

Tedaviye Dirençli İkiuçlu Depresyonda Aripiprazol Güçlendirmesi: İki Olgu Sunumu



Dr. Figen KARADAĞ¹, Dr. Devran TAN², Dr. Feyza ÜNAL³

ÖZET

İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastaların depresyon dönemlerinin süresi karma ya da mani/hipomani dönemlere oranla çok daha uzundur ve tedavisi daha güçtür. İki uçlu bozuklukta tedaviye dirençli depresyon kavramı tek uçlu depresyondaki tedaviye direnç kavramı gibi iyi bir şekilde tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, tedaviye dirençli iki uçlu depresyonu olan iki hasta sunulmuştur. Birincisi 51 yaşında kadın hastadır. Aripiprazol güçlendirme tedavisi sırasında bu hastada iki uçlu duygudurum bozukluğu, depresyon dönemi ve remisyonunda Multipl Skleroz (İnterferon tedavisi ile) tanıları mevcuttu. İkincisi ise, 43 yaşında kadın hasta idi. Bu hastanın da aripiprazol güçlendirme tedavisi sırasında iki uçlu duygudurum bozukluğu, depresyon dönemi tanısı mevcuttu. Başka bir hastalığa bağlı ek tanısı yoktu. Her iki olguda aripiprazol dozu günlük 20-30mg olarak ayarlanmıştır. Doz artışında yan etki ve tolerans göz önünde bulundurulmuştur. Olgulardaki depresyonun şiddeti Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. İki hastada da aripiprazol güçlendirme tedavisine yanıt alınmıştır.

İki uçlu depresyonda aripiprazol tedavisinin etkililiğini değerlendirmek için daha fazla çift kör, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, iki uçlu depresyonun tedavisinde aripiprazol güçlendirme tedavisi önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: İki uçlu depresyon, tedaviye direnç, aripiprazol, güçlendirme tedavisi

SUMMARY

Aripiprazole Augmentation Treatment in Treatment Resistant Bipolar Depression: Two Patient Reports

It is known that in patients with bipolar disorder, depressive episodes last longer than mixed or manic/hypomanic episodes and there are reports detailing the difficulties confronted in its treatment. The concept of treatment resistant depression in bipolar disorder has not been as well described as that in treatment resistant unipolar depression. Here we present two patients with treatment resistant bipolar depression. The first patient in our study is a 51 year old woman whose diagnoses were bipolar disorder, depressive episode and multiple sclerosis (in remission with interferon treatment) at the time of augmentation with aripiprazole. The second patient is a 43 year old woman with bipolar disorder, depressive disorder without any comorbid illness at the time of augmentation with aripiprazole. Aripiprazole was administered variably between 20-30mg/daily based on tolerability and efficacy. In both cases, depression was assessed using the Hamilton Depression Rating scale (HDRS). Both patients responded to aripiprazole augmentation treatment. The effect of aripiprazole on bipolar depression needs to be further evaluated in double blind controlled studies. However, augmentation with aripiprazole in bipolar patients may be a future routine treatment for treatment resistant bipolar depression.

In this report, treatment of refractory bipolar depression and the efficacy of aripiprazole augmentation treatment in bipolar depression are discussed through two patients in depressive episode who remitted with aripiprazole augmentation

Key Words: Bipolar depression, treatment resistant, aripiprazole, augmentation

Geliş Tarihi: 08.03.2011- **Kabul Tarihi:** 27.06.2011

¹Doç., ²Yrd. Doç., ³Asis., Maltepe Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri AD., İstanbul.

Dr. Figen Karadağ, e-posta: fkaradag@tnn.net

GİRİŞ

İki uçlu bozukluk toplumda yetişkinlerde %1.7-3.7 oranında görülür. İki uçlu bozukluk tanısını koyabilmek için hastanın mani/hipomani dönemleri geçirmiş olması zorunlu olsa da depresyon dönemleri daha sık görülür, daha yineleyici ve daha şiddetlidir (Martinez-Aran ve ark. 2007). İki uçlu hastalarda eşik altı depresif belirtilerle birlikte depresif dönemlerin süresi diğer dönemlere göre daha uzundur (Kupka ve ark. 2007, Judd ve ark. 2008).

İki uçlu depresyonun klinik özelliklerinin de tedavisinin de tek uçlu depresyondan farklı olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır (Akiskal 2005). Antidepresanlar manik kaymaya ya da hızlı döngülülüğe neden olabilirler, ayrıca iki uçlu depresyonda çok kullanılan antidepresanların bu grup hastalarda etkin olduklarına dair yeterli kanıt yoktur ve çoğunun etkinliği tek uçlu depresyon hastalarında çalışılmıştır (Post ve ark. 2003). İki uçlu depresyonun tedavisinde lityumun etkisinin yeterli olmadığı bildirilmiştir (Geddes ve ark. 2004). İki uçlu depresyonun tedavisinde sadece olanzapin, ketiyapin, aripiprazol gibi bazı antipsikotik ilaçların etkili oldukları gösterilmiştir (Tohen ve ark. 2003, Calabrese ve ark. 2005, Dunn ve ark. 2008). Aripiprazol ile ilgili tedaviye dirençli bipolar depresyonu olan hastalarda aripiprazolun etkinliğine yönelik iki vaka serisi yayınlanmıştır (Kemp ve ark. 2007 a,b).

Depresyon iki uçlu duygudurum bozukluğun uzun süren ve tedavi edeni de zorlayan evresi olmasına rağmen tedavisi ile ilgili veriler yetersizdir. Tedavi yanıtının düşük olabileceğini veya tedaviye dirençli depresyon ile karşılaşılacağını düşünmek bu veriler ışığında şaşırtıcı olmayacaktır. Aşağıdaki 2 olgu ile tedaviye dirençli iki uçlu depresyon olan hastalarda aripiprazol güçlendirme tedavisi tartışılacaktır. Hastalardan bu sunum için yazılı onam alınmıştır.

1. Hasta

Bayan Z, 51 yaşında, evli ve iki çocuğu var, ev kadını, ortaokul mezunu. 1993 yılından beri multipl skleroz (MS) tanısı ile izleniyor. Dördüncü MS atağı sırasında kortikosteroid tedavisi sonrasında, 2003 yılında çok konuşma, hareketlilik, uykusuzluk, çok para harcama yakınmaları başlamış, üç ay içinde kendiliğinden iyileşmiş. Ardından hayattan zevk almadığı, fazla uyuduğu, "kendini öldür" gibi komut veren sesler duyduğu ve eşinin kendisine zarar vereceğine dair şüphelerinin olduğu, iki kez özkiyım girişiminde bulunduğu bir dönem gelişmiş. "Psikotik özellikli major depresyon" tanısıyla paroksetin, mirtazapin, risperidon ve alprazolam başlanmış. 4 aylık tam iyilik halinden sonra hayattan zevk almama, uyku bozukluğu, isteksizlik, yorgunluk yakınmaları ile hekimine tekrar başvurmuş. Soy geçmişinde teyzesi depresyon tanısıyla ayaktan tedavi görmüş ve kız kardeşi ise çok para harcayan, hareketli, enerjik biri olarak tanımlanıyor.

4 aydır paroksetin 80 mg/g, risperidon 2 mg/g, lamotrijin 175 mg/g, ketiyapin 100 mg/g, alprazolam 1 mg/g ve ayrıca beta-glukan (Imunex) ve interferon beta-1a (Avonex)/haftada 1 ampul IM kullanırken yakınmalarının düzelmemesi üzerine ilk kez 2007'de kliniğimize yatırılarak tedavi altına alındı.

Yatışında Hamilton Depresyon Ölçeği puanı 30'du. Rutin biyokimya analizinde patoloji saptanmadı. EKG ve akciğer grafisi normaldi. Aldığı ilaçlar kesilerek 7 seans EKT uygulandı ve "iki uçlu bozukluk, ağır depresif nöbet, psikotik belirtisiz, remisyonda MS" tanılarıyla, Klinik Global İzlenim puanı 2 ve HDÖ puanı 8 olarak taburcu edildi. Taburculuk sırasındaki tedavisi venlafaksin 150mg/g, ketiyapin 200mg/g, lityum karbonat 900mg/g, klonazepam 2mg/g, daha önce kullandığı MS ilaçları olarak düzenlendi. On gün sonraki kontrol muayenesinde, depresyon belirtileri alevlenmişti, HDÖ 25 olarak saptandı. Psikotik belirtileri yoktu. Diğer ilaçlarına ek olarak Ziprasidon başlandı ve 120mg/g dozuna çıkıldı. 4 hafta sonra durumunda bir değişiklik olmaması üzerine ziprasidon kesilerek yerine amisülpirid başlandı ve 400mg/g dozuna çıkıldı. Bir ay içinde belirtileri hafifledi, HDÖ 15 puana düştü. Ancak iki hafta sonra yeniden depresif belirtileri alevlenmesi üzerine ilaçlarına lamotrijin eklendi, tedricen 200mg/g dozuna çıkıldı. Yakınmalarında 3 ay içinde hiçbir değişiklik görülmeyince levotiroksin sodyum 0.1 eklendi. Bu sırada hasta ayrıca lityum 1200mg/g, venlafaksin 225mg/g, amisülpirid 200mg/g, Lamotrijin 200mg/g, Klonazepam 1-2mg/g almaktaydı. Lityum düzeyi 0.90 mEq/l'tydi. Bir ay sonraki kontrolünde amisülpirid azaltıldı ve hastaya 10 mg/g aripiprazol başlandı. Aripiprazol başlandıktan bir ay sonrasında yakınmaları %50 oranında azalmıştı. Amisülpirid kesildi ve aripiprazol 15mg/g dozuna çıkıldı, HDÖ puanı 15 olarak belirlendi. Aripiprazol 20mg/g dozuna çıkıldı. Hastanın tedavisine başlandıktan 1 yıl sonra hastanın depresyonu iyileşmişti. Belirtisiz dönemde bir MS atağı daha geçirdi ve 2 ay süreyle kortikosteroid kullandı. Bu dönemde ve son 2 yıldır hastada yeni bir duygudurum atağı gözlenmedi. Halen venlafaksin 150mg/g, lityum karbonat 1200mg/g, lamotrijin 150mg/g ve aripiprazol 20mg/g kullanmaktadır.

2. Hasta

43 yaşında, ev hanımı, evli ve 3 çocuğu var. Yaklaşık olarak dört yıl önce ağabeyinin ölümünden sonra içe kapanma, isteksizlik, uykusuzluk ve hayattan zevk alamama şikayetleri başlayan ve 2 yıl boyunca paroksetin ve trazadon kullandığı halde tam düzelmeye olmadığı belirtilen hasta Ağustos 2008 da sinirlilik, saldırgan davranışlarda bulunma, fazla konuşma, çok para harcama ve uykusuzluk şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı. Ek bedensel bir hastalığı ve ailede ruhsal ve bedensel hastalık öyküsü olmayan hastaya iki uçlu duygudurum bozukluğu- mani dönemi tanısı ile 7 seans EKT uygulandı. Sodyum valproat 750mg/g ve olanzapin 10mg/g tedavisiyle düzelen hasta taburcu edildi. Taburculuğundan 3

ay sonra suçluluk duyguları, özkiyım düşünceleri ve psiko-motor yavaşlama ile yeniden yatırıldı ve 9 seans EKT yapıldı. Venlafaksin 750 mg/g, lityum karbonat 900mg/g, lamotrijin 50mg/g ile taburcu edilen hastanın depresyonu bir ay sonra alevlendi. Lityum düzeyi 0.82mEq/lr'ydi. İlaç dozları artırıldı. Venlafaksin 300mg/g, lityum karbonat 900mg/g, lamotrijin 150mg/g, levotiroksin sodyum 0.05mg/g ile 3 ay içinde yakınmalarında düzelme olmayan ve HDÖ puanı 27 olan hastanın ilaçlarına güçlendirme tedavisi olarak aripiprazol 10mg/g eklendi. 15mg/g'e çıkarıldıktan 1 ay sonra HDÖ puanı 20 idi. Aripiprazol 20mg/g dozuna çıkıldı. 1 ay sonraki kontrolünde insanları özlemeye başladığını, artık eskisi gibi kendini suçlamadığını söylüyordu. HDÖ puanı 14 olan hastanın 2 aylık izlem sonrası Aripiprazol 30mg/g olarak ayarlandı. Bu dozdan sonra HDÖ puanı 5 olan hasta 6 aydır tam remisyondadır. Halen venlafaksin 300mg/g, lityum karbonat 1200mg/g, lamotrijin 150mg/g ve aripiprazol 30mg/g kullanmaktadır.

TARTIŞMA

İki uçlu depresyonda direnç kavramı tek uçlu depresyondaki tedaviye direnç kavramı kadar tanımlanmış değildir. İlk hastada gerek MS, gerekse MS tedavisi için kullandığı ilaçlar da (kortizon ve interferon) hastanın belirtilerinde alevlenmelere neden olabileceği akla gelebilir. Kortikosteroid tedavisi sırasında duygudurum belirtileri, özellikle de manik dönem belirtileri ortaya çıkabilir. Ancak bu belirtilerin steroid alımını takiben 3-7 gün içinde çıktığı ve ilaç kesiminden sonra yaklaşık 10 gün içinde yatıştığı bildirilmektedir (Brown ve ark. 2002). Bizim hastamızda kortikosteroid tedavisi sonrasında manik dönem ortaya çıkmıştır. Bu nedenle hastanın manik döneminin ilaca bağlı olarak ortaya çıkmadığını düşünebiliriz. Hastamız yaklaşık 15 yıldır beta gluklan ve haftada bir IM interferon beta 1a kullanmaktadır. Beta gluklanla ilgili duygudurum bozukluğu birlikteliği gösterilmemiştir. Depresyon tedavisine direncin nedeni interferon beta 1a olabilir. Yapılan çalışmalarda interferon beta 1a başladığında 2-6 ay içinde depresif belirtilerin ortaya çıktığı (Mohr ve ark. 1999), ancak bu belirtilerin interferon verilmesinden çok tedavi öncesi depresif belirtilerin şiddetine bağlı olabileceği gösterilmiştir (Fehr ve ark. 2002). İki randomize ve kontrollü çalışmanın birincisinde MS olan interferon beta 1a ve plasebo alan hastalarda depresif belirtiler açısından bir fark bulunmamıştır (Patten ve Metz 2002). İkincisinde ise yine MS olan ve interferon beta 1a başlanan hastalara başlamadan önce ve 12 ay sonrasında Beck depresyon envanteri verilmiş ve fark bulunmamıştır (Zephyr ve ark. 2003). Bu bilgiler ışığında MS olan hastalarda interferon kullanımının depresif bozukluk riskini artırdığına dair net bir kanıt yoktur (Chwastiak ve Ehde 2007), ancak var olan depresif belirtilerin şiddetini ya da tedavi yanıtını etkileyebileceğini varsayabiliriz. Birinci hasta son depresyon döneminde 2 duygudurum dengeleyicisi, 2 grup antidepresan,

3 ayrı atipik antipsikotik ve tiroid hormonu güçlendirme tedavisine yanıt vermemiştir. İkinci olguda ise en azından 2 yıllık süren depresyon döneminden mani dönemine girdiğini, mani dönemi sonrası yeniden gelişen depresif dönemin ise 2 duygudurum dengeleyicisi, bir çift etkili antidepresan ve tiroid hormonu güçlendirme tedavisine yanıtızsız olduğunu görüyoruz.

Post ve arkadaşları bipolar depresyonu olan hastaları major depresif bozukluğu MDB olan hastalarla karşılaştırdılar. Akut dönemin tedavisini takiben 1 yıl izledikleri olguların %30'unun depresyon nedeniyle çalışmadan çıktıklarını, bipolar hastalarda antidepresanlara yanıtızsızlığın MDB hastalarına göre 1.6 kat, yanıt alınan olgularda ise yanıtın kaybolmasının 3.4 kez daha fazla olduğunu buldular (Post ve ark. 2003). Her iki vakamızda depresif atakları düzeltmek için duygudurum düzenleyicileri, venlafaksin, atipik antipsikotikler ve L-tiroksinin birlikte kullanılmasına yanıtızsızlık ya da kısmi yanıt gözlenmiştir.

Duygudurum bozukluklarında atipik antipsikotik kullanımının etkinliğinin nörobiyolojik temelini hala kanıtlanması gerekirken, dopamin D2 ve serotonin 5HT2A reseptör blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. 5HT2A reseptörleri presinaptik dopaminerjik nöronlarda bulunmaktadır ve bu heteroreseptörlerin uyarılması dopamin salınımını engellemektedir. Bu reseptörlerin blokajı da dopamin salınımında artışa yol açmaktadır. Atipik antipsikotiklerin 5HT2A reseptörlerini bloke ederek dopamin seviyelerini arttırmaları beklenir (Yatham ve ark. 2005).

Aripiprazol D2 ve 5HT1A parsiyel agonizması ile antipsikotik ve antimanik etkinlik gösteren tek ajandır (Keck ve McElroy 2003) ve aynı zamanda 5HT2A antagonistidir (Mazza 2009). Akut manide ve mani atağının önlenmesinde etkinliği gösterilmiştir (Uluşahin 2008, Yatham 2011). Ek olarak aripiprazol'un serotonin geri alım inhibitörleri tedavisini güçlendirme için kullanıldığında dirençli depresyon ve anksiyetenin tedavisinde yararı olduğu gösterilmiştir (Worthington ve ark. 2005). Bu da dopamin ve serotonin üzerindeki çift etki ile aripiprazolün tedaviye direncin kırılmasında etkili rol oynadığını göstermektedir.

Birkaç küçük, açık uçlu ve geriye dönük dosya analizi ile yapılan çalışmada bipolar depresyon tanısı alan yatan hastada aripiprazol ekleme tedavisinin pozitif etkileri bildirilmiştir ancak henüz bipolar depresyon tanısı alan hastalarda çiftkör çalışmalar ile bu sonuç yordanmamıştır (Ketter ve ark. 2006, McElroy ve ark. 2007, Sokolski 2007, Dunn ve ark. 2008). Ancak Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından unipolar depresyon tedavisinde aripiprazol ekleme tedavisi onaylanmıştır ve bipolar depresyon tanısı alan hastalarda da ekleme tedavisi yararlı olabileceği belirtilmiştir.

Olgularımızda tedaviye yanıtızsızlığın göstergesi olan etkenler; ilk olgumuzda geçmişte psikotik özellik olması, MS olması

ve ara ara kortizon ve düzenli interferon (Galeazzi ve ark. 2005) kullanması, her iki hastanın da antidepresanlara ve duygudurum dengeleyicilerine yanıtlarının iyi olmaması, EKT ile tedaviye kısmi bir yanıt alınması ve sık depresyonlarının olmasıdır. Aripiprazolün 20-30 mg/g dozlarında kullanıldığında her iki hastada da klinik iyileşmenin görülmesi

tedaviye dirençli bipolar depresyon tedavisinde de, tedaviye direnci olmayan bipolar depresyon olguları ya da MDB olan olgularında olduğu gibi aripiprazol ekleme tedavisinin iyi bir seçenek olduğunu vurgulaması açısından önemlidir. Bu alanda yapılacak geniş örneklemli, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Akiskal HS (2005) The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *J Affect Disord*, 84:107-15.
- Uluşahin A (2008) İki uçlu bozuklukta aripiprazol. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18(Ek 1):27-34.
- Brown ES, Suppes T, Khan DA ve ark. (2002) Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*, 22:55-61.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W ve ark. (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 162:1351-360.
- Chwastiak LA, Ehde DM (2007) Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*, 30(4):803-17.
- Dunn RT, Stan VA, Chriki LS ve ark. (2008) A prospective, open-label study of Aripiprazole mono- and adjunctive treatment in acute bipolar depression. *J Affect Disord*, 110:70-4.
- Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K (2002) Multiple sclerosis, interferon beta 1b and depression. *J Neurol*, 248:815-20.
- Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G ve ark. (2005) Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci*, 26:255-62.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K ve ark. (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161:217-22.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS ve ark. (2008) Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 65:386-94.
- Keck PE Jr, McElroy SL (2003) Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Invest Drugs*, 12:655-62.
- Kemp DE, Dago PL, Straus JL ve ark. (2007) Aripiprazole augmentation for treatment-resistant bipolar depression: sustained remission after 36 months. *J Clin Psychopharmacol*, 27(3):304-5.
- Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J ve ark. (2007) Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(2):574-7.
- Ketter TA, Wang PW, Chandler RA ve ark. (2006) Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry*, 18: 169-72.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA ve ark. (2007) Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*, 9:531-35.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C ve ark. (2007) Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*, 9:103-13.
- Mazza M, Squillaciotti MR, Pecora RD ve ark. (2009) Effect of aripiprazole on self-reported anhedonia in bipolar depressed patients. *Psychiatry Res*, 165:193-96.
- McElroy SL, Suppes T, Frye MA ve ark. (2007) Open-label aripiprazole in the treatment of acute bipolar depression: a prospective pilot trial. *J Affect Disord*, 101: 275-81.
- Mohr DC, Likosky W, Dwyer P ve ark. (1999) Course of depression during initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 56:1263-5.
- Patten SB, Metz LM (2002) (SPECTRIMS Study Group): Interferon beta 1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology*, 59:744-46.
- Post RM, Leverich GS, Nolen WA ve ark. (2003) A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord*, 5:396-406.
- Sokolski KN (2007) Adjunctive aripiprazole in bipolar I depression. *Ann Pharmacother*, 41(1):35-40.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J ve ark. (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60:1079-88.
- Yatham LN (2011) A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord*, 128 (suppl.1): 1: 21-8.
- Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E ve ark. (2005) Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 66(suppl.5):40-8.
- Worthington III JJ, Kinrys G, Wygant LE ve ark. (2005) Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 20:9-11.
- Zephir H, DeSeze J, Stojkovic T ve ark. (2003) Multiple sclerosis and depression: influence of interferon beta therapy. *Mult Scler*, 9:284-88.