i metode for søk i databaser, hvordan jeg best kunne bearbeide relevante artikler og kasuistikker, hvordan jeg skulle benytte meg av referanseprogrammet EndNote, og sist men ikke minst hvordan jeg skulle tilegne meg en oversikt over alle de faktorer som bør være med for best mulig å kunne svare på problemstillingen jeg hadde satt meg.

### Fremdriftsplan:

Forarbeid (prosjektbeskrivelse og praktisk planlegging):	ca. 1 uke.
Datainnsamling (litteraturstudie):	ca. 3 uker.
Bearbeiding av data:	ca. 4 uker.
Skrijving av oppgaven:	ca. 4 uker.
Gjennomgang/ferdigstilling av oppgaven:	ca. 2 uker.

## 2.5 Ordliste.

<b>Forkortelse:</b>	<b>Betydning:</b>
ACC	Anteriore cingulate cortex
AD	Alzheimers sykdom
BAD	Bipolar affektiv lidelse
BDI	Beck Depression Inventory
CHR	Klinisk høyrisiko (Clinical high-risk)
CIS	Klinisk isolert syndrom
CNS	Sentralnervesystemet
CNS-LS	Center for Neurologic Study Emotional Lability Scale
CSV	Cerebrospinalvæske
CT	Computertomografi
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBV	Epstein-Barr-viruset
ECT	Elektrokonvulsiv behandling
EEG	Elektroencefalografi
EPS	Ekstrapyramidale symptom
FDA	Food and Drug Administration
FEP	First episode psychosis
fMR	Funksjonell magnettomografisk
GHQ	General Health Questionnaire
HLA	Human leukocyt antigen
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IgG	Immunglobulin G
MADRS	Montgomery And Åsberg Depression Rating Scale
MHC	Major histocompatibility complex
MR	Magnettomografi
MS	Multipel sklerose
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NPI	Neuropsychiatric inventory
PPMS	Primær progressiv multipel sklerose
PRMS	Primær relapserende multipel sklerose
RIS	Radiologisk isolert syndrom
RRMS	Relapserende remitterende multipel sklerose
SLE	Systemisk lupus erytematosus
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPMS	Sekundær progredierende multipel sklerose
SSRI	Selektive serotoninreopptakshemmere
TCA	Trisykliske antidepressiva
UHR	Ultrahøy risiko
VEP	Visuelt fremkalte responser

## 3.0 Multippel sklerose (MS)

### 3.1 Introduksjon.

Multippel sklerose (MS) er en uforutsigbar, progressiv, kronisk inflammatorisk sykdom som sørger for gradvis demyelinisering av nerver i sentralnervesystemet. Sykdommen rammer omlag 2.5 millioner verden over hvert år, og er den vanligste nevrologiske funksjonshemmingen hos unge og middaldrende voksne (2). Sykdomspresentasjon og forløp varierer individuelt, og rammer flere kvinner enn menn, der de fleste debuterer i tredveårsalderen (6, 9). Den gradvis progredierende sykdommen forløper seg med atakkvise nevrologiske symptomer som etter hvert fører til utviklingen av alvorlige nevrologiske plager og andre somatiske tegn. Vanlige symptom ved MS er svekket motorikk og sensorikk, et dysfunksjonelt mage-tarm system og optisk nevritt (2, 3). Sykdommen affiserer både pasientens kognitive evner og psykiatrisk funksjon, og har med dette en skadelig effekt på pasientens livskvalitet (6).

### 3.2 Klassifikasjon

MS deles primært inn i 4 subklasser basert på ulike karakteristika: 1) Relapserende – remitterende MS (RRMS), 2) Sekundær - progressiv MS (SPMS), 3) Primær - progressiv MS (PPMS) og 4) Progressiv – relapserende MS (PRMS). I tillegg til de fire ovennevnte klassene finnes det også andre presentasjonsformer av MS, nemlig klinisk isolert syndrom (CIS) og radiologisk isolert syndrom (RIS). CIS og RIS regnes ikke som egne subklasser, men brukes til å beskrive klinikk eller billedtaking som ennå ikke har oppfylt MS-kriteriene, men som med tiden kan komme til utvikle seg til MS (10, 11). Av RIS og CIS, er det kun CIS som regnes som en egen fenotype av MS. Både CIS og RIS bør allikevel følges opp (11). Se tabell 1 for nærmere gjennomgang av de ulike subklassene. Til tross for at MS-pasientenes sykdom kan deles inn i subklasser, vil hver av pasientenes sykdomsforløp variere med grad av pågående inflammatoriske og/eller nevrodegenerative prosesser. Det vil derfor være sykdomsaktivitet og klinisk progresjon som vil avgjøre pasientens prognose, behandlingstilbud og utfall, heller enn fenotype av MS (11). Progresjon av sykdommen varierer fra pasient til pasient, og måles ved hjelp av ulike teknikker. Det hyppigst brukte måleverktøyet for å vurdere funksjonalitet og grad av funksjonshemming ved MS er Expanded Disability Status Scale (EDSS). Score baseres på nevrologisk testing og undersøkelse av ulike funksjonelle system som inkluderer evnen til å gå, snakke, svelge med flere (12, 13).



Tabell 1 (10, 11).

#### Klassifikasjon av MS:

##### *Klinisk isolert syndrom (CIS).*

Den første kliniske presentasjonen av sykdommen regnes som et klinisk isolert syndrom, og er et karakteristisk tegn på demyelinisering. Klinikken kan komme av MS, men oppfyller ennå ikke kriteriene for disseminasjon i tid (11).

##### *Radiologisk isolert syndrom (RIS).*

Hos pasienter med et radiologisk isolert syndrom er det gjort tilfeldige funn på MR som er som er typisk for MS, uten at pasientene har kliniske symptomer. Avhengig av morfologi og lokalisasjon til de nyoppdagede MR-lesjonene vil en kunne mistenke MS (11).

##### *Relaps-remitterende MS (RRMS).*

RRMS er den vanligste formen for MS ved diagnosesetting (85%), og karakteriseres av symptomer på MS etterfulgt av perioder med remisjon. Ved remisjon vil enten symptomene bedres, eller de vil være borte (10). Med tiden vil RRMS vanligvis gå over til sekundær progressiv MS. Det finnes ingen kriterier som avgjør overgangen fra RRMS til SPMS, da overgangen vanligvis skjer gradvis (11).

##### *Sekundær-progressiv MS (SPMS).*

Dette forløpet av MS kommer som regel etter en initiell periode med RRMS. Etter perioden med RRMS vil sykdommen gradvis forverres, enten med eller uten akutte eksaserbasjoner underveis. Tidspunkt for overgang fra RRMS til SPMS varierer fra person til person, men vil i gjennomsnitt være 20-25 år etter diagnostisering (10, 11).

##### *Primær-progressiv MS (PPMS).*

Dette forløpet karakteriseres av en gradvis forverring av nevrologisk funksjon fra debut av sykdommen uten at det forekommer perioder med relaps eller remisjon. Omtrent 10% av MS-pasientene får denne diagnosen initielt i sykdomsforløpet, og de fleste av disse er over 50 år ved debut. PPMS har vist seg å være mer resistent mot medikamentell behandling (10).

##### *Progressiv-relapserende MS (PRMS).*

Den progressiv-relapserende utgaven av MS er den mest sjeldne, da den kun rammer 5% av MS-pasientene. Forløpet utvikler seg gradvis fra debut av sykdommen med intermitterende eksaserbasjoner underveis uten remisjon (10).

### 3.3 Forekomst

Insidens av MS er lav i barndommen, øker etter fylte 18 år og når en topp mellom 20 og 40 år. Etter dette avtar insidensen, og blir sjelden etter fylte 50 år. Kvinner rammes hyppigere av MS sammenlignet med menn (2.3:1), og rammes også noen år tidligere enn det menn gjør (5). Risiko for å utvikle MS i den generelle befolkningen er 1 per 1000 (0.1%), og er økt om en førstegradsslektning er affisert av sykdommen (14). Familiær gjentakelsesrate ved MS ligger rundt 5% (12). Både insidens og prevalens av MS i Nordland fylke har økt de siste tiårene. I 2010 var prevalensen 182.4 per 100.000 (0.18%), og gjennomsnittlig årlig insidens i perioden 2005-2009 var 10.1 per 100.000 (0.01%) (15). Levealder hos MS-pasienter reduseres med mellom 7-10 år (5).

### **3.3.1 Risikofaktorer.**

MS har en ujevn distribusjon verden over, og prevalens kan se ut til å øke jo lengre unna en kommer ekvator (12, 16). Den ujevne heterogenisiteten kan komme av ulik eksponering for risikofaktorer i de ulike regionene verden over, men kan også være relatert til metoden som er benyttet ved utførsel av studiet som er gjort (16). En har funnet at eksponering for visse miljømessige faktorer før pubertetsalder kan påvirke eventuell utvikling av MS senere i livet, da migrasjon fra områder med lav prevalens til områder med høy, er assosiert med økt risiko for å utvikle sykdommen. Vitamin D og eksponering for sollys har vært ansett som risikofaktorer ved MS i et forsøk på å forklare de geografiske trendene av sykdommen. Studier har vist at et signifikant høyere serumnivå av vitamin D 25(OH)D var koblet med en lavere insidens av MS, men til tross for denne assosiasjonen er det antydnet at virkningen av vitamin D kan være fraværende (16). Faktorer som diett, geomagnetisme, luftforurensning, radioaktive bergarter, røyking og toksiner, har også vært ansett som miljømessige triggere for utvikling av MS (4). Mange bakterier og virus har vært assosiert med MS, men det er kun Epstein-Barr-viruset (EBV) som har vist seg å ha en konsekvent assosiasjon til lidelsen, og som derav har vist seg å kunne øke risikoen for senere utvikling av sykdommen (16). Det er foreløpig ukjent hvordan EBV påvirker patogenesen ved MS. Ved en gjennomgang av alle observasjonsstudier som tok for seg assosiasjoner mellom miljømessige faktorer og MS, viste det seg at, bortsett fra EBV, at det kun var røyking som viste konsekvente bevis for at det forelå en assosiasjon med MS (16).

## **3.4 Diagnosen.**

### **3.4.1 Diagnostiske kriterier.**

MS-diagnosen kan ved noen tilfeller være enkel å sette, men vil ofte være utfordrende da det kan være vanskelig å karakterisere symptomer for pasientene samtidig som den kan være vanskelig å tolke for klinikerne. Den kliniske diagnosen multipel sklerose har tradisjonelt sett vært satt på grunnlag av sykehistorie og fysisk undersøkelse. De fleste pasienter har kliniske manifestasjoner der motorikk, visuell evne, og de autonome systemene er påvirket, men også mange andre tegn og symptom kan forekomme. Diagnosen stilles i dag på grunnlag et sett kriterier (McDonald-kriteriene) som definerer hvordan funn av lesjoner i hjernen ved bruk av magnettomografi (MR) kan utnyttes diagnostisk (17, 18). Sammen med en klinisk undersøkelse, vil MR i de fleste situasjoner kunne bidra til en diagnostisk avklaring, derfor bygger diagnosen som regel på et nært samarbeid mellom en kliniker og en radiolog. Andre parakliniske undersøkelser som kan benyttes er analyse av spinalvæske og visuelt fremkalte

responser (VEP), som begge kan gi viktig informasjon samt ha stor betydning når klinisk presentasjon alene ikke gir sikkert grunnlag for å stille diagnosen. En gjør funn av oligoklonale IgG-bånd hos rundt 90% av pasientene, derfor vil en cerebrospinalvæske(CSV)analyse kunne gi støtte ved diagnosesetting om MR-kriteriene mangler eller når den kliniske presentasjonen er atypisk (4). VEP vil kunne gi tilleggsinformasjon i bestemte situasjoner der det foreligger få eller mindre spesifikke magnettomografisk påviste lesjoner (19). Selv om kliniske og parakliniske parametre peker sterkt i retning av MS, skal det ikke være andre diagnoser eller forklaringer som kan forklare forholdet ved diagnostisering av lidelsen.

### **3.4.2 Differensialdiagnoser.**

Differensialdiagnosene for mulig demyeliniserende sykdom er nokså bred (se tabell 2). Om det foreligger atypiske elementer ved enten sykehistorie, undersøkelse, eller billedtaking, bør det gjøres ytterligere undersøkelser for å ekskludere andre mulige årsaker. Vanlige presentasjoner av et klinisk isolert syndrom (CIS) er optisk nevritt, hjernestamme- eller cerebellart syndrom, og ryggmargssyndrom. Ved tilstedeværelsen av egenskaper som ikke er typiske for de tre ovennevnte presentasjonene, bør differensialdiagnosene for de respektive utelukkes (20).

Tabell 2 (20).

**Differensialdiagnoser ved MS.**

*Differensialdiagnoser ved optisk nevritt:*

- Kortikosteroid-responsive optiske nevropatier (eks: sarkoidose, systemisk lupus erytematosus, autoimmun optisk nevritt med flere)
- Andre inflammatoriske optiske nevritter (eks: postinfeksiøs encefalomyelitt, postvaksinell encefalomyelitt med flere)
- Kompresjonsoptiske nevropatier (primære tumorer som for eksempel meningeomer eller gliomer, metastaser, arterielle aneurismer med flere)
- Infeksiøse optiske nevropatier (syfilis, tuberkulose, viral optisk nevritt med flere)
- Iskemisk optikusnevropati (kjempecelleatritt, diabetisk papillopati med flere)
- Toksisk og ernæringsmessig nevropati (vitamin B12-mangel, metanol-intox med flere)
- Nedarvete optiske nevropatier
- Okulære årsaker

*Differensialdiagnoser ved hjernestamme- eller cerebellart syndrom:*

- Vaskulære prosesser
- Sarkoidose
- Histiocytose
- Behcet syndrom
- Malignitet
- Infeksjoner (Whipples sykdom, tuberkulose og kronisk lymfatisk inflammasjon)
- Arvlig spinocerebellar ataksi
- Paraneoplastiske syndrom

*Ryggmargs syndrom:*

- Vaskulære prosesser
- Vitamin B12- eller kobbermangel
- Strukturelle lesjoner (for eksempel cervikal spondylose)
- Infeksjoner (for eksempel HIV)
- Andre

### 3.5 Behandling.

Det finnes ingen kurativ behandling for MS per i dag, derfor er mål for terapeutisk behandling av pasienter med MS å forkorte varighet og frekvens av akutte eksaserbasjoner, samt symptomlindring (11). Ved tidlig gjenkjennelse og behandling av MS har en mulighet til å forhindre en progrediering av uførhet hos pasienten. Det kan se ut som om antall angrep som forekommer i tidlig fase av sykdommen i stor grad påvirker forløp av sykdommen og nivå av funksjonshemming (14).

Behandlingen av MS kan deles inn i tre kategorier: symptomatisk behandling, behandling av akutte angrep, og sykdomsmodifiserende behandling. Den symptomatiske behandlingen, som går ut på å opprettholde pasientens livskvalitet på best mulig måte, kan være utfordrende da mange av symptomene ved MS ikke responderer på medikamentell behandling. Spastisitet,

tremor, seksuell dysfunksjon, fatigue og blære- og tarmsymptomer er derimot symptom som ofte lar seg behandle. For behandling av akutte angrep som resulterer i nevrologiske symptom og økt funksjonshemming, eller svekket syn, motorisk kraft, eller cerebellar funksjon, anbefaler The American Academy of Neurology en injeksjon av høydose kortikosteroider, der metylprednisolon er det foretrukne medikamentet (10).

Sykdomsmodifiserende behandling forsøker å redusere antall relaps, redusere alvorlighetsgrad og også forsinke progresjon av funksjonshemming og kognitiv svekkelse. Det finnes mange ulike FDA-godkjente medikamenter, men beta-interferoner (for eksempel avonex (biogen idec)) og glatiramer acetat (copaxone (teva)) regnes som førstevalg, og behandling med et av medikamentene bør påbegynnes så fort diagnosen er satt (10). I tillegg til de ovennevnte medikamentene, finnes det også annen medikamentell behandling som nylig er godkjent for behandling av relapsende utgaver av MS. Et av disse medikamentene er fingolimod, et legemiddel som virker ved å redusere inflammasjon i CNS og skade av nervecellene (10). Det finnes også medikamenter som ennå ikke er FDA-godkjente, men som allikevel brukes "off-label" ved behandling av MS-pasienter. Eksempler på slike medikamenter er Azatioprin (Imurel), som virker immunosupprimerende og dermed kan redusere frekvens av relaps ved både RRMS og SPMS. Andre "off-label"-medikamenter er Methotrexate (cytostatika), Cyklofosfamid (cytostatika), Mycophenolatemofetil (immunosupprimerende) med flere. I tillegg eksperimenteres det også med anti-inflammatoriske og immunmodulerende medikamenter og monoklonale antistoff til bruk i behandling av pasienter med MS (9).

## **4.0 Psykose.**

### **4.1 Introduksjon.**

Psykose kan defineres som tilstedeværelsen av vrangforestillinger og hallusinasjoner, og kan være av enten funksjonell (primær) eller organisk opprinnelse, der sistnevnte forekommer sekundært til en annen underliggende medisinsk tilstand (21). Psykose regnes ikke for å være en diagnose i seg selv, men kan heller beskrives som et symptom på mental sykdom som brukes til å beskrive en gruppe tilstander hvor det forekommer alvorlige symptom, som for eksempel hallusinasjoner, ledsaget av en manglende evne til å skille mellom subjektiv opplevelse og virkelighet (22). Psykosen kan karakteriseres som en klinisk tilstand uten adekvat innsikt, og skiller seg dermed kraftig fra normal atferd (23). Psykose regnes som en

relativt vanlig tilstand ved nevrodegenerative lidelser, og inkluderer symptomer som hallusinasjoner, vrangforestillinger (inkludert paranoia), aggressiv atferd, apati, rådvillhet, forvirring og andre psykotiske fenomen (24). De vanligste symptomene som ses ved psykose er hallusinasjoner (som regel visuelle), misidentifikasjon og vrangforestillinger (25). En kan utvikle psykose ved alle aldre, fra barndom til sen alderdom (22).

#### **4.2 Klassifikasjon.**

Det finnes ingen internasjonal klassifikasjon av sykdom (ICD-10) for ”psykose”. De viktigste kategoriene er schizofreni, schizotyp- og vrangforestillingslidelser, og disse inkluderer schizofreni, schizotypal lidelse, persisterende vrangforestillingslidelse og en større gruppe med akutte og forbigående psykotiske lidelser. Andre viktige kategorier er mani med psykotiske symptom, bipolar affektiv lidelse og alvorlig depresjon med psykotiske symptom. I den diagnostiske og statistiske manualen for mentale lidelser (DSM-IV) er psykose primært beskrevet i kapitlet med schizofreni og andre psykotiske lidelser (kapitlet inkluderer blant annet schizofreniform lidelse, schizoaffektiv lidelse, vrangforestillingslidelse, kortvarig psykotisk lidelse, substansindusert psykotisk lidelse, og psykotisk lidelse av annen medisinsk årsak). Narkotikamisbruk vil også kunne forårsake kortvarige psykotiske symptomer (22). Psykose kan kategoriseres som primær eller sekundær. Sekundære psykoser kan forårsakes av en rekke tilstander herunder hjerneslag, hjerneskade, encefalitt, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, temporallappsepilepsi, hjernetumorer, samt multippel sklerose, mens primære psykoser inkluderer schizofreni og stemningslidelser som mani, bipolar lidelse og barselpsykose. Atypisk psykose er et begrep som kan brukes for å beskrive psykose med utradisjonelle egenskaper, og inkluderer de primære psykotiske lidelsene (22).

#### **4.3 Forekomst.**

Det foreligger mer forskning på schizofreni og primære psykoser enn det gjør av andre typer psykoser. I en studie der en målte årlig insidens over en 8 års periode, fant en 194 tilfeller med psykotisk sykdom bedømt ved DSM-IV, og derav en årlig insidens på 31.6 per 100.000 innbyggere (26). Da et nasjonalt representativt prøveutvalg på 8028 personer som var tredve år eller eldre ble screenet for psykotisk- og bipolar lidelse type 1, fant en at livstidsprevalens for schizofreni 0.87%, og at den var 0.07% for schizofreniform lidelse, 0.32% for schizoaffektive lidelser, 0.18% for vrangforestillings-lidelser, 0.24% for bipolar type I lidelse, 0.35% for alvorlig depresjon med psykotiske symptom, 0.42% for substansindusert

psykotiske lidelser og 0.21% for psykotiske lidelser grunnet en medisinsk tilstand. Livstidsprevalens for alle psykotiske lidelser overstiger 3% (27).

#### **4.4 Risikofaktorer.**

Risikofaktorer ved psykose kan være obstetriske komplikasjoner, infeksjon, misbruk av cannabis, immigrasjon med flere. Se avsnitt om patofysiologi ved psykose.

#### **4.5 Klinisk presentasjon.**

Tidlige symptom på psykose inkluderer ofte nedstemthet, redusert pedagogisk eller yrkesmessig funksjon, endret søvnmønster, perseptuelle forandringer, mistenksomhet og mistillit, mens symptomer på etablert psykose som tidligere nevnt, kan være hallusinasjoner, vrangforestillinger om forfølgelse og en forstyrret tankegang (28). Pasientens opptreden, ved at pasienten for eksempel kan se uflidd ut, kan reflektere den dominerende mentale tilstanden. En psykotisk pasient kan også vise tegn til uro og være fiendtlig, samt ha en uorganisert tale som er vanskelig å følge. I tillegg til det ovennevnte kan humøret være depressivt eller opprømt, og endre seg raskt (21).

Førstegangs psykose (FEP) er et begrep som refererer til pasientens første opplevelse av psykose. Dato for FEP er som regel ikke sammenfallende med debut av tilstanden, da psykosen ofte utvikles gradvis samt at pasienten kan ha hatt en eller flere episoder med psykose over flere år uten å ha vært i kontakt med helsevesenet (22). De fleste pasienter venter opptil 12-24 måneder med å oppsøke legehjelp etter sin førstegangs psykose (29). Den første episoden med psykotisk sykdom forekommer som regel i slutten av tenårene eller i ung voksen alder, men over 40% har sin debut mellom 15 og 18 år (28). Varighet av førstegangs psykose kan variere mellom uker og år. Individ som opplever psykose har en tendens til å ha en dårligere livskvalitet, og livskvaliteten ser ut til å være dårligere jo lengre psykosen har vært ubehandlet (22). En undersøkelse gjort av 95 australske pasienter mellom 13-25 år med FEP fant at diagnosen schizofreni, bipolar lidelse, substansindusert psykose og schizofreniform lidelse var av de vanligste, mens en ved en annen studie gjennomført i England der en undersøkte pasienter i aldersgruppen 25-74 år med psykose, fant at schizofreni, bipolar lidelse, og både schizofreni og bipolar lidelse var de hyppigste (30).

#### 4.6 Diagnosen.

Diagnostisering av FEP kan være vanskelig, da den kan presentere seg på en rekke forskjellige måter, i tillegg til at mange mindre helseforetak kun ser et par tilfeller av psykoseutvikling hvert år og derav har liten erfaring med psykotisk sykdom. Klinikeren bør mistenke psykoseutvikling hvis en pasient presenterer et sykdomsbilde med signifikante funksjonelle endringer i funksjon, oppførsel eller personlighet, spesielt hvis andre risikofaktorer som familiær historie og tidligere psykiske lidelser er tilstede. Ved en undersøkelse av 764 pasienter som ble ansett å ha en høy klinisk risiko for å utvikle psykose (CHR), fant forfatterne at uvanlig tankeinnhold/vrangforestillinger, perseptuelle abnormaliteter og mistenksomhet, skilte de som utviklet psykose fra de andre pasientene som ble undersøkt (31). Klinikeren bør derfor være spesielt observant for tilstedeværelsen av disse symptomene. Ved utredning av mulige årsaker til FEP, bør det foretas en grundig anamnese samt at det bør innhentes komparentopplysninger fra nære venner og familie. Ved anamneseopptak bør klinikeren blant annet forhøre seg om sosial funksjon, atferdssymptom, debut av negative og positive symptom, samt behandling og innleggelse ved andre sykehus (29). Det bør også utføres en standard fysisk, mental og nevrologisk undersøkelse, der en ser etter motoriske, sensoriske eller kognitive mangler. Det kan også være aktuelt å foreta blodprøver, urinanalyse og en toksikologiscreening, samt en elektroencefalografi (EEG). 10-15% av pasientene har psykose som er av organisk opprinnelse. Avhengig av hvilke diagnoser en mistenker, vil en utføre ytterligere bekreftende tester som for eksempel MR eller CT, men det anbefales ikke å benytte MR rutinemessig for screening av psykotiske pasienter (32). Om en står uten funn ved de ovennevnte tiltak kan en mistenke at psykosen har en primær årsak. De vanligste årsakene til psykose varierer med alder og kjønn. Yngre diagnostiseres oftere med primær psykose mens eldre oftere diagnostiseres med sekundær (22).

#### 4.7 Etiologiske årsaker til utvikling av psykose.

Psykotiske symptom kan vise seg ved en rekke ulike organiske og ikke-organiske tilstander (se tabell 3), og er derfor et diagnostisk uspesifikt symptom. De ulike sykdommene som er assosiert med psykotiske symptom deles gjerne inn i primære (for eksempel schizofreni) og sekundære (for eksempel Cushings sykdom, systemisk lupus erytematosus (SLE) eller infeksjoner) lidelser (25). Kliniske trekk ved psykose er ikke patognomonisk for bestemte diagnoser, men kan gi bevis som kan gi en antydning om årsaken primært er psykiatrisk eller medisinsk. Fravær av familiær alvorlig psykisk lidelse, akutt sykdomsdebut, debutalder etter midten av 30-årene, og psykose hos en pasient som mottar behandling ved akutt, medisinsk



eller intensivavdeling, vil forsterke en eventuell mistanke om at de psykotiske symptomene har kommet sekundært til en lidelse som ikke er psykiatrisk (29).

Tabell 3 (29).

**Etiologiske årsaker til psykoseutvikling.**

*Nevrologiske:*

- Hodetraume
- Infeksjoner
- Hjerneturor
- Krampeanf
- Multipel sklerose
- Metakromatisk leukodystrofi
- Huntingstons sykdom
- Wilsons sykdom

*Generelle, medisinske:*

- Endokrinopater (thyroide, gonadale, pankreatiske)
- Autoimmune lidelser (for eksempel systemisk lupus erytematosus)
- Vitaminmangel (B<sub>12</sub>)
- Hepatiske- eller erytropoietiske metabolismelidelser
- Bivirkninger av foreskrevne medikamenter (for eksempel steroider, levodopa, antikolinergika og H<sub>2</sub>-blokkere)

*Psykiatriske lidelser:*

- Affektiv sykdom
- Misbruk av psykoseinduserende stoffer (hallusinogener, kokain, cannabis og alkohol)
- Kortfattede psykoser (ekstremt flyktige psykotiske episoder, kan blant annet forekomme hos individ med borderline-lidelser)

#### **4.8 Prognose.**

Da psykose er et begrep som refererer til en gruppe lidelser eller tilstander, varierer prognosen avhengig av den primære lidelsen. Alle psykotiske symptomer reduserer forventet levetid. Prognosen kan variere med debutalder, der eldre over 40 år ser ut til å ha et bedre utfall sammenlignet med de under 40 år (33).

#### **4.9 Behandling.**

Tidlig diagnostisering og behandling av førstegangpsykose er viktig da det foreligger bevis for at ubehandlede psykotiske symptomer kan predikere kliniske og funksjonelle utfall blant pasienter med FEP. En har funnet at varighet av ubehandlet psykose er assosiert med en redusert sannsynlighet for symptomatisk remisjon, et lavere nivå av generell og sosial fungering samt en dårligere livskvalitet, men mekanismene bak denne relasjonen er foreløpig

ikke kjent (34). Type behandling som velges for akutte og forbigående psykoser avhenger av psykosens årsak, og bør være en individuelt tilpasset kombinasjon av både psykologisk- og farmakologisk behandling. Klinikeren bør vurdere hver enkelt pasient individuelt for å finne frem til det medikamentet som har minst sannsynlighet for å være skadelig. Lavdose annengenerasjons antipsykotika er foreslått som førstelinjebehandling av FEP (28). De fleste pasienter med FEP vil respondere på antipsykotisk behandling innen 2 år, og over halvparten vil få remisjon av psykotiske symptomer innen de første 3 månedene etter behandlingen er startet (28). Psykologisk behandling innebærer blant annet familieterapi og kognitiv atferdsterapi, der sistnevnte har vist seg å være spesielt effektivt ved psykose. Varighet av ubehandlet psykose påvirker respons på behandling (22).

## **5.0 Klinisk presentasjon ved MS.**

### **5.1 Somatiske symptom.**

#### **5.1.1 Klinisk manifestasjon og forløp.**

Symptomene ved MS og deres alvorlighetsgrad varierer sterkt fra pasient til pasient.

Vanlige symptom ved sykdommen er fatigue, depresjon, unilateral visuell sløring/synstap, diplopi, sensoriske symptom i ekstremiteter, inkoordinasjon, spastisitet, svakhet, ataksi og eliminasjonsdysfunksjon (for eksempel urgency- eller blære- og/eller tarminkontinens) (3). Dysfunksjonell blære forekommer hos mer enn 90% av MS-pasientene, og resulterer i ukentlige episoder med inkontinens hos mange av pasientene (9).

Den initiale presentasjonen av MS (CIS) involverer som regel nervus opticus (optisk nevritt), hjernestammen (for eksempel internukleær oftalmoplegi) eller ryggmargen (for eksempel partiell transvers myelitt) (35). Mange av pasientene opplever endringer som omhandler emosjonell disposisjon, emosjonelt uttrykk og kontroll, samt følelsen av fysisk velvære (35). Affeksjon av sensoriske og motoriske baner i sentralnervesystemet kan gi paroksysmale nevrologiske symptomer. De sensoriske banene i sentralnervesystemet er ofte affisert ved MS, og kan resultere i et bredt spekter av sensoriske symptomer som trigeminus- og glossofaryngeal nevralgi, eller regionale parestesier, brennende eller kriblende sensasjoner, og svie. Motoriske symptomer omfatter episodisk dystoni i varierende grad: dysartri, ataksi og hemifasiale spasmer (14). MS kan redusere pasientens livskvalitet ved at pasienten utvikler fatigue, smerte og seksuell dysfunksjon. Fatigue er tilstede hos nesten 75% av pasientene med

MS (2), og er en av de faktorene som er sterkest relatert til funksjonshemning (36). Fatigue kan manifestere seg som både fysisk og mental smerte, og kan beskrives som en ”en subjektiv mangel på fysisk og/eller mental energi som interfererer med normal og ønsket aktivitet” (6).

MS er også kjent for å ha en variabel effekt på pasientens kognitive funksjon, da det er rapportert endringer ved mental prosesseringshastighet, eksekutive funksjoner, oppmerksomhet, læringsevne, hukommelse og perseptuelle evner hos MS-pasientene (6). Prevalens av kognitiv dysfunksjon er anslått å ligge mellom 40-65% (2). Kognitiv svekkelse kan ses uavhengig av sykdommens varighet, og er bare svakt forbundet med pasientens fysiske handikap. MS-pasientenes kognitive funksjon kan påvirke sykdomsforløpet da progressiv MS som regel fører til en større kognitiv svekkelse enn det RRMS gjør. Det er også foreslått at fatigue kan påvirke pasientens ytelse på tross av at en ikke har funnet en assosiasjon mellom fatigue og kognitiv reduksjon (37)

Omtrent 80% av pasientene vil først rammes av en akutt episode av MS (CIS) forårsaket av skade et sted i hjernen. Et CIS er et enkelt anfall som er forenlig med MS, som for eksempel optisk nevritt, transvers myelitt, et hjernestammesyndrom, eller symptomer relatert til supratentoriale lesjoner. Etter hvert vil CIS etterfølges av en serie subakutte kliniske hendelser som så vil avta spontant (RRMS). Pasientene vil som regel kunne komme seg helt etter hver episode slik at den nevrologiske funksjonen blir tilnærmet normal, men 65% av pasientene vil etter hvert rammes av en irreversibel progresjon av klinisk funksjonshemning. Pasienten er da gått over i en sekundær progressiv fase av lidelsen (SPMS). Nærmere 20% vil ha et progressivt sykdomsbilde som starter fra lidelsens debut, karakterisert av klinisk progresjon fra starten av sykdommen uten relaps og remisjon. Det kliniske sykdomsbildet ved MS vil utvikle seg over flere tiår. Gjennomsnittlig levetid etter diagnosetidspunkt er rundt 30 år, det vil si at MS-pasientene har en redusert levetid på mellom 5 til 10 år (4, 38). De kliniske trekkene ved de ulike subclassene skiller seg fra hverandre. Ved 25% av tilfellene vil pasienter med RRMS utvikle optisk nevritt, rammes av hjernestammeaffeksjon (ca. 45%) og delvis utvikle sensoriske ryggmargssyndrom (for eksempel dysfunksjonell sfinkter). PPMS vil i kontrast til dette, vanligvis presentere seg som et spinalt syndrom (39). Studier viser at raten av utførte selvmord er høyere blant MS-pasienter sammenlignet med generell befolkning (40), og at selvmord er en viktig årsak til MS-pasientenes mortalitetsrate (41).

## 5.2 Nevropsykiatriske manifestasjoner.

Det er godt kjent at individ med MS har en økt sårbarhet for å utvikle ulike psykiatriske lidelser, og her følger en oppsummering av flere av de vanligste nevropsykiatriske lidelsene. Det er rapportert at så mange som to tredjedeler av individene med MS utvikler atferdsmessige endringer assosiert med diagnosen og progresjon av sykdommen (6). Multippel sklerose har vært assosiert med en økt risiko for å utvikle både schizofreni, ikke-affektiv sykdom og bipolar lidelse, og en familiehistorie med MS er assosiert med både schizofreni og ikke-affektiv psykose (42). Psykiatrisk komorbiditet er assosiert med redusert livskvalitet, mer fatigue, og redusert adheranse til medikamentell behandling av MS (43). Spekteret av de ulike atferdsmessige lidelser som forekommer ved MS er bredt, og noen av syndromene presenterer seg med et annerledes klinisk bilde, og også i en hyppigere grad, sammenlignet med normalpopulasjonen. De tre vanligste emosjonelle forstyrrelsene som ses hos pasienter med MS er depresjon, patologisk latter (PBA) og eufori (6).

Det er gjort mange studier som tar for seg prevalens av de ulike lidelsene, men flere av studiene har potensielle seleksjonsbias da de er basert på sykehusinnleggelses, og ikke på den generelle befolkning (43). Minden et al. benyttet begrepet stemningslidelser for å betegne både forstyrrelser av humør (en indre følelsesmessig tilstand) og et forstyrret affekt (et uttrykk for ”utvendige” følelser) (44). Eksempler på forstyrrelser ved affektet kan være eufori eller apati, mens eksempler på stemningslidelser kan være nedstemthet og angst. Forstyrrelser i humør og affekt kan eksistere side om side ved multippel sklerose. Cottrell & Wilson var blant de første som beskrev psykiatriske symptom hos pasientene med MS etter å ha intervjuet 100 MS-pasienter. De to fant blant annet at de fleste av pasientene hadde endringer ved emosjonell disposisjon, emosjonelt uttrykk og kontroll, samt følelsen av fysisk velvære, og at affektiv symptomatologi i mange tilfeller kom før somatiske symptomer (35). I 1989 fant Ron & Logsdail at nær halvparten av MS-pasientene de undersøkte led av psykiatrisk morbiditet. Forfatterne studerte en gruppe på 116 pasienter med MS, sammenlignet dem med en gruppe på 48 pasienter med fysisk funksjonshemming, og fant at gruppen med MS hadde en score som var signifikant høyere når det gjaldt forekomst av blant annet fatigue, depresjon og depressive tanker, angst, eufori og redusert intellekt (36). Ved en annen studie av 44 MS-pasienter ti år senere fant Diaz-Olavarrieta et al. at 95% av pasientene hadde nevropsykiatriske symptom mens det i kontrollgruppen var 16% som hadde symptomer. De hyppigste nevropsykiatriske symptomene var depressive symptomer, agitasjon og angst. Symptomer som kun ble observert hos et mindre antall pasienter i studien var apati, eufori,

irritabilitet, disinhibisjon, meningsløs atferd, hallusinasjoner og vrangforestillinger.

Forfatterne hevdet de nevropsykiatriske symptomene ved MS så ut til å være uavhengig av hvor i sykdomsforløpet pasienten befant seg, og også av i hvilken grad pasienten var rammet av sykdommen (45). Rabins et al. fant i sin studie i 1986 at pasientene med MS generelt var mer symptomtrykket, led av en høyere somatisk påkjenning og angst, samt at de fungerte dårligere sosialt sett sammenlignet med gruppen som hadde en stabil ryggmargsskade.

Studien bekreftet dermed at mange pasienter med MS lider av en kronisk emosjonell forstyrrelse. Forfatterne fant også at emosjonell ustabilitet ikke var relatert til kjønn, alder eller nevrologisk funksjonshemming (46). Psykososiale risikofaktorer kan også spille en rolle ved psykiatrisk komorbiditet ved MS, og noen av disse faktorene kan assosieres med MS (43).

Jongen et al. hevdet i sin artikkel som ble gitt ut i 2006, at det ikke var urealistisk å hevde at over 1% av MS-pasientenes debuterer med psykiatriske symptom med sin MS (7)

Ron & Logsdail er to av flere forfattere som har sett nærmere på debut av psykiatriske symptom i forhold til debut av de nevrologiske. I studien som også er nevnt tidligere i oppgaven, fant de to forfatterne at det ikke var statistisk signifikant flere tilfeller hvor psykiatriske symptom kom før de nevrologiske i gruppen med MS sammenlignet med kontrollene, og at de psykiatriske symptomene i de fleste tilfeller oppstod flere år etter de nevrologiske (36). Også Dalos et al. hevdet at de emosjonelle lidelsene en så ved MS forekom etter debut av nevrologiske, og hyppigst etter en ekserbasjon (46). MS kan feildiagnostiseres som en psykiatrisk lidelse hvis de psykiatriske symptomene viser seg før de nevrologiske, eller de psykopatologiske symptomene kan dekke over de nevrologiske, og dette representerer både diagnostiske og terapeutiske utfordringer. De nevropsykiatriske symptomene vil kunne ha en sterk påvirkning på pasientens livskvalitet, og bør derfor forsøkes utredes ved gode kliniske intervju (47). En kan benytte ulike nevropsykiatriske screeningverktøy for lettere å skille ut pasientene som kan ha nytte av videre evaluering og behandling. Et eksempel på et slikt verktøy for screening er General Health Questionnaire (GHQ), som kan benyttes for screening av emosjonelle forstyrrelser. Emosjonelle lidelser kan diagnostiseres ved hjelp av kriterier som fastsettes ved å se nærmere på antall og type symptomer, dets varighet, intensitet og påvirkning av funksjon (44). Kombinasjonen av MS og psykiatriske symptom presenterer et mer alvorlig forløp av MS sammenlignet med sykdomsforløpet til pasientene uten psykiatriske symptom (48), derfor bør en sette i gang behandling så raskt som mulig. Behandlingen integrerer symptomatisk terapi, og består av farmakologiske og ikke-farmakologiske teknikker som bør individualiseres (49). Antiinflammatoriske medikamenter kan være spesielt indiserte ved akutt psykiatrisk sykdom hos MS-pasienter (50). På tross av

manglende studier vedrørende farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling av blant annet depresjon og angst på denne pasientgruppen, benytter en de samme terapeutiske metodene for å behandle de emosjonelle lidelsene hos MS-pasientene (44). De ulike atferdsmessige syndromene som er forbundet med MS kan deles inn i to kategorier: de som angår humør, affekt og atferd, og de som påvirker kognisjon. Den første kategorien omfatter seks syndrom: alvorlig depresjon, bipolar affektiv lidelse, eufori, pseudobulbar affekt, personlighetsendringer og psykose (40). Under følger en grundigere beskrivelse av de seks syndromene.

### **5.2.1 Depresjon.**

Depresjon skiller seg klart ut som det nevropsykiatriske symptomet ved MS det har vært lagt mest fokus på. Cottrell og Wilson fant at 10% av pasientene led av depresjon eller var dysforiske, og hevdet med dette at de affektive symptomene var karakteristiske for sykdommen (35). Siden den gang er det gjort flere studier som har angitt prevalens av depresjon. Mange av disse studiene har rapportert en livstidsprevalens av alvorlig depresjon hos MS-pasienter på hele 50% (40). Et oppsummeringsestimert av 15 populasjonsbaserte studier utgitt i 2015 viste prevalens seg å være 23.7% (43). MS-pasientene som rammes av depresjon har symptomer som skiller seg noe fra de en ser hos den generelle befolkning. De vanligste symptomene ved depresjon hos individ med MS er irritabilitet, frustrasjon og motløshet, og kliniske symptom som for eksempel angst og sinne, heller enn for eksempel lav selvfølelse og skyldfølelse som ses hos deprimerte uten MS (2, 35). Noen av symptomene som beskriver depresjon overlapper med kardinalsymptomene ved MS, eksempelvis fatigue, som er svært utbredt hos MS-pasienter, og redusert konsentrasjonsevne og søvn- og appetittforstyrrelser. Overlapping av symptomer kan være en potensiell konfunderende faktor ved diagnosestilling. I den forbindelse kan ulike graderingsskalaer benyttes for å vurdere en eventuell depresjon hos pasienten, der et eksempel er Beck Depression Inventory-Fast Screen (BDI-FastScreen) (40). Det er viktig å påvise eventuell depresjon da humør og stemningsleie er signifikante faktorer for livskvalitet hos MS-pasientene (51). Depresjon er nært beslektet med suicidale tanker og oppførsel, og det er rapportert en selvmordsrate på hele 7.5 ganger høyere ved depresjon ved MS sammenlignet med normal populasjon. Etiologisk årsak til depresjon ved MS anses å være multifaktoriell, og inkluderer psykososiale-, sosiale- og nevrobiologiske faktorer (2). MS og depresjon er blant annet assosiert med visse typer MR-abnormaliteter sammenlignet med MS-pasienter som ikke er deprimerte (se avsnitt om billediagnostiske funn) (52), og har også vært assosiert med sykdomsaktivitet av MS (2). Depresjonen kan også være av reaktiv natur, som en respons på kronisk sykdom og den

usikkerheten som følger. Forekomst av grunnleggende depressive symptom hos pasient har vist seg å kunne predikere en senere tilstedeværelse av depresjon (2). På tross av at farmakologisk og ikke-farmakologisk terapi er mye brukt for behandling av depresjons- og angstlidelser hos pasienter med MS, finnes det utilstrekkelig bevis som støtter bruk av antidepressiva og individuell- og gruppeterapi (44). Behandlingen bør individualiseres for hver pasient med fokus på kommunikasjon, informasjon, farmakologisk intervensjon og psykoterapi (6). Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og kognitiv atferdsterapi har vist seg å være like effektivt (40), mens trisykliske antidepressiva (TCA), litium og elektrokonvulsiv behandling (ECT) for behandling av emosjonelle lidelser ved MS trenger ytterligere grundige studier (46). Den sterkeste prediktoren for depresjon etter behandling er tilstedeværelsen av depresjon før behandling (52).

### **5.2.2 Bipolar affektiv lidelse (BAD).**

Bipolar affektiv lidelse har vært hevdet å være et av de vanligste psykiatriske symptomene en ser ved MS (53), og prevalens er beskrevet som dobbelt så høy ved MS sammenlignet med normal populasjon (52). I en studie utført i Danmark viste insidens av BAD seg å øke med 70% i løpet av de fem første årene etter diagnostiseringen av en autoimmun lidelse (42). Til tross for at insidens og prevalens av BAD ved MS er rapportert å være høy, finnes det svært få artikler som omhandler de to. BAD kjennetegnes av to eller flere episoder der pasientens stemningsleie og aktivitetsnivå er forstyrret. Forstyrrelsen vil være preget av både maniske perioder med hevet stemningsleie, økt energi og aktivitet, og depressive perioder med redusert energinivå og aktivitet (54). Det er usikkert hva som forårsaker den bipolare affektive lidelsen ved MS. Som annen nevropsykiatrisk sykdom ved MS kan BAD ha en organisk opprinnelse, den kan oppstå sekundært til medikamentell behandling av MS, i tillegg til at den kan være en psykologisk stressor forårsaket av sykdommen MS. En manglende familiær historie samt hyppigere forekomst enn det en skulle forvente støtter antagelsen om en organisk forklaring på lidelsen (2). BAD kan behandles med stemningsstabiliserende medikamenter (for eksempel litiumkarbonat, Valproat) og sedasjon (for eksempel et benzodiazepin) (40). Behandling av maniske symptomer hos denne pasientgruppen kan også kreve anti-inflammatoriske medikamenter (2).

### **5.2.3 Eufori.**

Eufori representerer en personlighetsendring som forekommer ved senere stadier av MS (40), og kan beskrives som en tilstand av velvære til tross for tilstedeværelsen av omfattende fysisk morbiditet. Pasientene kan for eksempel være overbevist om at de vil kunne komme til å gå

igjen og at de vil komme til å finne seg en jobb, til tross for avansert sykdom. Rabin et al. hevdet at eufori rammet i gjennomsnitt 25% av de med MS (2), mens Diaz-Olavarrieta senere rapporterte om eufori hos 13% av de 44 MS-pasientene han undersøkte (sammenlignet med 0% av kontrollene) (45). Eufori er mer prevalent hos de med mer alvorlig nevrologisk sykdom (46), og har vist seg å forekomme ved senere stadier av sykdommen (2). Pasienter med eufori har ofte en høy EDSS-score og har også signifikante kognitive svekkelser. MR-bilder har avslørt at pasientene med eufori har en omfattende andel lesjoner sammenlignet med MS-pasienter uten eufori (36, 40). Tilstanden behandles som regel ikke, da den sjelden gir pasienten plager (40).

#### **5.2.4 Pseudobulbar affekt (PBA).**

Pseudobulbar affekt refererer til en tilstand hvor humør og affekt er koblet fra hverandre, og rammer pasientene med MS i ulik alvorlighetsgrad. Lidelsen kan karakteriseres som patologisk latter, emosjonell inkontinens eller en ufrivillig uttrykkslidelse. Et eksempel på emosjonell inkontinens kan være at pasienten ler uten å føle glede, eller at pasienten viser en blanding av latter og gråt uten at den indre humørtilstanden de er i samsvarer med dette (2, 40). Lidelsen ser ut til å være koblet til langvarig sykdom, og progressiv og alvorlig funksjonshemming (2). Klinikere kan vurdere å bruke "Center for Neurologic Study Emotional Lability Scale" (CNS-LS) for screening av PBA. En kombinasjon av dextrometorfan og quinidin kan vurderes for behandling av lidelsen (2).

#### **5.2.5 Personlighetsendringer.**

Personlighet kan defineres som et distinkt atferdsmønster som karakteriserer et individs evne til å adaptere til ulike situasjoner. Demyeliniseringen og atrofi en kan se ved MS kan svekke funksjonene i hjernen som har med personlighet å gjøre slik at pasienten utvikler en invalidiserende karakter. Lokalisasjon av lesjoner og atrofi vil avgjøre type personlighetsendring pasienten utvikler, pasienten kan for eksempel komme til å utvikle en sosialt upassende oppførsel om orbitofrontale-subkortikale områder rammes (44). Atferdsforstyrrelser kan ses hos MS-pasienter med mer omfattende lesjoner i hjernen. Eksempler på atferdsmessige endringer kan være konfabulering, patologisk økt libido og alkohol- og rusmisbruk (40). Ved en studie gjennomført i Israel viste prevalens av personlighetsforstyrrelser ved MS seg å være 2.6% (49).

#### **5.2.6 Psykose.**

Det finnes en rekke artikler som beskriver MS og forekomst av generelle nevropsykiatriske symptom, men få som omhandler MS og psykose. Dette kan belyses ved at en med et enkelt



søk på Pubmed med søkeordene "multiple sclerosis" og "psychosis" identifiserte totalt 222 reviews og kasuistikker. Flere forskere har publisert kasuistikker av pasienter med en psykotisk som senere har blitt diagnostisert med MS (43).

#### *5.2.6.1 Forekomst.*

Forekomsten av psykotisk sykdom ved MS er blitt beskrevet av flere forfattere, og noen av studiene som er foretatt har rapportert en økt forekomst av psykose hos MS-pasientene sammenlignet med den generell befolkning (55). Harel et. al. studerte 651 pasienter, og fant at prevalensen av pasienter med et dysregulert affekt var 6.5%. 66% av pasientene hadde komorbid psykopatologi, og 28.6% hadde vært psykotiske (36, 45, 56-59). Schiffer & Babigian identifiserte alle innlagte pasienter som hadde fått diagnostisert MS i perioden 1965 til 1978 ved et sykehus i Amerika, og fant totalt 4.6% av de 368 pasienter med MS hadde hatt psykose (59). Brinar & Zadro studerte 250 pasienter med MS, der 6 pasienter hadde hatt alvorlige psykotiske episoder. (2.4%) (60). Pine et al. tok for seg 2720 innleggelser ved tre ulike psykiatriske avdelinger i en retrospektiv studie, og identifiserte en forekomst av MS som var tre ganger høyere enn forventet. De sammenlignet så psykiatriske diagnoser hos MS-pasientene med de andre psykiatriske innlagte pasientene, og fant at pasientene med MS hadde en signifikant større sannsynlighet for å utvikle episoder med mani og affektiv psykose sammenlignet med de andre innlagte pasientene, da de hadde en forekomststrate som var flere ganger over raten en fant i den generelle populasjonen (61). I motsetning til de ovennevnte studiene, har noen forfattere hevdet at en sjeldent så psykose ved MS, og at prevalensen var lik den en så i normalpopulasjonen (58), mens Joffe et al. ikke fant noen tilfeller av psykose blant de 100 MS-pasientene han undersøkte (62, 63). Se tabell 4 for oversikt over studier som har rapportert frekvens av psykosetiske trekk i store utvalg av MS-pasienter. I en oppsummeringsartikkel publisert i 2015, gjennomgikk Marrie et al. all litteratur som tok for seg insidens og prevalens av spesifikke komorbide psykiatriske lidelser ved MS som var publisert frem til november 2013. Forfatterne fant ingen artikler som opplyste om insidens av psykose ved MS, men hele 10 artikler som rapporterte prevalens, der 4 av de 10 var begrenset til schizofreni, og en omhandlet korte psykotiske lidelser. Prevalens av psykose ved MS varierte mellom 0.41% til 7.46%, mens prevalens av schizofreni varierte mellom 0% og 7.4%. Forfatterne konkluderte med at det måtte gjøres videre studier vedrørende insidens og prevalens av MS, da funnene det hadde gjort var inkonsistente (64).

Tabell 4 (43).

Forfattere:	Studien er utført i:	Antall pasienter med MS	% av MS-pasienter med psykotiske trekk	Psykotiske trekk/diagnoser:	Billedmessige funn:
Brinar / Zadro (2007) <sup>(48)</sup>	Kroatsia	250	2.4%	Hallusinasjoner, paranoide symptomer.	Lesjoner i venstre temporallapp.
Harel et al. (2007) <sup>(61)</sup>	Israel	651	2.61%	Dysregulering av affekt uten innsikt.	
Patten et al. (2005)	Canada	10367	2.0-4.0%	Ikke-organiske psykotiske lidelser (schizofreni spektrum- og vrangforestillingslidelser), organiske psykoser.	
Diaz-Olavarrieta et al. (1999)	Mexico	44	17%	Hallusinasjoner (10%), vrangforestillinger (7%).	Moderat til alvorlige frontotemporale abnormaliteter.
Ron & Logsdail (1989)	Storbritannia	110	6.3%	Vrangforestillingslidelser, atypisk psykose.	Temporallappspatologi.
Joffe et al. (1987)	Canada	100	0.0%		
Schiffer & Babigian (1984) <sup>(59)</sup>	USA	368	4.6%	Psykose.	
Surrige (1969)	Storbritannia	108	0.9%	Schizofreniform psykose og manisk-depressive humørsvingninger.	

Tabellen viser en oversikt over studier som har rapportert frekvens av psykosetiske trekk i store utvalg av MS-pasienter, inkludert prosentandel av utvalget som ble studert, de psykotiske symptomene som ble observert, og også billedmessige funn som var tilgjengelige.

#### 5.2.6.2 Klinisk presentasjon.

Ved gjennomgang av en rekke kasuistikker av MS-pasienter konstaterte Kosmidis et al. at symptomene som kan ses ved psykose og MS er hallusinasjoner og vrangforestillinger, irritabilitet/agitasjon, søvnforstyrrelser og grandiositet, desorientering, redusert stemningsleie, tankekjør, depresjon, redusert egenomsorg, talepress med flere (60), og at de vanligste symptomene var manglende innsikt, paranoide vrangforestillinger og irritabilitet/agitasjon (48). De psykiatriske symptomene som var mest uttalte ved ekserbasjon av MS var eufori, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser (65). Den kliniske manifestasjonen av MS og psykose kan deles i to, da korte psykotiske episoder, hovedsakelig bestående av vrangforestillinger eller hallusinasjoner, kan forekomme som en manifestasjon av MS før eller etter endelig diagnostisering, så vel som at den kan forekomme som et relaps etter en remisjon av MS (36). Flere forfattere har publisert kasuistikker der første symptom på MS har

presentert seg som en psykose, men der pasienten senere har blitt diagnostisert med MS (55). Stenager & Jensen benyttet et dansk register for å undersøke hvor mange av totalt 366 pasientene med diagnostisert eller sannsynlig MS, som hadde vært innlagt på psykiatrisk sykehus. Forfatterne forsøkte også å finne en korrelasjon mellom første symptom på MS og psykiatrisk innleggelse, samt om det forelå en sammenheng mellom første symptom på MS og psykiatrisk diagnose ved første psykiatriske innleggelse. Det viste seg at 42 av de 366 pasientene (11.5%) hadde vært innlagt ved psykiatrisk avdeling, og at 81% av disse pasientene hadde hatt symptomer på MS i nærmere 7 år før den innleggelsen. 81% av pasientenes første psykiatriske innleggelse forekom samtidig som eller i etterkant av første symptom på MS. Forfatterne rapporterte at første symptom på MS og første psykiatriske innleggelse korrelerte signifikant ved psykose (8, 55, 66-68). Pine et al. sammenlignet pasienter som var innlagt psykiatrisk avdeling og som var diagnostisert med MS, med de andre psykiatrisk innlagte pasientene, og fant at det var mer sannsynlig at pasientene med MS hadde en sykehistorie med mani eller affektiv psykose (69). Pasienter med psykotiske symptomer ser ut til å være eldre når de fikk MS-diagnosen, sammenlignet med pasienter uten psykotiske symptom (58). Feinstein et al. fant at gjennomsnittsalderen for debut av psykose ved MS var 37 år, og at debut av psykotiske symptom gjennomsnittlig forekom 8.5 år etter at MS-diagnosen forelå (65). Feinstein et al. fant at over seks av de ti pasientene de undersøkte i sin retrospektive studie kun hadde en enkelt episode med psykose, og at dens mediane varighet var 5 uker (1-72 uker). To av de seks pasientene med en psykotisk episode hadde en positiv psykiatrisk historie før utvikling av nevrologiske symptom (65). I en retrospektiv studie der en vurderte 682 MS-pasienters medisinske journaler over mange år for å finne ut av hvilke psykiatriske symptomer som forelå ved debut av MS, hadde 5 (32%) av 16 pasienter som debuterte med psykiatriske forstyrrelser, hatt psykotiske symptomer. Forekomsten av affektive og psykotiske forstyrrelser hos MS-pasientene viste seg ikke å være assosiert med sykdomsforløp og alvorlighetsgrad av fysisk funksjonshemming. Ved sammenligning av pasientene med MS-diagnose og depresjon med de med MS-diagnose og psykose, fant en ingen signifikante forskjeller ved verken EDSS-score ved siste oppfølging eller ved forløp av MS-sykdommen. Forfatterne fant også at psykiatriske forstyrrelser i tidlig fase av sykdommen kunne peke mot en tilstedeværelse av psykiatrisk sykdom i de påfølgende årene hos en betydelig andel av pasientene (65). Psykose ved MS skiller seg fra schizofreni på flere områder. Pasientene med MS har blant annet en senere debut av psykose (36 år), sammenlignet med schizofrenipasientene (28 år), i tillegg til at psykosen ved MS er raskere å behandle samt ha en bedre respons på behandling sammenlignet med psykose hos

schizofrenipasientene. Det er i tillegg registrert færre tilbakefall ved psykose ved MS sammenlignet med pasientene som utviklet psykose uten å ha MS, og pasientene har også vist seg å ha en bedre prognose (70). Psykosens presentasjon påvirkes av flere predisponerende faktorer som blant annet genetikk, tidligere livserfaring, lesjonens lokasjon og omfang i hjernen, alder ved debut og grad av funksjonelle forstyrrelser, og dette forklarer hvorfor presentasjonen er så ulik fra en pasient til en annen (65).

#### *5.2.6.3 Diagnostisering.*

Differensiering av en pågående psykotisk sykdom hos en pasient med sannsynlig eller klar MS som får en akutt psykotisk episode som et mulig resultat av den demyeliniserende sykdommen er vanskelig. På tross av at en ofte kan finne nevrologiske abnormaliteter hos pasienter med førstegangs psykose, ses allikevel FEP som diagnostisk uspesifikk og vanskelig å lokalisere nevrologisk. Nevrologiske tegn som oppdages ved utredning av psykose bør tas tak i, og utredes nærmere (56). Ved utredning av en pasient med FEP og mulig MS-diagnose, bør en utelukke tidligere psykiatrisk sykehistorie, påvise aktiv sykdom ved billedtaking og eventuelt bekrefte demyeliniserende sykdom ved tilgjengelige laboratoriemetoder (71). Det er rapportert en rekke psykiatriske symptom i de ulike kasuistikkene som omhandler MS og psykose, og dette gjør også at differensialdiagnosene er mange (se tabell 5). Kun akutt psykotisk reaksjon på ACTH og psykose sekundært til MS indiserer psykose som en direkte konsekvens av MS eller behandlingen av den (55).

Tabell 5 (48).

**Differensialdiagnoser.**

*Differensialdiagnoser til Psykose ved MS.*

- Konversjonslidelse
- Capgras syndrom
- Bipolar lidelse med psykose
- Bipolar lidelse med hypomanisk episode
- Akutt manisk episode med psykiatrisk depresjon
- Katatoni
- Psykotisk depresjon
- Cotards syndrom
- Kort reaktiv psykose
- Atypisk psykose
- Akutt paranoid lidelse
- Organisk vrangforestillings lidelse
- Paranoid lidelse
- Manisk depressiv psykose
- Endoform psykose
- Akutt schizofreni
- Remitterende eksogen psykose
- Remitterende polymorf psykose
- Kronisk depresjon med paranoide episoder
- Akutt manisk psykose
- Encefalitt, særlig om områder som temporallappen, det limbiske system eller hjernestammen er rammet.
- Akutt psykotisk reaksjon på acetylcholin-esterase (ACTH)
- Psykose sekundært til MS

**5.2.6.4 Behandling.**

Psykiatriske tilstander ved MS er en stor årsak til funksjonshemning, derfor kan tidlig gjenkjennelse og forståelse av de ulike lidelsene sikre optimal behandling og bedre langsiktig utfall (48, 67). Det finnes få behandlingsstudier som tar for seg behandling av akutte, forbigående psykoser ved MS, og dataene som faktisk foreligger er ofte korte og motstridende.

Kortikosteroidbehandling av MS-pasienter vil kunne både forverre og forårsake psykotiske symptom, mens annen farmakologisk behandling av MS vil kunne helbrede psykotiske symptom (70). Antipsykotiske medikamenter vil som regel kunne fjerne psykotiske symptom hos pasienter uten koeksisterende MS, men MS-pasienter med psykotiske symptom vil ikke nødvendigvis respondere på samme antipsykotisk behandling. Antipsykotisk behandling av pasienter med MS vil også kunne forverre eksisterende motoriske nevrologiske problemstillinger ved at pasienten for eksempel utvikler tardisiv dyskinesi (43, 48, 72). Det finnes ingen publiserte behandlingsstudier. Psykose ved MS behandles hovedsakelig symptomatisk med antipsykotika, og atypisk antipsykotika foretrekkes fremfor typisk antipsykotika grunnet bedre toleranse. Davids et al. fant at Clozapine var det eneste medikamentet som kun hadde positive omtaler ved bruk til behandling av psykotiske

pasienter med MS, og at dette ikke gjaldt for noen av de andre moderne antipsykotiske medikamentene. Forfatterne unngikk bruk av Risperidon grunnet potensielle fare for ekstrapyramidale symptom (EPS) ved høyere doser, og hevdet at bruk av Quetiapin og Olanzalin gav dårlige resultat. Forfatterene var derimot godt fornøyde ved bruk av det atypiske antipsykotiske legemiddelet Ziprazidon, og hevdet at medikamentet kunne være et godt valg for behandling av psykose assosiert med MS (48). Andre medikamenter som rapporteres å ha en effekt i diverse kasuistikker er blant annet atypiske antipsykotika som Risperidon (73), Olanzapin (72, 74), Ziprasidon (72) og Quetiapin, og beta-interferon (72) og Bupropion (75), mens andre artikler hevder at Quetiapin (76) og Olanzapin (76) ikke gir respons. Benzodiazepiner kan benyttes ved behov for sedasjon (75).

## **6.0 Billeddiagnostiske funn.**

### **6.1 Billeddiagnostiske funn ved MS.**

Lesjonene en ser ved MS rammer spesifikke områder i sentralnervesystemet: periventrikulært, jukstacorticalt, infratentorialt og i ryggmargen. En MR-studie av 114 pasienter diagnostisert med MS viste at 99% av pasientene hadde karakteristiske periventrikulære og diskrete abnormaliteter i hvit substans på MR, og mellom 50-67% av pasientene med CIS (2). Periventrikulære lesjoner ses også ved andre tilstander, men lesjonene en ser ved MS skiller seg fra disse ved at de ofte er ovalformede og har en radial orientering bort fra ventriklene. Disse karakteristiske lesjonene ved MS kalles "Dawsons fingers", og ses typisk ved sagittal avbildning (77). I ryggmargen har lesjonene en tendens til å være sigarformede, spenne over et til to segment samt ha en predileksjon for ryggmargens cervikale del. Lesjoner i hjernestammen er oftest lokalisert til tegmentum grunnet nær lokalisasjon til den fjerde ventrikel og den cerebrale akvedukten. De periventrikulære regionene i hjernen rammes oftest, da det meste av den inflammatoriske trafikken foregår i postkapillære venyler, og disse er i størst konsentrasjon i de ventrikulære sonene (20). Nydannete MS-lesjoner vil vanligvis fremheves ved hjelp av gadolinium, og dette vil vanligvis kunne sees i 4-6 uker (14).

### **6.2 MR-kriterier ved MS.**

MS-diagnosen stilles i dag på grunnlag av modifiserte McDonald-kriterier (se tabell 6), der en legger hovedvekten på en objektiv demonstrasjon av lesjoner som er disseminert i både tid og lokalisasjon i sentralnervesystemet. En disseminasjon i tid og lokalisasjon vil si at pasienten

må ha hatt minst to angrep over tid, og at disse skal kunne lokaliseres ved minst 2 av de 4 (periventrikulært, jukstacortikalt, infratentorialt eller i ryggmargen) områdene i CNS som hyppigst rammes av lesjoner. Et angrep varer i minst 24 timer, og kan forklares som nevrologiske symptomer som er forårsaket av inflammasjon eller demyelinisering av nerver i hjernen (20). De inflammatoriske lesjonene og det aksonale tapet som synes på MR indikerer en forstyrret ledningsevne i nerver som tidligere har vært myeliniserte (18).

Tabell 6 (4) McDonald-kriteriene for diagnostisering av MS:

Kliniske angrep	Objektive lesjoner	Tilleggskrav for å kunne stille diagnosen
To eller flere.	To eller flere.	Ingen (kliniske holdepunkter er tilstrekkelig).
To eller flere.	En.	Disseminasjon i <i>rom</i> ved MR (ved intratekal IgG-syntese i spinalvæske er MR-kravet mindre rigorøst).
Ett.	To eller flere.	Disseminasjon i <i>tid</i> ved MR.
Ett - monosymptomatisk.	En.	Disseminasjon i <i>rom</i> og <i>tid</i> ved MR (ved intratekal IgG-syntese i spinalvæske er MR-kravet mindre rigorøst).
Ingen - progrediering fra starten.	En.	Intratekal IgG-syntese i spinalvæsken og disseminasjon i <i>rom</i> ved MR (hvis patologisk visuelt fremkalt respons er MR-kravet mindre rigorøst) og disseminasjon i <i>tid</i> ved MR eller kontinuerlig progrediering i ett år.

Tabellen viser hvordan en kan gå frem for å diagnostisere MS. Klinisk presentasjon vises i de to kolonnene til venstre, mens høyre kolonne viser nødvendig tilleggsdiagnostikk avhengig av primær klinisk presentasjon. Etter hvert som man forflytter seg nedover i tabellen, er kliniske holdepunkter for diagnosen svakere, mens tilleggskriteriene blir økende mer streng. Diagnosen kan stilles på et rent klinisk grunnlag ved to eller flere angrep. Om en har to eller flere angrep som er forenlig med MS, men bare en lesjon i sentralnervesystemet som en kan støtte seg til, må en benytte MR-kriterier (78). Kriteriene kan bekrefte eventuelle lesjoner i CNS. Om det kun foreligger et angrep sammen med to eller flere kliniske holdepunkter for skade i CNS må en bruke MR-kriteriene for å bekrefte eller avkrefte adskilte episoder langsmed tidsaksen. Hvis det kun foreligger et angrep, og et klinisk holdepunkt for MS, har man å gjøre med et klinisk isolert syndrom. Ved hjelp av MR må man dermed kunne påvise sykdomsutbredelse i lokalisasjon og tid i samsvar med de definerte kriteriene (79)

### 6.3 Billeddiagnostiske funn ved psykose.

Psykotiske symptom kan assosieres med spesifikke strukturer i CNS ved hjelp av moderne MR-teknikker, og dermed tydeliggjøre psykiatriske lidelsers nevrobiologi. Flere forfattere hevder at psykose er mediert av en nevronal dysfunksjon (78). Det finnes områder i hjernen som har blitt assosiert med psykotiske symptom eller psykoseutvikling, og eksempler på slike strukturer er det limbiske system, og temporal- og frontallappsstrukturer (24). Patologiske

strukturelle abnormaliteter som er koblet til psykose ved organiske tilstander er blant annet neocortikal atrofi og dysfunksjon i det limbiske system eller i mediotemporallappen (80).

Prasad et. al. rekrutterte 44 pasienter som hver hadde gjennomgått sin første episode med psykotisk lidelse, der 33 av pasientene ble diagnostisert med schizofreni eller andre relaterte lidelser, mens 11 pasienter fikk diagnosen psykotiske, ikke-schizofrene lidelser. Forfatterne fant at pasientene med psykotiske lidelser (både de med schizofrene- og de med ikke-schizofrene lidelser) hadde et mindre volum av venstre entorhinale cortex sammenlignet med friske individ. Den entorhinale cortex fungerer som en mellomstasjon mellom prefrontal cortex og hippocampus, der den bufrer sensorisk informasjon, mens hippocampus sammenligner informasjonen med indre representasjoner for å skille ”nytt” fra ”gammelt”. Patologi i entorhinale cortex kan affisere funksjoner som episodisk- og gjenkjennelses-hukommelse og antas å være involvert i schizofrene symptomers etiopatologi (81). Fornito et al. hevdet at abnormaliteter i anteriore cingulate cortex (ACC) ofte var involvert i psykotiske lidelsers patofysiologi (82). MR-studier har rapportert at psykotiske MS-pasienter har større sannsynlighet for å ha en større andel lesjoner i de mediale temporallapsregionene, noe som igjen kan føre til hallusinasjoner og vrangforestillinger (83). Høyresidige temporoparietale lesjoner vil kunne forstyrre persepsjonell påvirkning fra det limbiske system, slik at en vil kunne utvikle for eksempel vrangforestillinger, mens fokale venstresidige temporale forstyrrelser vil kunne bryte limbiske forbindelser som har å gjøre med verbale funksjoner, slik at en vil kunne utvikle syndrom med vrangforestillinger. På denne måten kan vrangforestillinger oppstå grunnet lesjoner ved flere ulike plasser i hjernen, som alle har det til felles at de bryter forbindelsene mellom det limbiske system og cortex (40).

Primære vrangforestillinger har vist seg å være sterkest assosiert ved toksiske metabolske prosesser, samt ved lidelser som påvirker basalgangliene og det limbiske systemet (56). Da en sammenlignet en gruppe som gjennomgikk FEP med en gruppe friske kontrollere ved bruk av fMR, fant en at pasientene med FEP hadde en langsommere informasjonsprosessering i enkelte regioner av hjernen sammenlignet med kontrollene. Det kan derfor virke som om pasientene med FEP har en dårligere evne til signal, informasjonsoverføring og bearbeiding. Forfatterne klarte imidlertid ikke å korrelere disse funnene med strukturelle forandringer eller et skadet grå substans (40). I en studie der en sammenlignet pasienter som hadde utviklet psykose etter fylte 45 år og en gruppe pasienter som hadde utviklet depresjon i voksen alder, med en gruppe kontrollere ved hjelp av MR og SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), viste det seg at over 80% av pasientene som hadde utviklet psykose hadde



minst et område med hypoperfusjon i enten temporale- eller frontale regioner, sammenlignet med under 30% hos kontrollene. Sammenlignet med kontrollene, var det flere av pasientene med psykoseutvikling som hadde frontal hypoperfusjon, og det var også utstrakt hypoperfusjon temporalt (84). Det er usikkert om en eller multiple lesjoners lokasjon i spesifikke deler av hjernen er ansvarlige for symptomene en ser ved psykose. Diskrete psykotiske symptom, som for eksempel syns- eller hørselshallusinasjoner, ser ut til å oppstå grunnet funksjonelle endringer i de samme cortikale områdene som står for den normale funksjonen av syn og hørsel, men involverer også limbiske strukturer. Sammen med frontale og parietale strukturer, ser de limbiske strukturer ut til å være sentrale i psykosens psykopatologi (85). I en studie der en sammenlignet pasienter med kronisk schizofreni, pasienter med FEP, og pasienter med ultrahøy risiko (UHR) for psykose med en gruppe kontrollere, fant en at pasientene med kronisk schizofreni hadde et bilateralt mindre hippocampi, og at pasientene med FEP ved schizofreni, men som ikke hadde schizofreniform psykose, hadde et mindre volum av venstresidig hippocampi. De øvrige FEP-gruppene hadde normale volum sammenlignet med kontrollene. En fant også et forstørret amygdala hos FEP-pasientene med ikke-schizofren psykose. Pasienter med UHR for psykose hadde normal baseline hippocampale og amygdala volum uavhengig om de hadde en påfølgende psykose. Forfatterne konkluderte med at mediale temporale strukturelle endringer ved psykose ikke ses før etter debut av psykotisk sykdom, og at mønsteret av strukturell endring avhenger av type psykose (80).

### **6.3.1 Schizofreni.**

Strukturer i den mediale temporale lappen har lenge vært ansett som en del av patogenesen ved schizofreni. Det foreligger en hypotese om at symptomene en ser ved schizofreni blant annet er forårsaket av at koblingen mellom frontal- og temporallappen er forstyrret, og at denne forstyrrelsen innebærer både tap av cortical funksjon og ødeleggelse av reaksjonsveier (86). Billeddiagnostiske studier har gjentatte ganger rapportert en tilstedeværelse av corticale abnormaliteter, spesielt prefrontalt og temporalt, samt rapportert om abnormale reaksjonsveier i omliggende hvit substans. Sykdom eller dysfunksjonalitet i det limbiske system eller subcorticalt, samt brudd på afferente dopaminerge baner med et forstyrret transmittersystem, vil kunne føre til dannelse av psykotiske symptom (56). En av de tilkoblingsveiene som er av spesiell interesse ved schizofreni er corpus callosum, da det blant annet er funnet at corpus callosum har en redusert størrelse ved FEP ved schizofreni. MR-studier har vist at det foreligger endrete interhemisfæriske forbindelser ved FEP ved schizofreni-spektrumlidelser (56, 87). Ved tidspunkt for diagnose av schizofreni har en sett et redusert gjennomsnittlig

intrakranielt volum sammenlignet med friske, og dette kan antyde at hjerneutviklingen har stoppet før 13-års alder da det intrakranielle volumet når maksimal størrelse rundt dette tidspunkt. I etterkant av diagnostisering av schizofreni har en funnet at det er hovedsakelig grå substans som endres, og at hvit substans er stabil under forløpet av sykdommen (88).

Ved å utføre lytteoppgaver på schizofrene individ, har en funnet at hørselshallusinasjoner er assosiert med redusert aktivitet i venstre mediale temporale områder, samt at det foreligger en utbredt involvering av en rekke andre strukturer. En har også funnet at områder i hjernen som har å gjøre med funksjonelle svekkelser er de samme områdene som har å gjøre med ekspressiv og reseptiv tale (89).

### 6.3.2 Epilepsi.

Ved en studie av epilepsipasienter som primært hadde temporallappsepilepsi, viste prevalens av psykose seg å være nesten 10%, og en har funnet en økt frekvens av abnormaliteter på CT hos nesten 50% av pasientene med organisk psykose (80). Det finnes flere teorier som tar for seg den patofysiologiske forklaringen av psykose ved epilepsi. En av disse går ut på at det er den medikamentelle behandlingen av epilepsi som har utløst anfallet, mens en annen går ut på at årsaken kan være relatert til temporale lesjoner i hjernen (81). De ulike studiene som tar for seg assosiasjonen mellom epilepsi og schizofrenilignende psykoser antyder at det er de limbiske strukturene som mest sannsynlig er hovedsetet for utvikling av schizofrenilignende psykoser, og at venstre hemisfære er av spesiell viktighet (90). Det er rapportert om økt frekvens av mesial sklerose som involverer dominante mediale temporale strukturer. En har også sett en assosiasjon mellom lesjoner som oppstod i fosterlivet og perinatalt, og psykotiske symptomer senere i livet (80). I en studie av kroniske psykosepasienter led omtrent halvparten av pasientene som hadde hatt tonisk kloniske anfall av cerebral patologi i venstre temporale region. En har også funnet at temporallappsektomi kan etterfølges av schizofrenilignende psykose (81). Funnene antyder at temporale lesjoner spiller en viktig rolle ved kronisk psykose hos epilepsipasienter, og støtter hypotesen om at psykose ved epilepsi bør tilskrives patologi i hjernen heller enn at det er relatert til stress relatert til andre kroniske lidelser (80). Funn av økte T1-verdier i venstre temporallapp ved MR-studier kan også assosieres med redusert regional blodstrøm i venstre mediale temporale region ved SPECT-målinger som er gjort. PET har vist redusert metabolisme i frontal, temporal, og basalganglier (90). Noen har også foreslått at psykose ved epilepsi kan assosieres med neoplastisitet i dentate gyrus, og også ekspansjon av postsynaptiske reseptorsteder i parahippocampale gyrus. Neoplastisiteten skjer grunnet funksjonell reorganisering etter en hjerneskade, og kan forklare hvorfor debut av psykose kan forekomme flere år etter debut av epilepsi (81). Psykose ved epilepsi er også

assosiert med forstørrede ventrikler, periventrikulær gliose, abnormal hvit substans (81), mer fokal skade, og endring eller skade i strukturer som hippocampus, amygdala og thalamus, samt abnorme dendritter (81).

### **6.3.3 Alzheimers sykdom (AD).**

60% av pasientene med Alzheimers sykdom vil utvikle psykotiske symptom i løpet av sykdomsforløpet, allikevel er ikke psykoseutviklingens etiologi klarlagt. En har funnet omfattende atrofi i frontal- og temporallappen ved billeddiagnostiske studier, og det er rapportert om asymmetrisk venstre frontal og parietal hypoperfusjon, samt flere områder med redusert perfusjon. De paranoide vrangforestillingene ved AD har blitt assosiert med mindre uttalt cortical atrofi, mens vrangforestillinger med misidentifikasjon er blitt koblet til et omfattende tap av en spesifikk type nevroner. En har sett en større tetthet av senile plakk og nevrofibrillære knuter, og dette støtter teorien om at en dysfunksjonell frontallapps-krets er ansvarlig for psykotiske symptomer grunnet reduksjon av ulike neurotransmittorer. Funnene som er gjort antyder at de psykotiske symptomene en ser ved AD er et sammensatt produkt av patologi i hjernen som ikke er begrenset til et spesielt område men som involverer cortikale nettverk og limbiske kretser (80).

Også lidelser som frontallappsdemens, Parkinsons sykdom, cerebrovaskulær sykdom og hjernetumorer er assosiert med psykoseutvikling. Det rapporteres blant annet om at pasienter med fronto-temporallappsdemens og vrangforestillinger har mer prominente atrofi, og at pasienter med Parkinsons sykdom har økende risiko for psykoseutvikling ved økende behandlingstid med levodopa (81). Nyere studier indikerer derimot at hallusinasjonene ved blant annet Parkinsons sykdom ikke er direkte relatert til medikamentdose, og at faktorer ved sykdomsprosessen også kan forårsake psykotiske symptom (81). En har registrert en assosiasjon mellom sen debut av psykose og hjerneslag, spesielt når lesjonen er lokalisert i høyre temporoparieto-occipitalt område, samt at lesjoner i spesifikke områder av hjernen er korrelert med hallusinasjoner. Når det kommer til hjernetumorer, har det vist seg at temporallapps- og hypofyse-tumorer har en større insidens av psykotiske symptom (24).

### **6.4 Billeddiagnostiske funn ved MS og psykiatriske lidelser.**

Prefrontal cortex er ansvarlig for syntetisering av informasjon fra ulike regioner i hjernen, og plasserer den i en bevisst og hensiktsmessig sosial kontekst. Funksjoner som er relatert til prefrontale cortex er blant annet eksekutive funksjoner, empati og motivasjon. En tror at tre kretser i hjernen, som blant annet er forbundet med frontallappen, har å gjøre med disse

funksjonene. Ved demyeliniserende sykdom kan en eller flere av disse kretsene brytes, og dette kan føre til blant annet føre til svekkete konstruksjonsferdigheter og motoriske ferdigheter, redusert evne til å utøve konkret tenkning. Ved skadet orbitofrontal cortex, vil pasienten bli mer impulsiv, labil, få personlighetsendringer med mer, en sammensetning av symptomer som ligner den en ser ved mani. Anteriore cingulate cortex (ACC) har å gjøre med affekt og kognisjon. ACC har forbindelser til ryggmargen, og limbiske- og paralimbiske regioner, inkludert orbitofrontal, parietal og dorsolateral prefrontal del av cortex. Brudd i kretsene nevnt over grunnet demyeliniserende sykdom, er tenkt å forklare deler av de nevropsykiatriske symptomene en kan se ved MS (81).

Flere studier har sett nærmere på billeddiagnostiske funn ved MS og tilhørende nevropsykiatriske lidelser. I en studie gjennomført i 2006 der 40 pasienter med MS ble sammenlignet med 15 normale kontrollere som samsvarte alders- og kjønnsmessig, fant Sanfilipo et al. at MS-gruppen hadde et mindre volum av grå og hvit substans, en større andel nevropsykiatriske symptom, samt dårligere kognitive resultater, sammenlignet med kontrollene. Forfatterne fant også at volum av grå og hvit substans utgjorde en større andel av variansen vedrørende kognitive resultat og nevropsykiatriske symptom hos pasientene, enn det total andel lesjoner gjorde. Dette funnet var et av flere som første til at forfatterne konkluderte med at volum av grå og hvit substans var nærmere beslektet til nevropsykiatriske symptom enn det lesjonsbyrde var (91). Visse nevropsykiatriske symptom ved MS har vært assosiert med lesjonsbyrde og hjerneatrofi (92). Ved oppfølging av 6 pasienter med nylig diagnostisert RRMS, og 6 pasienter med langvarig benign MS, med intervallmessig billedtaking over 6 måneder, fant Feinstein et al. en lav psykiatrisk morbiditet hos pasientene. Forfatterne fant imidlertid at pasientene med økende MR-abnormaliteter og relaps under studien viste et økt nivå av angst og depresjon. Forfatterne var usikre på om forverringen av depresjon blant pasientene var forårsaket av økt lesjonsmengde, om den var en subjektiv respons på forverring av fysisk velvære, eller en kombinasjon av de to (2, 65). De senere årene er det gjort flere MR-studier der en har sammenlignet MR-bilder av deprimerede MS-pasienter med bilder av MS-pasienter uten depresjon. Ved bruk av automatisert hjernesegmentering av hjernen, gjennomførte Feinstein et al. et av flere studier på dette området, og fant at MS-pasientene med depresjon hadde en større sannsynlighet for å ha en større andel T2-lesjoner som involverte den mediale inferiore prefrontale cortex og den anteriore temporallappen, som begge er strukturer i den dominante hemisfæren. I tillegg til dette, hadde de også et mindre volum av grå substans og et større volum av

cerebrospinalvæske i anterior del av temporallappen, også dette i den dominante hemisfæren. Forfatterne fant at disse tre variablene stod for 40% av variansen, og konkluderte med at både volum av lesjoner og atrofi spilte en rolle, samt psykososial påvirkning, kunne stå for deler av depresjonens patogenese ved MS (93). En har også funnet en predomans av lesjoner i venstre hemisfære, samt en assosiasjon mellom depressive symptom og lesjoner i arcuate fasciculus, mediale orbitofrontale regioner, og limbisk perfusjon, og en frontal lesjonsladning og et temporalt hjernevolum i høyre hemisfære (52). Pujol et al. vurderte 45 MS-pasienters stemningsleie klinisk og billedmessig ved hjelp av Beck Depression Inventory (BDI) og MR. Forfatterne fant ingen signifikant assosiasjon mellom Becks score og totalt område med lesjon, og hevdet at denne mangelen på assosiasjon mellom depressive symptom og demyelinisering i hjernen antydte at periventrikulær hvit substans ikke var hovedsetet for depresjon ved denne nevrologiske prosessen. Forfatterne hevdet også at skade i regionene som hadde å gjøre med reaksjonsveier som var involvert i limbiske prosesser, og skade på den høyre hemisfære (dominant regulator av emosjonell atferd), ikke var relatert til depresjon. Demyelinisering i venstre arcuate fasciculus-regionen (den verbale hemisfære) stod derimot for en signifikant andel (17%) av variansen ved pasientenes Becks score, slik at et større område med lesjoner i denne delen av hjernen typisk gav en høyere depresjonsscore. Funnene antydte at en dårlig regulering av emosjonelle følelser og nedstemthet er to ulike faktorer som kommer av ulike mekanismer (2). I et case-controll-studie sammenlignet Honer et al. en liten gruppe MS-pasienter som hovedsakelig led av alvorlig depresjon med en gruppe uten psykiatrisk funksjonshemming. I likhet med Pujol et al, fant forfatterne at casene hadde en større mengde temporallappspatologi sammenlignet med kontrollene, og hevdet dermed å ha funnet en korrelasjon mellom tilstedeværelsen av psykiatrisk morbiditet og temporallappspatologi. De fant ingen lignende forskjell ved noen annen lokalisasjon i hjernen, og fant heller ingen signifikante forskjeller i total lesjonsscore ved sammenligning av de to gruppene, og hevdet dermed at distribusjon av MS-lesjoner derfor kunne være av større viktighet for psykiatriske symptomer enn total cerebral lesjonsscore i seg selv. Forfatterne konkluderte dermed med at alvorlige psykiatriske forstyrrelser ved MS ofte er relatert til sykdomsprosessen (94). Schiffer et al. fant at depressive episoder hos MS-pasientene var vanligere hos individer med større grad av cerebral skade (95). Cottrell & Wilson hevdet at det forelå en assosiasjon mellom periventrikulær subependymal spredning, og affektiv affeksjon hos pasienten (96). Bakshi et al. hevdet at depresjon korrelerte svakt med grad av klinisk nevrologisk sykdom. De eneste MR-abnormalitetene forfatterne fant at kunne predikere tilstedeværelsen av depresjon var hypointense lesjoner i superiore frontale og

parietale områder i hjernen, samt atrofi kortikalt og sentralt. De mente derfor at vevsdegenerasjon i hjernen kunne bidra til humørforstyrrelser hos MS-pasienter som hadde en forstyrret kortikal-subkortikal kobling (35). Young et al. hevdet i 1997 at både MS og mani var assosiert med endringer i hvit substans på MRI, på tross av ulik patogenese. Det er antydnet at pasienter som har mani med psykotiske symptomer har plakk som hovedsakelig er distribuert i bilaterale temporale horn (97). Feinstein et al. fant at maniske pasienter med psykotiske symptom viste seg å ha plakk som hovedsakelig var distribuert i bilaterale temporal horns områder (2). En har funnet at det foreligger et statistisk signifikant forhold mellom moderate til alvorlige abnormaliteter på MR, og pasientens euforisymptom (65). Rabins et al. fant at MS-pasienter oftere led av eufori om de hadde lesjoner i hjernen heller enn bare i ryggmarg, samt at pasienter med eufori hadde større sannsynlighet for å ha forstørrede ventrikler i hjernen, og mente at eufori var en refleksjon av lesjoner i hjernen alene (98). Eufori er blitt assosiert med et redusert globalt volum av grå substans (46), en tydelig cerebral atrofi, samt en stor total lesjonsscore (92) der frontallappen ofte har omfattende lesjoner (36, 40). PBA ut til å være koblet til et bredt fordelt nettverk der frontale- og parietale områder samt områder i hjernestammen er involvert (40). Ved å korrelere plakk i CNS post mortem hos MS-pasienter med abnormaliteter på MR har en gjort det mulig å gjøre en mer presis vurdering av hjernepatologiens rolle som en kausal faktor til psykiatrisk sykdom ved MS (99). Se tabell 7 for oversikt over morfologiske korrelasjoner ved psykiatriske MS-symptomer.

Tabell 7 (36). Morfologiske korrelasjoner ved psykiatriske MS-symptomer.

<b>Morphology :</b>	<b>MRI</b>	<b>Reference:</b>
<b>Depression</b>	Left arcuate fasciculus, medial orbito-frontal regions and limbic perfusion Left suprainular white matter Greater volume left medial inferior prefrontal lesions Frontal atrophy Right frontal lesion load, volume of right hemisphere and temporal brain Cortical–subcortical disconnection in limbic system projections areas Right frontal lesion load and temporal brain volume Frontal and parietal white matter destructive lesions	Feinstein et al. (2004) <sup>(52)</sup> Feinstein et al. (2004) Feinstein et al. (2004) Zorzon et al. (2001) <sup>(52)</sup> Zorzon et al. (2001) Zorzon et al. (2001) Bakshi et al. (2000) <sup>(100)</sup> Zorzon et al. (2001) Bakshi et al. (2000)
<b>Anxiety</b>	No association	Zorzon et al. (2001)
<b>Fatigue</b>	No association	Tellez et al. (2006) <sup>(97)</sup>
<b>Bipolar</b>	Ubiquitous white matter changes Plaques in bilateral temporal horn areas	Young et al. (1997) <sup>(101)</sup> Feinstein et al. (1992) <sup>(102)</sup>
<b>Euphoria</b>	Reduced global grey matter volume	Sanfilipo et al. (2006) <sup>(65)</sup>
<b>Psychosis</b>	Lesions in temporal areas Plaques temporal horns bilaterally Predominance of lesions in the temporal lobes Generally larger lesions, higher total lesion score Greater pathology in the temporal-parietal region	Feinstein et al. (1992) Amato et al. (2006) <sup>(92)</sup> Feinstein et al. (1992) Feinstein (2004) <sup>(103)</sup> Foong and Ron (2003) <sup>(104)</sup> , Feinstein et al. (1992) Ron and Logsdail (1989) <sup>(105)</sup>
<b>PBA</b>	Frontal, parietal and brainstem regions	Panitch et al. (2006) <sup>(36)</sup>
<b>Cognitive imp.</b>	Basal ganglia Subcortical grey matter (caudate, putamen, globus pallidus, thalamus)  Total lesion burden and regional lesion volume  Cerebral atrophy  Ventricular enlargement Severe atrophy of the corpus callosum White and grey matter volume	Ghaffar et al. (2008) <sup>(106)</sup> Hildebrandt et al. (2006) <sup>(99)</sup> Hildebrandt et al. (2006) Bermel and Bakshi, (2006) <sup>(107)</sup> Bermel and Bakshi, (2006) Pantano et al. (2006) <sup>(108)</sup> Huber et al. (1992) <sup>(109)</sup> Sanfilipo et al. (2006)
<b>Dementia</b>	Brain atrophy, ventricle enlargement, neocortical volume	Benedict and Bobholz (2007) <sup>(110)</sup>

## 6.5 Billeddiagnostiske funn ved MS og psykose.

Det er funnet bevis på at det foreligger en assosiasjon mellom temporale lesjoner, og også frontotemporale og temporoparietale abnormaliteter, og psykose ved MS (111).

Undersøkelsene som er gjort på dette området samsvarer med andre artikler som er skrevet om MS-pasienter med andre psykiatriske lidelser der en også har sett at temporallappen er involvert. Det er også gjort funn som assosierer psykose ved både psykiatriske og nevrologiske lidelser med medial temporallapps abnormalitet (36, 45, 112).

Davison gjennomgikk litteraturen som tok for seg schizofrenilignende psykoser som forekom i sammenheng med organiske cerebrale lidelser, og rapporterte at schizofrenilignende psykoser assosiert med organiske cerebrale lidelser forekom i en større grad enn det en skulle forvente (70). For flere tiår siden fant Davison & Bagley at primære psykoser ved MS fortrinnsvis var forbundet med lesjoner i hjernestammen, diencephalon og temporallappen (113). Også flere andre studier antyder en sterk retrospektiv sammenheng mellom psykotiske symptom ved MS og temporallappspatologi. I en studie der 116 MS-pasienter ble sammenlignet med en kontrollgruppe med fysisk funksjonshemning, fant Ron & Logsdail at et avflatet affekt, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser korrelerte med grad av patologi i temporoparietal lappen. De fant også at det forelå en større grad av MR-abnormalitet hos pasientene med en lengre sykehistorie og en større fysisk funksjonshemning, men forfatterne fant ingen sammenheng mellom tilstedeværelsen av mental sykdom og alvorlighetsgrad av MR-abnormalitet retrospektivt (63). Eufori og hallusinasjoner er koblet til endringer i frontotemporale områder av hjernen ved en rekke sykdommer. En har funnet at psykose er hyppigere hos pasienter med svikt i eksekutive funksjoner, noe som antyder en assosiasjon med frontallappsdysfunksjon. Dette kan være relatert til brudd på kortikosubkortikale kretser som involverer basalganglier og frontallappen (36). I en studie av 44 MS-pasienter benyttet Diaz-Olavarrieta et al. Neuropsychiatric inventory (NPI) og MR for å vurdere psykiatriske symptomer blant pasientene. Forfatterne fant at samtlige av de undersøkte pasientene hadde målbar patologi i hjernen, og 40% viste milde frontotemporale endringer, og at NPI-score ikke korrelerte med grad av demyelinisering på MR. Forfatterne fant imidlertid at eufori og hallusinasjoner var vanligere blant pasienter med moderat grad av frontotemporal abnormalitet på MR (24). I likhet med Diaz-Olavarrieta, hevdet Honer et al. de hadde funnet en etiologisk assosiasjon mellom patologiske prosesser ved MS og psykiatrisk lidelse grunnet funn av korrelasjon mellom hallusinasjoner og frontotemporal abnormalitet på MR.



Forfatterne studerte 44 pasienter, der 8 av de med diagnostisert MS og psykiatrisk lidelse hadde større grad av lesjoner i temporallappen sammenlignet med kontrollene uten nevropsykiatriske symptomer. Lesjoner i temporallappen kan derav være av en spesiell betydning for mentale lidelsers patofysiologi (45).

Flere kasusstudier har rapportert lesjoner i periventrikulær hvit substans i assosiasjon til psykotisk presentasjon ved MS. Feinstein et al. sammenlignet 10 pasienter med diagnostisert MS som hadde opplevd psykotiske symptom, med 10 pasienter som kun hadde MS. Ved sammenligning av de to gruppenes MR-bilder fant forfatterne at MS-pasientene med psykose hadde en større andel lesjoner og en total periventrikulær lesjonsscore, men funnene var ikke statistisk signifikante. Når en så nærmere på prosentandel av total lesjonsscore, hadde kontrollene total lesjonsscore distribuert likt periventrikulært og i andre områder i hjernen, mens de psykotiske pasientene hadde en periventrikulær lesjonsscore som stod for 60% av totalen, men heller ikke dette funnet var statistisk signifikant. Den største forskjellen en fant mellom de to gruppene var lesjonsscore i temporalhornene, der de psykotiske pasientene hadde en lesjonsscore som var dobbelt av det en fant hos kontrollene. De psykotiske pasientene hadde dermed både en større lesjonsscore samt en annerledes distribusjon av lesjoner i periventrikulære områder, spesielt rundt de laterale ventriklers temporale horn. Det var ingen forskjeller mellom de schizofrene og de affektive psykose-subgruppene i relasjon til noen av de undersøkte MR-parametere som ble undersøkt. I den psykotiske gruppen var det ingen signifikant forskjell i lesjonsscore mellom venstre og høyre hemisfære, og det var heller ingen signifikante korrelasjoner mellom individuelle psykotiske symptom og MR-lesjonenes lokasjon. Forfatterne slo fast at resultatene de hadde funnet pekte mot at patologiske endringer i temporale periventrikulære områder kunne fungere som en ikke-spesifikk markør for psykose, og antydte at det kunne være andre faktorer som var relevante for å avgjøre type psykose hos disse pasientene (112). Ved studiet av flere hundre MS-pasienters medisinske journaler viste det seg at MS-pasientene som debuterte med psykotiske trekk hadde et større antall T2-hyperintense lesjoner i venstre temporallappsområde sammenlignet med pasienter med MS og affektive forstyrrelser ved debut. En så ingen andre forskjeller ved de andre områdene i hjernen. Ved MR-billedtaking av pasientene ved et tidlig stadium av MS fant en en signifikant lesjonsbyrde i venstre temporale regioner. Venstresidig patologi i mediotemporallappen er en av flere patiobiologiske mønstre som er koblet til psykose ved organiske tilstander som for eksempel multipel sklerose (65). Et alternativ til den ovennevnte temporallappsopatologien flere forfattere har assosiert med psykose ved MS kan være at den reflekterer diffus encefalopati, men få studier støtter denne hypotesen (70).

Strukturelle hjerneabnormaliteter, spesielt forstørrede cerebrale ventrikler, har vært assosiert med dårlig respons på antipsykotisk behandling (48).

Det er publisert flere artikler som omhandler pasienter med multippel sklerose og psykotiske symptom og/eller psykoseutvikling. Wade et al. beskrev en 41 år gammel kvinne som responderte svært dårlig på medikamentell behandling av schizofreni i mange år, og som ti år senere viste seg å ha MS. I ettertid undret forfatterne seg om det kroniske ikke-remitterende forløpet av psykose assosiert med dårlig respons til ulike antipsykotika kunne være relatert til de strukturelle hjerneabnormalitetene en fant ved CT (114). Reiss et al. rapporterte om en 35 år gammel kvinne med diagnostisert MS som utviklet akutte paranoide vrangforestillinger og hallusinasjoner i sammenheng med et brudd med partneren. I tillegg til 3 episoder med depresjon fra tidligere av, hadde kvinnen blant annet både syns- og hørselshallusinasjoner, samt en 3 måneder periode med paranoia nylig. MR viste progresjon av fokus i periventrikulær region i venstre temporallapp, og forfatterne hevdet at psykosen kunne være et uttrykk for sykdommens forløp (114). En annen kasuistikk presentert av Reimer et al. beskrev en 34 år gammel, tidligere frisk kvinne uten tidligere psykiatrisk historie som plutselig fikk paranoid-hallusinatorisk psykotiske symptomer. Både klinisk undersøkelse og nevrologi var uten funn, men T2-vektet MR viste hyperintense lesjoner både i hvit substans i supratentorial region, og i periventrikulær region. MS-diagnosen ble bekreftet ved funn av oligoklonale bånd i cerebrospinalvæsken (115). Salguero et al. beskrev sykehistorien til en 11 år gammel jente med MS som i tillegg til visuelle, motoriske og sensoriske svekkelser med mer, også hadde psykotiske symptomer som for eksempel aggressiv oppførsel, svekket hukommelse, og uttrykk av frykt og engstelse, som en del av sin sykdom. Forfatterne mente hennes mentale symptomer kunne være forårsaket av lesjon i det limbiske system, da det ble funnet omfattende lesjoner i disse områdene, men hadde ingen forklaring på pasientens uoppmerksomhet, syns- og hørselshallusinasjoner, og hennes seduktive samt manipulative oppførsel (116).

## 7.0 Patofysiologi.

### 7.1 Patofysiologi ved multippel sklerose.

Demyeliniserende sykdom kjennetegnes av sklerotisk plakk, som igjen representerer endestadiet av en prosess som involverer inflammasjon, de- og remyelinisering, nedbrytning av oligodendrocytter, astrocytose, og til slutt degenerasjon av nevron og akson. Lidelsens etiologi er ukjent, men da prevalensen av MS er ujevnt distribuert verden over, antar en at sykdommen forårsakes av en kombinasjon av en genetisk risiko for autoimmunitet, et funksjonsforstyrret immunsystem samt miljømessige risikofaktorer. Få studier kan bekrefte assosiasjon mellom virus og/eller miljømessige faktorer til MS, men den autoimmune hypotesen ved MS er derimot godt etablert. På tross av at MS lenge har vært ansett som en autoimmun lidelse, har en ennå ikke klart å identifisere den eksakte triggeren. En antar at kjernen av depresjonens patogenese kan forklares ved at inflammatoriske celler når CNS grunnet brudd på blod-hjernebarrieren, og at de inflammatoriske cellene sammen med lokale cytokiner deretter forårsaker nevronal- og oligodendroglial skade (117).

De første attackene ved sykdomsforløpet av MS karakteriseres av inflammasjon og demyelinisering, og påfølgende reorganisering og remyelinisering som gjør at pasienten gjenvinner funksjon. Etter hvert vil pasienten oppleve en gradvis forverring av funksjonshemming ettersom det skjer en kronisk degenerering av nerver grunnet mikroglialt aktivering. Sykdomsforløpet ved RRMS vil med tiden kunne omgjøres til et forløp karakterisert av progressiv reduksjon av funksjon og færre relaps (SPMS). Ved SPMS mislykkes reparasjonsmekanismene en hadde ved RRMS, slik at det aksonale tapet blir større. PPMS karakteriseres av redusert andel plakk, mindre inflammasjon og fravær av lymfoide follikler. Gjentatte sykluser av de- og remyelinisering vil etter hvert redusere vevets evne til reparasjon slik at reaksjonsveiene i hjernen til slutt mister sin evne til ledning av nervesignaler på grunn av skade, og dermed føre til de ulike kliniske manifestasjonene en ser ved MS (2-5).

### 7.2 Patofysiologi ved psykose.

Det er foreslått en rekke teorier med hensyn til hva som forårsaker psykose, men symptomets eksakte patogenese er fremdeles ukjent. Psykosen kan forårsakes av mange ulike sykdommer, og dette kompliserer kartleggingen av de ulike faktorene som spiller inn. Faktorer som antas å spille inn ved psykosens patofysiologi er blant annet genetisk arv, obstetriske komplikasjoner,

infeksjon, misbruk av cannabis, immigrasjon, samt endret nivå av nevrotransmittere og inflammasjonsmarkører.

De senere årene har ny forskning støttet teorien om at inflammasjon er koblet til psykiatriske lidelsers etiologi. Infeksjoner er kjent for å initiere autoimmune sykdommer, og har også vært assosiert med utvikling av schizofreni og bipolare lidelser. Danske populasjonsstudier av individ med autoimmune sykdommer har funnet at en samtidig forekomst av alvorlig infeksjon og autoimmun sykdom fører til en synergisk og økt risiko for å utvikle schizofreni. Man har også funnet at en har en multiplikativ interaksjon med sykehus grunnet infeksjon etter diagnostisering av schizofreni, som sammen øker risikoen for å utvikle en autoimmun sykdom. Det kan derfor være en biologisk interaksjon med infeksjon som kan være en felles risikofaktor for både schizofreni og autoimmun sykdom. Det har vist seg at det å ha en familiær historie med autoimmune sykdommer øker sjansen for å utvikle schizofreni med 10%, og omvendt at schizofreni i familien øker risiko for å utvikle autoimmune sykdommer (3, 4). Siden 1960-årene har autoantistoffer med kryssreaktivitet mot hjerneantigen vært beskrevet i serum og CSF hos pasienter med schizofreni. En har identifisert flere hjernereaktive antistoff, men ingen funn har vært konsistente. Det foreligger sterkest bevis for at en autoimmun årsak for psykose kan komme av NMDA-antistoffindusert limbisk encefalitt. Det ser ut til at antistoffene kan forårsake flere ulike psykiatriske lidelser avhengig av hvilken region i hjernen som eksponeres for antistoffene. Autoimmune sykdommer med mistenkt tilstedeværelse av hjernereaktive antistoffer, er forbundet med høyere risiko for å utvikle ikke-affektiv psykose og bipolar lidelse. En har observert mange ulike endringer i immunsystemet hos pasienter med psykose, blant annet eleverte nivå av inflammatoriske markører, og observasjoner av aktiverte mikroglia i hjerner post portem (42). Sammen med faktorer som for eksempel stress, infeksjon, cannabis eller lignende, kan tilstedeværelsen av en genetisk sårbarhet føre til en utvikling av psykose. Kortisol er også tildelt en rolle i psykosens patogenese, da en har funnet at nivå av kortisol endres under FEP (42). Obstetriske komplikasjoner er kjent for å kunne øke risiko for schizofreni. En har blant annet funnet at føtal hypoksi er assosiert med en større andel strukturelle hjerneabnormaliteter og at prenatale faktorer som infeksjoner, medikamenter, næringsmangel og stress, samt lav fødselsvekt gir økt risiko (118). Maternelle immunresponser grunnet infeksjon under svangerskapet har også vært assosiert med økt risiko for å utvikle schizofreni (119). Bruk av cannabis er en risikofaktor for utvikling av episodiske psykotiske symptom (120). Det å være innvandrere, spesielt om individet er fra en sosial minoritet, har også vært koblet med økt

risiko for schizofreni (121). Denne økte risikoen har vist seg å vedvare ved annen generasjons innvandrere, noe som kan tyde på at risikoen forårsakes av den sosiale konteksten innvandrerne befinner seg i (122). En har også funnet at individ som er oppvokst i storbyer heller enn i landlige strøk, har en økt risiko for psykoseutvikling senere i livet. Funnene antyder at urbane og landlige populasjoner har ulik livstidsrisiko (123).

### **7.3 Patofysiologi ved nevropsykiatriske lidelser ved MS.**

Det er gjort en rekke studier der de nevropsykiatriske symptomene ved MS har vært belyst, men lidelsen og dets symptomer har fremdeles en usikker patologi. I følge Garfield kan psykiatrisk symptomatologi hos pasienter diagnostisert med MS eksistere i tre former: 1) som en direkte manifestasjon av et skadet sentralnervesystem, 2) som et psykologisk fenomen forårsaket av sykdomsprosessen eller 3) som en tilfeldig koeksisterende lidelse (57).

Schiffer et al. er en av flere som har hevdet at psykiatriske symptom oppstår sekundært til organiske lesjoner i hjernen. Forfatterne undersøkte 30 MS-pasienter fordelt i to grupper, der den ene gruppen hovedsakelig hadde cerebellar- og ryggmargsskade, mens den andre hadde cerebral skade, og fant at depressive episoder blant pasienter med MS var vanligere hos individ som hadde større grad av cerebral affeksjon (8). Også Rabins et al. støttet dette synspunktet. Rabins et al. gjennomførte en kohortestudie som angikk nevrologiske symptom ved MS ved hjelp av månedlig utfylling av tre ulike spørreskjema. 87 MS-pasienter og 16 pasienter med stabil ryggmargsskade deltok, og forfatterne fant at depresjonsscore var lik mellom de to gruppene, men at pasienter med lesjoner i hjernen oftere var deprimerte sammenlignet med pasientene som kun hadde lesjoner i ryggmarg. De fant også at depresjonsscore ikke korrelerte med funksjonell funksjonshemning, men med grad av nevrologisk svekkelse. Mangel på korrelasjon mellom funksjonshemning og depresjon antyder at forekomst av depresjon kunne forklares av organiske faktorer, men forfatterne mente også at det kunne være en reaksjon på lidelsen (96). Cottrell & Wilson hevdet at de affektive symptomene var karakteristisk for sykdommen, og at symptomene var et direkte resultat av sykdomsprosessen, uavhengig av lidelsens varighet, grad, eller klinisk type (46). Ron & Logsdail undersøkte en gruppe med MS-pasienter med en gruppe kontrollere, og fant at det forelå kvalitative forskjeller i type psykiatriske symptom MS-pasientene erfarte i forhold til kontrollene. Funnene la ytterligere vekt på cerebrale lesjoners rolle i psykiatriske symptomers genese (35). Minden et al. fremla en hypotese om at et forstyrret affekt kunne

komme av den patofysiologiske prosessen som forelå ved MS, mens stemningslidelsene ved MS hadde en multifaktoriell årsak der faktorer som MS-relaterte prosesser i hjernen, genetisk predisposisjon, miljømessig påvirkning, sorg og en justering til det tapet lidelsen forårsaket, spilte inn (113). Teorien om at depresjon kan være en psykologisk reaksjon på organisk sykdom er støttet av flere forfattere (44). Forekomst av angst og/eller depresjon hos MS-pasienter kan være en reaksjon på diagnosen MS, men kan også forekomme som en reaksjon på det funksjonelle tapet mange av pasientene rammes av. Pujol et al. gjennomførte et omfattende klinisk og billedmessig studie av 45 MS-pasienter, og konstaterte blant annet at det kun forelå en svak korrelasjon mellom nevrologisk handikap og depressive symptom. Forfatterne tolket dette som at den invalidiserende og uforutsigbare sykdommen var en av bidragsyterne til de mange psykiatriske forstyrrelsene en kan se ved MS, men at ikke denne faktoren alene kunne forsvare den høye prevalensen av depresjon ved MS (43). SurrIDGE hevdet blant annet at eufori, personlighetsendringer og irritabilitet korrelerte med et svekket intellekt, og mente at disse lidelsene kom sekundært til cerebrale lesjoner. Han hevdet videre at depresjonen en så ved denne pasientgruppen nesten alltid var av reaktiv natur, og at den antageligvis ikke var sekundær til den aktuelle sykdomsprosessen (94).

Garfields tredje teori gikk ut på at de psykiatriske symptomene var koeksisterende med organisk sykdom. Forfattere som Langworthy et al. hevdet at symptomer som depresjon, hypomani og paranoia ikke var forårsaket av cerebral patologi, men heller kom av en psykopatologisk sammensatt personlighet som individet hadde fra tidligere av (62).

#### **7.4 Patofysiologi ved psykose og MS.**

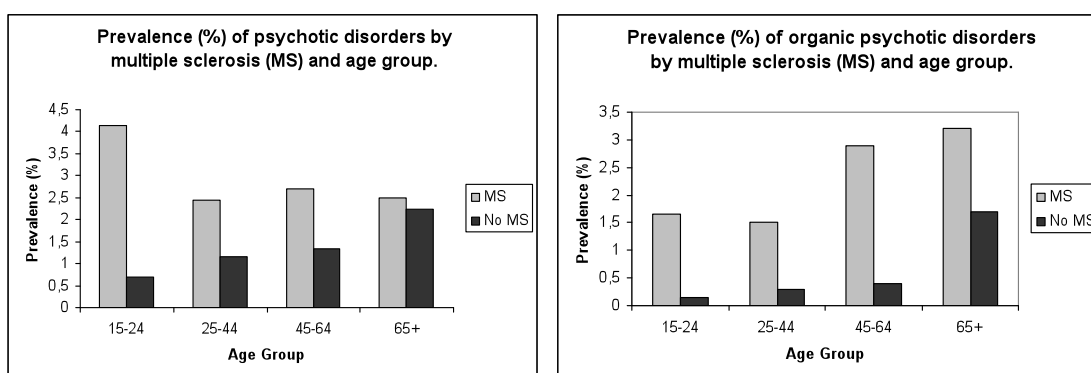
Per i dag foreligger det tre hovedtrender vedrørende psykose og multippel skleroses patogenese, der den ene er at de to lidelsene kan være et resultat av samme patofysiologiske prosess eller at de kan være to komorbide lidelser, at de psykotiske symptomene reflekterer regional demyelinisering, og derav forekommer synkront med MS, og at de psykotiske manifestasjonene er en bivirkning av medikamenter brukt for å behandle MS.

##### **7.4.1 Felles patofysiologisk prosess, eller to komorbide sykdommer?**

Som tidligere nevnt, kan psykotiske episoder forekomme som både en manifestasjon av MS, og også ved et relaps av sykdommen etter en remisjon. Psykoseutvikling i sammenheng med klinisk eksaserbasjon av sykdommen antyder en felles patofysiologisk prosess, og det foreligger flere bevis som antyder et nært forhold mellom de to. Den relativt høye manifestasjonen av psykose ved MS

sammenlignet med den generell populasjonen antyder en nær sammenheng mellom MS og psykose (8). I en artikkel utgitt i 1982 gjennomgikk Davison litteraturen som omhandler schizofrenilignende psykoser i sammenheng med organiske cerebrale lidelser. Forfatteren konkluderer med at assosiasjonen mellom organiske cerebrale lidelser og schizofreni overgår det en skulle forvente. Psykosene hadde mange likhetstrekk med de en så i sammenheng med schizofreni, og forekom uten at det forelå en genetisk arvelighet. Han fant at den organisk cerebrale psykosen forekom hos en minoritet av pasientene som hadde diagnostisert schizofreni, og var av spesiell viktighet ved psykoser hos unge og eldre. Davison mente at en ved å akseptere at organisk cerebral lidelse kunne forårsake en schizofrenilignende psykose, ville resultere i spørsmål om den kritiske faktoren for utvikling av psykosen var den cerebrale lidelsen eller individets predisposisjon (36, 45, 56-61). Patten et al. fant epidemiologisk bevis som støttet assosiasjon mellom MS og psykotiske lidelser da han undersøkte innbyggerne i byen Alberta (n = 2.45 millioner). Forfatteren hevdet at pasientenes alder, men ikke kjønn, hadde innvirkning på den observerte sammenhengen mellom MS og psykotiske lidelser, da han fant at prevalens av ikke-organiske psykotiske lidelser økte med alderen hos pasientene uten MS, mens den hos de med MS var høyest mellom 15-24 år (se figur 1). Både i gruppen med de MS-syke og i gruppen med individ som ikke hadde MS, fant han at prevalens av organisk psykotisk lidelse økte med alderen, men hos pasientene med MS fant han en gjennomgående høyere prevalens sammenlignet med de uten MS (se figur 2). Han fant også bevis på at assosiasjon mellom MS og psykotiske lidelser ikke var signifikant ved 65 år og oppover (113). Prevalens av MS har vist seg å være større blant psykiatrisk innlagte pasienter sammenlignet med den generelle befolkningen, og dette antyder at det er en assosiasjon mellom de to lidelsenes patofysiologi (124).

Figur 1 og 2 (58).



Figur 1, til venstre: prevalens (%) av ikke-organisk psykotisk lidelse ved MS fordelt på ulike aldersgrupper.

Figur 2, til høyre: prevalens (%) av organisk psykotisk lidelse ved MS fordelt på ulike aldersgrupper.

Debut av psykotiske symptomer før de neurologiske, er også et sentralt tema vedrørende assosiasjonen mellom MS og psykose. De fleste artikler som tar for seg de to lidelsene har

funnet at de nevrologiske symptomene har oppstått måneder og år før de psykiatriske manifestasjonene, men det finnes eksempler der manifestasjonen av psykose kommer før debut av nevrologiske symptom. Ved et søk på PubMed etter kasuistikker som presenterer psykoseutvikling hos pasienter i forkant av MS-diagnostisering finner en 19 artikler tilgjengelig på engelsk.

Davison samlet litteratur som omhandlet schizofrenilignende psykoser som forekom i assosiasjon med organisk cerebrale lidelser. Forfatteren fant ikke studier som kunne vise til en signifikant høyere insidens eller prevalens av MS, men mente at antall tilfeller av debut av psykose rundt tidspunktet for tilstedeværelsen av nevrologiske tegn antydte at de to ikke kunne være uavhengige av hverandre (124). I en retrospektivt studie utført av Feinstein et al. ble ti pasienter med MS og psykose sammenlignet med en kontrollgruppe på ti personer som hadde MS, men ikke psykoseutvikling. Forfatterne fant at gruppen med psykose hadde en senere debut av psykose enn det psykotiske pasienter uten nevrologisk sykdom hadde, og antydte dermed at det var en kausal kobling mellom tilstedeværelse av MS-patologi og psykose. Forfatterne fant også at samtlige av MS-pasientene de undersøkte hadde nevrologiske symptom før de utviklet psykotiske symptom, men mente at funnet kunne være forårsaket av henvisningsbias. Til tross for dette hevdet de allikevel at funnet sett sammen med MS-pasientenes sene debut av psykose, argumenterte for at langvarige og strategisk plasserte MS-lesjoner kunne spille en rolle ved psykosens patogenese (113). Awad et al. beskrev et tilfelle der en kvinne debuterte med paranoid psykose hele ti år før en oppdaget nevrologiske mangler forenlig med en MS-diagnose. Tilstedeværelsen av både nevrologisk og psykiatrisk lidelse kan ha vært en tilfeldighet ettersom hele ti år skilte de to tilstandenes debut. Det fantes imidlertid ingen familiær forekomst av schizofreni, et nærmest kontinuerlig forløp av psykose, dårlig respons på antipsykotisk behandling, samt redusert hukommelse og intellekt, og dette, sammenfallende med funn av tidlige nevrologiske abnormaliteter, antyder at de to lidelsene muligens hadde å gjøre med hverandre (65). Pine et al. gjennomførte, som tidligere nevnt, en studie der han tok for seg pasienter ved flere ulike psykiatriske avdelinger, og fant at syv av de ti pasientene med MS hadde vært innlagt ved psykiatrisk avdeling før de fikk MS-diagnosen. Hos fire av de syv pasientene fant en nevrologiske symptomer dokumentert i journalen som ikke var blitt gjenkjent som typiske ved MS, og av disse fire pasientene hadde 3 vært psykotiske. Forfatterne hevdet derav at det var svært sjeldent at MS presenterte seg som en primær psykiatrisk lidelse uten nevrologiske tegn, og at en som regel kunne finne nevrologiske symptom om en gjorde en grundigere undersøkelse av pasientene. Pine et al. hevdet også at psykiatriske symptom hos MS pasienter kunne representere



manifestasjoner av underliggende sykdom i CNS (114). I sin kasuistikk fra 1969, klarte ikke Davison & Bagley å finne et konsekvent forhold mellom tidspunkt for debut av MS og psykose. De to fant at en tredjedel av 39 rapporterte caser med MS og komorbid psykose hadde en samtidig debut. I de andre tilfellene oppstod psykosen mellom to år før og to år etter debut av MS. Den lave frekvensen av familiær psykiatrisk anamnese blant casene impliserer at de psykotiske trekkene er relatert til MS-lidelsen heller enn at den er en komorbid lidelse, da psykotisk sykdom som kjent har en familiær sårbarhet (58). Ron & Logsdail undersøkte psykiatrisk morbiditet, og så også nærmere på tilstedeværelsen av patologi i hjernen, hos 116 MS-pasienter. De sammenlignet så gruppen med MS-pasienter med en gruppe funksjonshemmede kontrollere hvor hjernen ikke var affisert, og fant blant annet at episoder med psykiatrisk sykdom som etterfulgte debut av MS var signifikant mer vanlig hos de med MS, selv når de med debut av psykiatrisk sykdom før manifestasjonen av nevrologiske symptomer var ekskludert. Etersom kontrollene var nøye utvalgt for best mulig å kunne tilsvare MS-pasientene med tanke på funksjonshemming og relevante demografiske variabler, fant forfatterne det sannsynlig at tilstedeværelsen av patologi i hjernen spilte en viktig rolle som en årsaksfaktor til psykiatrisk sykdom i MS-gruppen selv om forfatterne ikke så noen klare korrelasjoner mellom tilstedeværelsen av mental sykdom og alvorlighetsgrad av MR-abnormalitet retrospektivt (63). I sin gjennomgang av psykiatriske innleggelser av pasienter med diagnostisert eller sannsynlig MS, fant Stenager & Jensen at 3 av de tolv pasientene som var innlagt ved psykiatrisk avdeling for psykose ikke hadde hatt symptom på MS i forkant (36).

#### **7.4.2 Regional demyelinisering.**

De psykotiske symptomene en har sett ved MS kan også reflektere regional demyelinisering, og kan forekomme synkront med forløpet av sykdommen. Flere studier har kommet med data som støtter antagelsen om at psykose ved MS reflekterer regional demyelinisering.

En har blant annet funnet at MS-syke pasienter med psykose har en større grad av lesjoner sammenlignet med MS-pasientene uten psykose (69). Lesjonene foreligger i større grad i periventrikulær hvit substans (65), og spesielt i de temporale hornene (65, 115, 116). Se avsnitt om billeddiagnostikk ved MS og psykose. Funnene støtter at det foreligger en assosiasjon mellom psykose ved MS og visse strukturelle abnormaliteter i hjernen.

### **7.4.3 Psykoseutvikling grunnet medikamentell behandling av MS.**

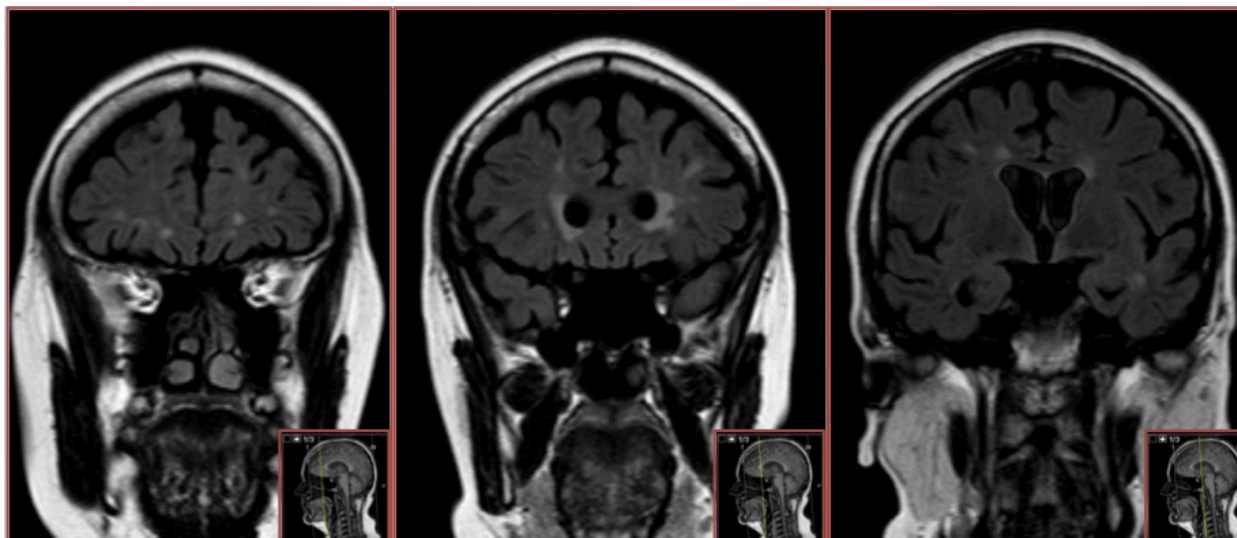
En tredje teori om psykosens forhold til MS, er at den kan være induisert av legemidler som benyttes for å behandle MS. Medikamenter kan både forårsake og føre til en forverring av psykotiske manifestasjoner. Det er godt kjent at kortikosteroider kan gi en psykogen effekt (36, 65). Interferoner har også vært assosiert med psykotiske symptomer (125), og en har funnet at symptom på alvorlig depresjon hos pasienter med psykose og vrangforestillinger avtok når en seponerte medikamentet (42). Det foreligger flere hypoteser om hva som fører til manifestasjonen av psykose ved de ulike medikamentene, men mekanismene er ennå ikke fullt ut forstått. Den mest kjente av hypotesene er at glukokortikoider øker den dopaminerge aktiviteten. Cytokiner har også vært innblandet i psykotiske manifestasjoner. En mulig forklaring er at inflammasjonen kan påvirke hjernen ved å øke permeabiliteten til blod-hjernebarrieren, eller at proinflammatoriske cytokin kan aktivere tryptofan-kyurenine-reaksjonsveien som er involvert i reguleringen av glutamat og serotonin (126). Serotoninubalanse kan forårsake endringer i stemningsleie (42). Den økte forekomsten av psykose ved MS kan også være forbundet med økt bruk av cannabis for symptomlindring av MS, da cannabis kan gi en legemiddelindusert psykose (48). Det finnes flere kasuistikker som forteller om pasienter som har utviklet psykose etter å ha benyttet medikamenter som brukes for å behandle MS (2).

## **8.0 Kasuistikk.**

Pasienten er en 45 år gammel, enslig kvinne som etter fullført grunn- og videregående skole utdannet seg innen handel og kontor, og siden har jobbet ved arkivet i NAV. Røyker, lite alkoholforbruk. Negativ familiær og psykiatrisk anamnese. Kjent dysleksi og strabisme, commotio cerebri (-84), salpingitt (-84 og -85), dysfasi, vertigo og hodepine (-91); CT og EEG med normale funn, infertilitetsutredet (-96), og depressiv episode etter samlivsbrudd (-97).

I mars 2010 henvises kvinnen til MR cerebrum av sin fastlege grunnet tiltagende plager med fatigue, kognitiv svikt og hukommelsesvansker. Nevrologisk undersøkelse hos fastlegen før henvisning er upåfallende. Ved radiologisk undersøkelse to måneder senere finner en multiple T2-høysignalslesjoner supratentoriant, ingen infratentoriale lesjoner og ingen kontrastoppladning (se bilde 1). Lokalisasjon og utseende på lesjoner er forenlig med demyeliniserende sykdom, men McDonalds kriterium om disseminasjon i tid er ikke oppfylt.

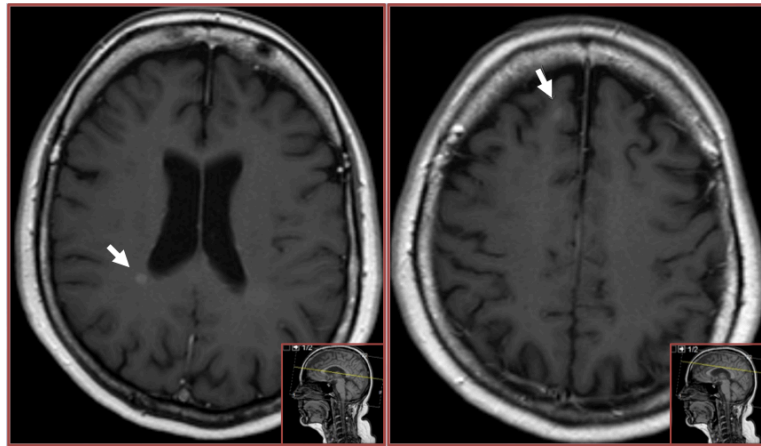
Bilde 1.



*Ved MR T2 vektet FLAIR sekvens tatt i mai 2010 ses multiple T2-høysignalforandringer i begge hemisfærer supratentorialt. Lesjonene ligger til dels subcortikalt, men også periventrikulært på ventriklene. Det ses også lesjoner i corpus callosum. Lokalisasjon og utseende på lesjoner er svært forenlig med demyeliniserende sykdom ved MS. Pasienten oppfylder McDonald-kriterier, men ikke disseminasjon i tid.*

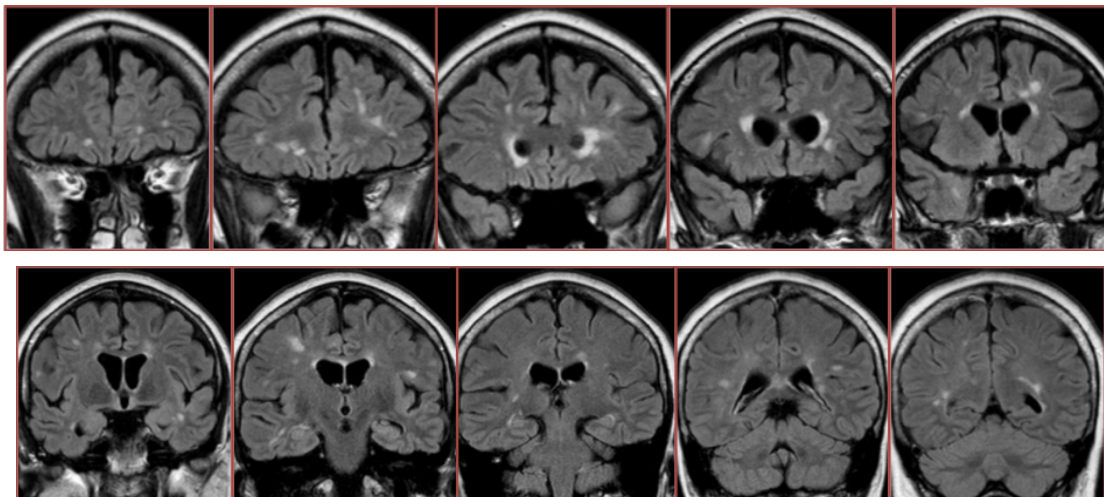
Kvinnen henvises neurologisk avdeling for videre utredning. Ved anamneseopptak og undersøkelse i september fremstår pasienten engstelig, men mentalt adekvat, og med noe forlenget latenstid. Pasienten har hatt sensitivitetstap med stikking og nummenhet høyre side av kroppen de siste årene. Plages nå også med hyppig vannlating (urge). Bortsett fra inverterte plantarreflekser bilateralt er neurologisk undersøkelse upåfallende, og pasienten angir normal sensitivitet også i høyre sides ekstremiteter. Hun har negativ HIV-antigen og spinalvæske borrelia IgG og IgM antistoff, ellers normale blodprøver. Cerebrospinalvæskeanalyse viser oligoklonale bånd som ikke er tilstede i serum, og intratekal IgG-produksjon. Normal EEG, men VEP er suspekt patologisk på høyre øye med forlenget latenstid (forenlig med demyeliniserende optikusnevropati). Pasienten legges inn ved neurologisk avdeling senere samme måned. Ved undersøkelse finner en noe avvikende øyeakser (kjent fra tidligere), lett ataksi bilateralt ved kne/hel-test, noe nedsatt stikksans område anteriort venstre legg og underarm, for øvrig intakt vibrasjons- og leddsans. Hun har full score på MMS (30/30). Kontroll-MR av cerebrum i oktober påviser nye lesjoner (bilde 2, 3 og 4), og McDonalds kriterium om disseminasjon i både tid og sted er nå oppfylt. Pasienten diagnostiseres med MS.

Bilde 2.



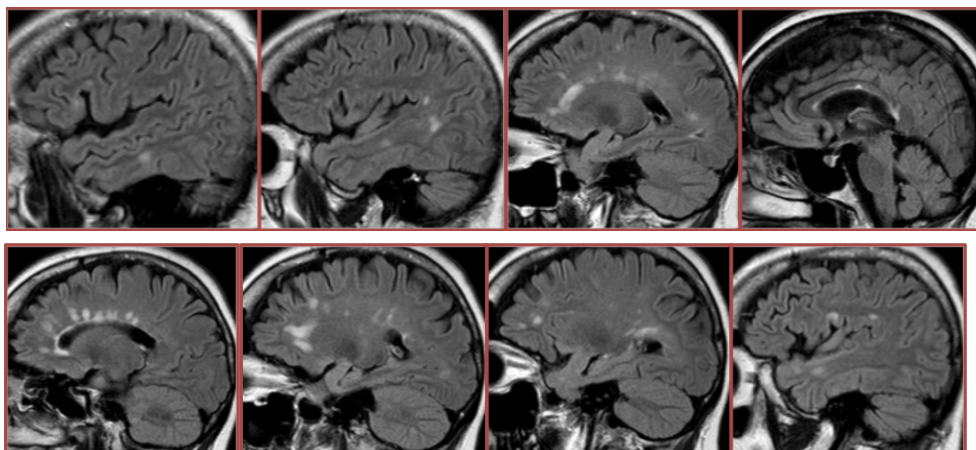
Ved kontroll-MR TIW + GD 5 måneder senere, i oktober 2010, finner en ny T2-høysignallesjon i høyre frontalregion, subcorticalt, og i dette området er det også svak kontrastoppladning. I tillegg er minst to andre lesjoner i sentrum semiovale høyre side større enn ved sist undersøkelse.

Bilde 3.



Kontroll-MR T2 FLAIR, oktober 2010, coronar snitt.

Bilde 4.



Kontroll-MR T2 FLAIR, oktober 2010, sagittalt snitt.

Noen uker senere henvises kvinnen til psykiatrisk avdeling i Bodø av sin fastlege grunnet fatigue, angst og frykt for å være alene. Hun har flyttet inn hos sine foreldre, og uttrykker et ønske om å innlegges ved psykiatrisk avdeling. Hun angir paranoidale tanker og tvangstanker, og beskrives av nære familiemedlemmer som forvirret med blant annet usammenhengende tale. MADRS: 28. Ambulant akutteam beskriver pasienten som mimikkløs, angstfull, og som noe labil. Også nå har hun en paranoidal tankegang, men synes å ha sykdomsinnsikt da hun forstår at tankene er paranoide. Hun plages også med svekket selvfølelse, angst med panikkanfall og selvmordstanker, men vurderes ikke som aktivt suicidal. Hun behandles nå med escitalopram (antidepressiv behandling), og benytter zopiklon (søvninduserende) ved behov.

I januar 2011 legges kvinnen inn for tvungen observasjon ved psykiatrisk avdeling etter § 3-2. vedtak om tvungen observasjon, grunnet paranoid psykose og auditoriske hallusinasjoner. Kvinnen fremstår affektlabil, da hun ”veksler raskt mellom paranoidal psykotiske symptomer til å være helt adekvat”. Psykomotorisk urolig og tankeforstyrret, paranoia med katastrofetanker som ”dommedagen er her, djevelen finnes i alle mennesker”, og at hun hevder å være forgiftet av Escitalopram. Både hjemme og på arbeid viser hun en avvikende atferd med vrangforestillinger. Kvinnen avslår behandling med søvninduserende, beroligende og antipsykotika. Hun har nedsatt sensibilitet i nedre del av ansikt høyre side og hyperestesi venstre overekstremitet, ellers er undersøkelsen upåfallende. Da hennes kliniske bilde ikke taler for encefalitt, finner en ingen indikasjon for EEG eller CT-caput, men en finner det ønskelig med spinalpunksjon. Observasjonstiden utvides med 10 dager, deretter overføres pasienten til frivillig psykisk helsevern etter paragraf 2-1. Hun skrives så ut etter eget ønske.

I februar 2011 tvangsinnlegges pasienten på ny etter § 3-2 etter å ha vært på konsultasjon hos fastlegen. Hun oppsøkte fastlegen med ønske om sykemelding, da hun hadde vært søvnløs i flere dager. Under konsultasjonen viste hun en underlig atferd ved blant annet å sitte med solbriller på, ved å bære med seg alle smykkene hun eide (grunnet redsel for innbrudd hjemme), og ved å fortelle at hun hadde anmeldt flere personer i egen omgangskrets. I tillegg hadde hun paranoide tanker om forfølgelse, og auditive hallusinasjoner. Under innleggelsen finner en medikamentell behandling nødvendig. Grunnet dårlig adheranse fattes det vedtak om medikamentell behandling uten eget samtykke. Pasienten settes på olanzapin (atypisk antipsykotika), og blir i etterkant oppfattet som mer adekvat. En drøy måned senere byttes

olanzapin ut med en kombinasjonsbehandling av kvetiapin (atypisk antipsykotika) og flupentiksol (typisk antipsykotika) grunnet vektoppgang og patologiske leverezymmer med olanzapin. Pasienten responderer godt på den antipsykotiske behandlingen. Pasientens MS vurderes å være av relapserende – remitterende type (RRMS). Da pasienten ikke har hatt angrep finnes det ingen indikasjon for immunmodulerende behandling. Hun settes opp til rutinemessig kontroll om 1 år med MS-sykepleier.

Ved et samarbeidsmøte i april 2011 gjennomgår samtlige behandlere pasientens sykehistorie og komparentopplysninger. En finner det sannsynlig at det kan foreligge en korrelasjon mellom verifiserte MS-lesjoner på MR og den aktuelle psykiatriske sykehistorien. Forutenom bilateral plantar inversjon og et suspekt patologisk VEP, har gjentatte nevrologiske undersøkelser vist normale funn. Pasienten var i mars 2010 plaget med depresjon og kognitiv svekkelse, og ble i januar 2011 innlagt grunnet akutt psykoseutvikling. Da en ikke kan utelukke at hennes MS debuterte med psykiatrisk symptom, skal pasienten forsøkes behandles med injeksjoner av det immunmodulerende medikamentet glatirameracetat. Senere samme måned vurderes det dit hen at hennes kliniske bilde taler for organisk psykose. Første dose glatirameracetat settes oktober 2011.

Etter utskrivelsen i 2011 fortsatte hun å være under tvungent psykisk helsevern med psykiatrisk oppfølging i en periode grunnet begrenset sykdomsinnsikt og en dårlig fungering. Hun har de siste 5 årene mottatt oppfølging fra nevrologisk- og psykiatrisk avdeling ved Nordlandssykehuset. Hun har hatt en vekslende, men en gradvis bedret utvikling av sitt sykdomsbilde, og viser nå en bedret sykdomsinnsikt. Hun gikk tilbake til sin gamle jobb etter utskrivelsen, men ble omsider oppsagt, og er nå uføretrygdet. Det har vært arrangert flere samarbeidsmøter og ansvarsgruppemøter, samt vært opprettet en individuell plan. Hun plages med dominerende fatigue-plager, dårlig søvnkvalitet og kognitive vansker, men har ikke hatt nye depressive episoder eller psykotiske gjennombrudd. Ved siste nevrologiske undersøkelse hadde pasienten parese i underekstremiteter, redusert sensorikk i overekstremiteter, lett ataksi ved finger/nese- og kne/hel-test, samt urgeinkontinens. Hun står fremdeles på en medikamentell behandling med kvetiapin, fluanxol og injeksjon av glatirameracetat annenhver dag. Hun har ikke registrert bivirkninger av glatirameracetat-behandlingen. Siste MR-kontroll er uendret sammenlignet med undersøkelsen i 2010, og hun har fremdeles ikke hatt noen angrep.

## 9.0 Konklusjon.

I denne oppgaven har jeg tatt for med de nevropsykiatriske lidelsene som er assosiert med MS, med hovedvekt på psykose. Det er godt kjent at MS-pasienter har en økt sårbarhet for psykiatriske lidelser (55, 127), der de vanligste lidelsene er depresjon, angst og bipolar lidelse (6).

Manifestasjonen av psykotiske symptom og psykose har en lavere prevalens hos MS-pasientene sammenlignet med de andre nevropsykiatriske lidelsene, men er rapportert å ha en høyere prevalens sammenlignet med normalpopulasjonen (43). Flere forskere har publisert kasuistikker av pasienter med psykoseutvikling som senere har blitt diagnostiserte med MS (36, 45, 56-59), og studier med store utvalg har dokumentert en prevalens av psykotiske symptomer ved MS som er 2-3 ganger høyere enn den en ser i den generelle befolkningen (114, 115). Noen forfattere har også funnet at prevalens er lik den i normalbefolkningen (124), og denne uoverensstemmelsen kan muligens reflektere at de diagnostiske kriteriene har endret seg med tiden. Sammenlignet med studier gjort av andre nevropsykiatriske lidelser ved MS, deriblant depresjon, finnes det et begrenset antall studier som tar for seg psykose ved MS, og dette gjør det vanskelig å trekke generelle konklusjoner vedrørende forekomsten av de to. Det finnes heller ikke mange billeddiagnostiske studier som har utforsket affeksjon av strukturer i hjernen ved psykose og MS, men studiene som er gjort, antyder en felles patofysiologisk prosess. En har blant annet funnet at pasientene har et større volum av lesjoner (62, 63), og at lesjonene primært er distribuert periventrikulært (65), og hovedsakelig i temporale regioner (65, 115, 116). Flere forfattere antyder at strukturelle hjerneabnormaliteter kan forårsake alvorlige psykiatriske symptom hos pasienter med MS. Assosiasjonen mellom MS og psykiatrisk komorbiditet kan også reflektere andre faktorer som genetikk, immunologiske faktorer, miljømessige faktorer (36, 65), samt provoseres frem av sykdomsmodifiserende og symptomatisk terapi (44). I tillegg har flere forfattere nevnt at pasienten kan utvikle psykiatriske lidelser reaktivt som respons på den kroniske, gradvis funksjonshemmende sykdommen (43, 48, 72).

Det er usikkert om MS og psykose er to komorbide lidelser, eller om de har en felles patofysiologisk prosess. Faktorer som taler for at de to har en felles opprinnelse er blant annet den økte prevalensen av psykose som er rapportert av flere forskere, det temporale forholdet mellom psykose og nevrologisk abnormalitet i hjernen, og den lave familiære psykiatriske historien hos de med MS og psykose. Til tross for at psykoseutvikling kan være det presenterende symptomet på den demyeliniserende sykdommen, forekommer manifestasjonen

av psykose ved MS typisk etter debut av nevrologiske symptomer (2). Psykoseutvikling kan være et uttrykk for progresjon av multipel sklerosens sykdomsforløp (36, 46). Ved nevropatologiske billedmessige forandringer bør en derfor monitorere pasienten med tanke på debut av psykotiske symptomer, og dette spesielt om forandringene foreligger i venstre temporallapp.

MS som presenterer seg som psykose representerer en diagnostisk utfordring. Den lave forekomsten av psykose ved MS, tilsier at klinikere ikke vil komme til å møte pasienter med denne problemstillingen særlig ofte, men det er allikevel viktig at klinikerer er nøye med å utelukke mulige organiske årsaker i møte med en psykotisk pasient, og at en i møte med pasienter med en atypisk sykehistorie, negativ familiær psykiatrisk anamnese, uforklarlige nevrologiske tegn eller symptomer som ikke svarer på medisiner, har organiske differensialdiagnoser som MS i mente. I møte med pasienter med diagnostisert MS er det viktig at nevrologer er klar over at denne gruppen med pasienter har en spesiell sårbarhet med tanke på psykiatriske sykdom og debut av mentale lidelser (46). MS har en høy psykiatrisk morbiditet, i tillegg til at selvmord er en viktig årsak til MS-pasientenes mortalitetsrate (6), og dette gjør det viktig å sette i gang tidlig behandling av de ulike psykiatriske lidelsene.

Kasuistikken som er presentert i oppgaven tar for seg en 45 år gammel kvinne som ved to anledninger ender opp med tvangsinnleggelse etter § 3-2 ved akuttpsykiatrisk avdeling med paranoid psykose og auditoriske hallusinasjoner. I forkant av innleggelsene var kvinnen tilfeldigvis blitt diagnostisert med MS etter at hun ble henvist til billeddiagnostikk for utredning av fatigue, kognitiv svikt og hukommelsesvansker av sin fastlege. Først i etterkant av MS-diagnostiseringen og innleggelsene er hennes psykiatriske symptom vurdert til å være det presenterende symptom på den demyeliniserende sykdommen. Kvinnen viste seg å respondere godt på behandling med antipsykotika og immunmodulerende medikamenter, og har etter utskrivelsen i 2011 ennå ikke hatt ny psykoseutvikling eller vært rammet av angrep. Kvinnen kan dermed assosieres med flere av de kasuistikker som omhandler pasienter med MS og psykoseutvikling, som har respondert godt på antipsykotisk behandling (41). MR-bildene som ble tatt av kvinnen viste karakteristiske periventrikulære lesjoner, frontalt med frontallappatrofi (grovt overflaterelieff), som er forenlig med lesjoner en ser ved både MS, og psykose ved MS. Kasuistikken er med på å belyse viktigheten av å gjennomføre en grundig undersøkelse for å utelukke de ulike organiske (primære) årsakene som finnes ved psykoseutvikling, spesielt med tanke på førstegangs psykose og når pasienten skiller seg fra



den typiske psykosepasient. Kasuistikken belyser også det at den kliniske presentasjonen en ser ved MS kan være svært kompleks, der pasienten kan utvikle både somatiske og nevropsykiatriske symptom som det første presenterende symptomet av sykdommen. Psykotiske symptom og psykose er mindre prevalent enn andre nevropsykiatriske tilstander ved MS, men forekommer allikevel i stor nok grad til at en bør gjøre en nærmere undersøkelse. Ved grundig utredning, vil en ikke bare hjelpe til med å stille den korrekte diagnosen, men også føre til at en får lagt en riktig plan for behandling for å oppnå en optimal respons.

Begrensninger ved studiene som foreligger vedrørende MS og psykose, kan blant annet være at det er store forskjeller når det gjelder mønster for henvisning, noe som vil begrense generaliseringer med tanke på innleggelse av pasienten, og at de diagnostiske kriteriene som har vært benyttet har variert på tvers av landegrenser samt over tid i de ulike landene. Alvorlige psykiatriske lidelser vil også kunne gjøre det spesielt vanskelig å gjennomføre kliniske vurderinger og utelukke differensialdiagnoser hos pasienter med tegn på MS. Det er behov for ytterligere forskning når det gjelder forekomst av psykose ved MS, og spesielt studier som tar for seg insidensen av de to lidelsene. En bør utforske psykosens og multippel sklerosens patofysiologi nærmere for bedre å kunne forstå hvordan affeksjon av sentralnervesystemet er involvert i dem begge, samt avgjøre hvilke egenskaper som kan hjelpe til med å identifisere pasienter som står i fare for å utvikle psykose i sammenheng med MS, og forsøke å finne optimal farmakologisk behandling.

## 10.0 Referanser.

1. Moore S. Ronald Firbank: An Annotated Bibliography of Secondary Materials, 1905-1995: Dalkey Archive Press; 1996.
2. Hausleiter IS, Brüne M, Juckel G. Review: Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. Therapeutic advances in neurological disorders. 2009;2(1):13-29.
3. Costello K. Multiple sclerosis research: diagnostics, disease-modifying treatments, and emerging therapies. Journal of Neuroscience Nursing. 2013;45(6):S14-S23.
4. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. The Lancet.372(9648):1502-17.
5. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. Eur Neurol. 2014;72(3-4):132-41.
6. Pinkston JB, Kablinger A, Alekseeva N. Multiple sclerosis and behavior. International review of neurobiology. 2007;79:323-39.
7. Jongen PJ. Psychiatric onset of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2006;245(1-2):59-62.
8. Garfield D. Multiple sclerosis and affective disorder: 2 case reports of mania with psychosis. Psychotherapy and psychosomatics. 1985;44(1):25-33.
9. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. Pharmacy and Therapeutics. 2012;37(3):175.
10. Adams AL. Michael R. Morgan, PharmD 2013, Harrison School of Pharmacy, Auburn University; Wesley T. Lindsey, PharmD, Associate Clinical Professor, Drug Information and Learning Resource Center, Harrison School of Pharmacy, Auburn University.
11. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
12. Adams RA, Stephan KE, Brown HR, Frith CD, Friston KJ. The computational anatomy of psychosis. Frontiers in psychiatry. 2013;4.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
14. Courtney AM, Treadaway K, LCSW-ACP, Remington G, BSN, RN, et al. Multiple sclerosis. 2009.
15. Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north-incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970–2010. BMC neurology. 2014;14(1):226.
16. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. The Lancet Neurology. 2015;14(3):263-73.
17. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011;69(2):292-302.

19. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(8):897-902.
20. Sand IBK, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2013;19(4, Multiple Sclerosis):922-43.
21. Saunders K, Brain S, Ebmeier KP. Diagnosing and managing psychosis in primary care. *Practitioner*. 2011;255(1740):17-20, 2-3.
22. Albon E, Tsourapas A, Frew E, Davenport C, Oyebode F, Bayliss S, et al. Structural neuroimaging in psychosis: a systematic review and economic evaluation. 2008.
23. Bogren M, Mattisson C, Isberg PE, Nettelbladt P. How common are psychotic and bipolar disorders? A 50-year follow-up of the Lundby population. *Nord J Psychiatry*. 2009;63(4):336-46.
24. Jellinger KA. Cerebral correlates of psychotic syndromes in neurodegenerative diseases. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2012;16(5):995-1012.
25. Freudenreich O. Differential Diagnosis of Psychotic Symptoms: Medical "Mimics". *Psychiatric Times*. 2010;27(12):56-61.
26. Baldwin P, Browne D, Scully PJ, Quinn JF, Morgan MG, Kinsella A, et al. Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophrenia Bulletin*. 2005;31(3):624-38.
27. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
28. Abdel-Baki A, Ouellet-Plamondon C, Malla A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis. *Journal of affective disorders*. 2012;138:S3-S14.
29. Sheitman BB, Lee H, Strauss R, Lieberman JA. The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 1997;23(4):653.
30. O'Brien M, Singleton N, Bumpstead R, Office for National Statistics LSSD. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000: London (United Kingdom): The Stationery Office; 2001.
31. Addington J, Liu L, Buchy L, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, et al. North American prodrome longitudinal study (NAPLS 2): The prodromal symptoms. *The Journal of nervous and mental disease*. 2015;203(5):328-35.
32. Sommer IE, de Kort GA, Meijering AL, Dazzan P, Pol HEH, Kahn RS, et al. How frequent are radiological abnormalities in patients with psychosis? A review of 1379 MRI scans. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(4):815-9.
33. Singh SP, Grange T. Measuring pathways to care in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2006;81(1):75-82.
34. Anderson KK, Rodrigues M, Mann K, Voineskos A, Mulsant BH, George TP, et al. Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: A systematic review. *Schizophrenia research*. 2015;162(1):222-33.
35. Cottrell SS, Wilson SA. Original Papers: THE AFFECTIVE SYMPTOMATOLOGY OF DISSEMINATED SCLEROSIS.: A STUDY OF 100 CASES. *J Neurol Psychopathol*. 1926;7(25):1-30.
36. Ron M, Logsdail S. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. *Psychological Medicine*. 1989;19(04):887-95.
37. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1139-51.

38. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(4):1180-8.
39. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1100-6.
40. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II73-6.
41. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(3):278-85.
42. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):300-6.
43. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler*. 2015;21(3):305-17.
44. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: Assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(2):174-81.
45. Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):51-7.
46. RABINS PV, BROOKS BR, O'DONNELL P, PEARLSON GD, MOBERG P, JUBELT B, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain*. 1986;109(4):585-97.
47. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, Hayman LA. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):226-31.
48. Kosmidis MH, Giannakou M, Messinis L, Papathanasopoulos P. Psychotic features associated with multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):55-66.
49. Sá MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(9):868-77.
50. Garland EJ, Zis AP. Multiple sclerosis and affective disorders. *Can J Psychiatry*. 1991;36(2):112-7.
51. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the neurological sciences*. 2006;245(1):63-6.
52. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004;62(4):586-90.
53. Treadwell-Deering D, Evankovich K, Lotze T. Case Report: "Purely" Psychiatric Presentation of Multiple Sclerosis in an Adolescent Boy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(9):1213-7.
54. Iacovides A, Andreoulakis E. Bipolar disorder and resembling special psychopathological manifestations in multiple sclerosis: a review. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(4):336-40.
55. Drake ME. Acute paranoid psychosis in multiple sclerosis. *Psychosomatics*. 1984;25(1):60-5.
56. Cummings JL. Organic delusions: phenomenology, anatomical correlations, and review. *The British Journal of Psychiatry*. 1985;146(2):184-97.

57. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(7):663-8.
58. Pine DS, Douglas CJ, Charles E, Davies M, Kahn D. Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(7):297-306; discussion 7-8.
59. Harel Y, Barak Y, Achiron A. Dysregulation of affect in multiple sclerosis: new phenomenological approach. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2007;61(1):94-8.
60. Schiffer RB, Babigian HM. Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. *Archives of Neurology*. 1984;41(10):1067-9.
61. Brinar V, Zadro I. Psychic manifestations in multiple sclerosis and other idiopathic demyelinating diseases of central nervous system. *Neurologia Croatica*. 2007;56(5):82.
62. Surridge D. An investigation into some psychiatric aspects of multiple sclerosis. *Br J Psychiatry*. 1969;115(524):749-64.
63. Davison K, Bagley C, Herrington R. Schizophrenia-like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system: a review of the literature: Headley Bros.; 1969.
64. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Personal and family history of affective illness in patients with multiple sclerosis. *Journal of affective disorders*. 1987;12(1):63-5.
65. 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.
66. Aggarwal A, Sharma D, Kumar R, Sharma R, editors. Acute Psychosis as the Initial Presentation of MS: A Case Report. *International MS journal/MS Forum*; 2011.
67. Kohler J, Heilmeyer H, Volk B. Multiple sclerosis presenting as chronic atypical psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(2):281-4.
68. Neumann PE, Mehler MF, Horoupian DS, Merriam AE. Atypical psychosis with disseminated subpial demyelination. *Archives of neurology*. 1988;45(6):634-6.
69. Stenager E, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of psychiatric admissions to onset of initial symptoms. *Acta neurologica scandinavica*. 1988;77(5):414-7.
70. Fermo SL, Barone R, Patti F, Laisa P, Cavallaro TL, Nicoletti A, et al. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: a retrospective study. *Multiple Sclerosis*. 2010;16(6):742-8.
71. Keshavan MS, Sanders RD, Sweeney JA, Diwadkar VA, Goldstein G, Pettegrew JW, et al. Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. 2014.
72. Yadav R, Zigmond AS. Temporal lobe lesions and psychosis in multiple sclerosis. *BMJ Case Rep*. 2010;2010.
73. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(4):743-4.
74. Hussain A, Belderbos S. Risperidone depot in the treatment of psychosis associated with multiple sclerosis-a case report. *Journal of Psychopharmacology*. 2008.
75. Carrieri PB, Montella S, Petracca M. Psychiatric onset of multiple sclerosis: description of two cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(2):E6.
76. Gabelić T, Adamec I, Mrđen A, Radoš M, Brinar VV, Habek M. Psychotic reaction as a manifestation of multiple sclerosis relapse treated with plasma exchange. *Neurological Sciences*. 2012;33(2):379-82.

77. Ormerod I, Miller D, McDonald W, Du Boulay E, Rudge P, Kendall B, et al. THE ROLE OF NMR IMAGING IN THE ASSESSMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS AND ISOLATED NEUROLOGICAL LESIONS A QUANTITATIVE STUDY. *Brain*. 1987;110(6):1579-616.
78. Midgard R, Beiske AG, Celius EG, Jensen D, Hovdal H, Mellgren SI, et al. Nye diagnostiske kriterier ved multipel sklerose1345–8.
79. Bakke SJ, Lilleas F, Smievoll AI, Myhr G, Nakstad PH, Bajic R, et al. Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose. *TIDSSKRIFT-NORSKE LAEGEFORENING*. 2003;123(10):1349-52.
80. Oyebo F. The neurology of psychosis. *Med Princ Pract*. 2008;17(4):263-9.
81. Lautenschlager NT, Förstl H. Organic psychosis: Insight into the biology of psychosis. *Current psychiatry reports*. 2001;3(4):319-25.
82. Prasad KM, Patel AR, Muddasani S, Sweeney J, Keshavan MS. The entorhinal cortex in first-episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1612-9.
83. Fornito A, Yung AR, Wood SJ, Phillips LJ, Nelson B, Cotton S, et al. Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biological psychiatry*. 2008;64(9):758-65.
84. Argyelan M, Gallego JA, Robinson DG, Ikuta T, Sarpal D, John M, et al. Abnormal Resting State fMRI Activity Predicts Processing Speed Deficits in First-Episode Psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2015.
85. Miller BL, Lesser IM, Mena I, Villanueva-Meyer J, Hill-Gutierrez E, Boone K, et al. Regional cerebral blood flow in late-life-onset psychosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 1992;5(2):132-7.
86. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(2):139-49.
87. Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, et al. White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. *Neuroimage*. 2008;39(3):949-55.
88. Price G, Cercignani M, Parker GJ, Altmann DR, Barnes TR, Barker GJ, et al. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum. *Neuroimage*. 2007;35(2):458-66.
89. Kahn R, Sommer I. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2014.
90. Van der Feltz-Cornelis C, Aldenkamp A, Adèr H, Boenink A, Linszen D, Van Dyck R. Psychosis in epilepsy patients and other chronic medically ill patients and the role of cerebral pathology in the onset of psychosis: a clinical epidemiological study. *Seizure*. 2008;17(5):446-56.
91. Bonavita S, Tedeschi G, Gallo A. Morphostructural MRI abnormalities related to neuropsychiatric disorders associated to multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2013;2013:102454.
92. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):685-92.
93. Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain*. 1993;116(3):569-602.

94. Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997;49(4):1105-10.
95. Patten S, Beck C, Williams J, Barbui C, Metz L. Major depression in multiple sclerosis A population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
96. Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA, Levy S. Depressive episodes in patients with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*. 1983;140(11):1498-500.
97. 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(6):1153-8.
98. Muzyk AJ, Christopher EJ, Gagliardi JP, Kahn DA. Use of aripiprazole in a patient with multiple sclerosis presenting with paranoid psychosis. *J Psychiatr Pract*. 2010;16(6):420-4.
99. Ghaffar O, Chamelian L, Feinstein A. Neuroanatomy of pseudobulbar affect : a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(3):406-12.
100. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of neurology*. 2001;248(5):416-21.
101. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time. *Journal of neurology*. 2006;253(11):1466-70.
102. Young CR, Weiss EL, Bowers M, Mazure CM. The differential diagnosis of multiple sclerosis and bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997;58(3).
103. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):41-6.
104. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004(49):157-63.
105. Foong J, Ron MA. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. 2003.
106. Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, Wynn DR, Wymer JP, Achiron A, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2006;59(5):780-7.
107. Hildebrandt H, Hahn H, Kraus J, Schulte-Herbrüggen A, Schwarze B, Schwendemann G. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Multiple sclerosis*. 2006;12(4):428-36.
108. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):158-70.
109. Pantano P, Mainero C, Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *Journal of Neuroimaging*. 2006;16(2):104-14.
110. Huber S, Bornstein R, Rammohan K, Christy J, Chakeres D, McGhee R. Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1991;4(2):152-8.
111. Benedict RH, Bobholz JH. Multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2007;27(1):78-85.
112. Honer WG, Hurwitz T, Li DK, Palmer M, Paty DW. Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol*. 1987;44(2):187-90.
113. Davison K. Schizophrenia-like psychoses associated with organic cerebral disorders: a review. *Psychiatric Developments*. 1982;1(1):1-33.
114. Awad AG. Schizophrenia and multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*. 1983;171(5):323-4.
115. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci*. 2006;13(2):282-4.

116. Reimer J, Aderhold V, Lambert M, Haasen C. Manifestation of multiple sclerosis with paranoid-hallucinatory psychosis. *J Neurol*. 2006;253(4):531-2.
117. Salguero LF, Itabashi HH, Gutierrez NB. Childhood multiple sclerosis with psychotic manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969;32(6):572-9.
118. Karanikas E, Antoniadis D, Garyfallos GD. The role of cortisol in first episode of psychosis: A systematic review. *Current psychiatry reports*. 2014;16(11):1-10.
119. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2006;32(1):3-8.
120. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):261-80.
121. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011;342:d738.
122. Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(2):303-11.
123. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med*. 2011;41(5):897-910.
124. Patten SB, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology*. 2005;65(7):1123-5.
125. Kershner P, Wang-Cheng R. Psychiatric side effects of steroid therapy. *Psychosomatics*. 1989;30(2):135-9.
126. Goeb J, Cailleau A, Laine P, Etcharry-Bouyx F, Maugin D, Duverger P, et al. Acute delirium, delusion, and depression during IFN- $\beta$ -1a therapy for multiple sclerosis: a case report. *Clinical neuropharmacology*. 2003;26(1):5-7.
127. Himmerich H, Szegedi A, Klawe C, Anghelescu I, Müller MJ. Distigmine bromide induced acute psychotic disorder in a patient with multiple sclerosis. *European psychiatry*. 2003;18(6):318-9.