

# Presentación neuropsiquiátrica pura de la Esclerosis Múltiple

28 de octubre de 2013

Am J Psychiatry 2004;161:226-231. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.226

Ali A. Asghar-Ali, M.D.; Katherine H. Taber, Ph.D.; Robin A. Hurley, M.D.;  
L. Anne Hayman, M.D.

Traducción con modificaciones, Marcelo Escobal

Se discuten pacientes ingresados a un hospital psiquiátrico de agudos por cuadros psiquiátricos sin hallazgos somáticos. Cada paciente recibió una evaluación extensiva que incluyó una evaluación psiquiátrica, imagenología, estudios de laboratorio, punciones lumbares y estudios neuropsicológicos. En ambos casos el diagnóstico final fue de Esclerosis Múltiple.

## Caso 1

A., 54 años, sexo femenino. MI: abandono de tratamiento con tiroxina. EA: paciente llorando, aparenta estar deprimida, relata que “Dios dijo” que dejara de tomar la medicación. Ni tiene antecedentes de patología psiquiátrica, abuso de sustancias, convulsiones, traumatismo de cráneo o exposición a tóxicos. Ocho días más tarde, comienza con verborrea, lenguaje tangencial, desorganización, delirios de grandiosidad (relataba recibir mensajes de Dios), labilidad afectiva y dificultades para mantener la atención. En entrevistas con terceros surge que ha estado “escuchando a Dios” durante el último año. Las voces le dicen que abandone su trabajo (que mantuvo por 20 años) para volverse evangelista. No se observan déficits cognitivos obvios. La Sra. A. fue ingresada con un diagnóstico presuntivo de Trastorno Bipolar, Episodio Maníaco y se le indicó divalproato y risperidona.

Inicialmente mostró respuesta a la medicación, pero durante la internación mostró variaciones importantes en el afecto (llantos, gritos, euforia) y a nivel del pensamiento (incoherencia, tangencialidad, pérdida de asociaciones) a pesar de cumplir con la medicación. Particularmente preocupante fue su pobre funcionamiento cognitivo y juicio. Aunque tenía un buen nivel de funcionamiento

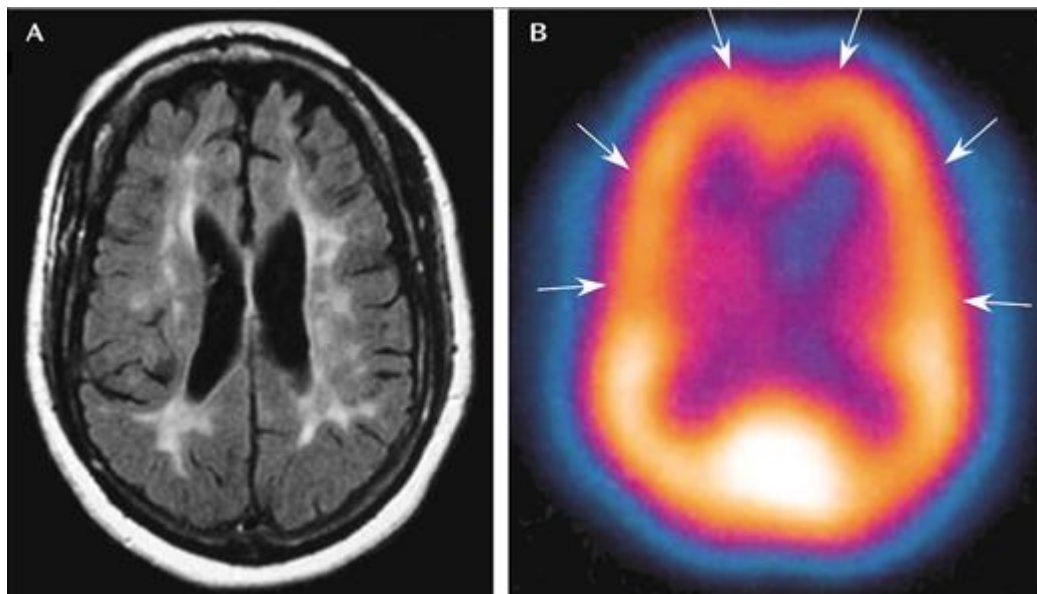


Figura 1: Resonancia Magnética (RM) ponderada en T2 con recuperación de la inversión de atenuación de fluidos y tomografía por emisión monofotónica (SPECT) de la paciente A. En la primera imagen se ven múltiples lesiones confluentes en la sustancia blanca periventricular y subcortical. En la imagen B, el flujo sanguíneo cerebral está claramente reducido a nivel de corteza frontal y parietal (flechas).

premórbido, en el hospital le fue imposible entender el régimen de administración de medicación y mostró escasa comprensión de su patología.

Se realizó interconsulta con neurología y el único hallazgo patológico fue la reducción de reflejos de forma uniforme a nivel bilateral en extremidades superiores e inferiores. El ionograma, hemograma, orina, niveles de B12, ácido fólico, tiempo parcial de tromboplastina, INR y funcional hepático fueron normales. También fueron negativos: VDRL (RPR), hepatitis B y C, HIV, ACAN, Factor Reumatoideo, CES, drogas en orina, test de embarazo.

La función tiroidea mostró inicialmente una pequeña elevación en TSH (6.98  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) con niveles normales de T3 y T4.

La TAC de cráneo mostró una reducción de la materia blanca en lóbulos parietales. La resonancia magnética (RM) subsiguiente mostró lesiones de alta intensidad de señal multifocales y difusas en el parénquima cerebral, principalmente en la sustancia blanca profunda de ambos hemisferios. Estas imágenes se veían mejor en imágenes de recuperación de inversión atenuadas por fluidos. También se encontró anomalías en la sustancia blanca, atrofia y lesiones focales en la sustancia blanca restante de ambos hemisferios (Figura 1).

Las lesiones eran sugerentes de una enfermedad desmielinizante, aunque ninguna imagen se intensificó con gadolinio (las lesiones probablemente no estuviesen activas). Una TEP mostró una disminución leve en la perfusión de los ambos

lóbulos frontales y parietales, con flujo sanguíneo normal en el resto del cerebro (Figura 1).

Los hallazgos de la RM sugieren la posibilidad de Esclerosis Múltiple, planteándose la realización de una punción lumbar. El análisis del LCR confirmó la presencia de bandas oligoclonales de inmunoglobulina. Los restantes índices del LCR eran normales.

El EEG mostró un foco de actividad de ondas lentas en la región temporal, sugiriendo una anomalía focal.

Los consultantes neurológicos diagnosticaron una Esclerosis Múltiple crónica progresiva (primaria progresiva). Recomendaron tratamiento con ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> intravenosas en pulsos de uno por mes por 4 a 6 meses, junto con interferon INF- $\beta$ 1b, 0.3 mg en inyección subcutánea día por medio para el tratamiento de mantenimiento.

Se retomó levotiroxina a dosis de 75 $\mu$ g/día por su hipotiroidismo.

Se realizó un estudio neuropsicológico para evaluar los déficits cognitivos de la Sra. A. El WAIS-III la ubicó en el rango límite del funcionamiento intelectual, aunque su nivel de funcionamiento premórbido era alto. También mostró enlentecimiento en el procesamiento de información, pensamiento concreto, disminución de la evocación, perseveración y dificultades en las habilidades constructivas.

Aunque las oscilaciones de humor disminuyeron, continuó mostrando pobre insight y juicio, manteniendo la creencia de que podría vivir y trabajar de forma autónoma. Luego de administrar un test de evaluación de habilidades de la vida cotidiana y de una prueba de convivencia con su familiar con supervisión las 24 horas, la Sra. A. fue dada de alta a una unidad de cuidados cerrada.

## Caso 2

B, 50 años, sexo femenino. Al momento del ingreso se le diagnosticó crisis convulsiva parcial compleja, con mala evolución por escasa adherencia al tratamiento. En la evaluación mostró aumento del flujo verbal, fuga de ideas, hiperreligiosidad y exhibición de comportamiento sexual inapropiado (se desviste ante el personal de salud). Expresaba ideas de grandiosidad y ocasionalmente culpa en relación a su percepción de transgresiones. Fue ingresada a sala psiquiátrica con indicación de olanzapina, manteniendo su tratamiento con anticomiciales de lamotrigina 450 mg cada 12 horas, y oxcarbamazepina 600 mg en la mañana y 900 mg de noche. No se encontraba tomando otra medicación y no tenía antecedentes de diagnósticos psiquiátricos, abuso de sustancias, traumatismo de cráneo o exposición a tóxicos.

Durante su permanencia se rehusó a tomar la medicación en función de ideas delirantes persecutorias. Mostró ausencia de conciencia de morbidez y déficits de memoria (incapacidad de dar información ordenada cronológicamente o de forma fiable) y de lenguaje (uso de palabras aproximadas, neologismos). El examen físico completo no reveló déficits neurológicos periféricos.



Figura 2:

RM (ponderada en T2, con RIAF) de la paciente B. Se ven múltiples lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical. La imagen del “dedo de Dawson” (flecha) es un hallazgo característico de la EM.

Los datos de laboratorio incluyeron niveles normales en ionograma, proteinograma electroforético, hemograma, dosificación de prolactina, anticuerpos antinucleares, VDRL.

El EEG mostró alteraciones difusas y actividad lenta bilateral en región frontotemporal, así como un foco epiléptico frontotemporal. La RM mostró múltiples lesiones en la sustancia blanca periventricular, parcheadas, punteadas, de señal de alta intensidad (incluyendo la imagen distintiva del dedo de Dawson, Figura 2). Esto sugiere un proceso desmielinizante y se indicó una punción lumbar. El LCR mostró bandas oligoclonales que apoyaron el diagnóstico de un proceso desmielinizante. El LCR analizado no mostró otras anomalías.

La Sra. B. también realizó una evaluación neuropsicológica. La administración del WAIS-III reveló un CI global de 67. Esto estaba muy por debajo de lo esperado para su nivel educativo (una maestría) y entorno cultural. La Sra. B. mostró dificultades para encontrar palabras y en la evocación, a pesar de mostrar un lenguaje conversacional intacto. Su capacidad de evocación de información contextual o auditivo-verbal estaba severamente alterada mostrando además confabulación. No fue capaz de comprender el concepto de secuencias alternantes en el Trail Marking Test (2). También se notó perseveración y distraibilidad significativa. El MMPI mostró una elevación en la escala de hipomanía. Su puntuación en la Kohlman Evaluation of Living Skills mostró déficits en la

conciencia de peligrosidad de situaciones hogareñas, una incapacidad de identificar acciones apropiadas en casos de enfermedad o accidentes y una incapacidad para manejarse con un presupuesto mensual o realizar operaciones bancarias.

Durante su estadía, la Sra. B. se rehusó a tomar múltiples antipsicóticos, incluyendo olanzapina, ziprasidona y risperidona. Sin embargo continuó tomando sus fármacos anticomiciales. Luego de rehusarse a múltiples intervenciones farmacológicas el neurólogo consultante simplemente solicitó que la Sra. B. sea seguida de forma ambulatoria. Fue dada de alta con la recomendación de supervisión las 24 horas y fue declarada incapaz de retornar a la actividad laboral.

## Discusión

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria que puede afectar cualquier parte del SNC incluyendo pares craneanos. La causa de la enfermedad es desconocida, aunque la mayoría de las hipótesis apuntan a una etiología viral o autoinmune (3). El trastorno es generalmente visto como puramente neurológico con manifestaciones clínicas que incluyen alteraciones motoras, déficits sensoriales, disfunción intestinal o vesical y neuritis óptica. La EM tiende a seguir uno de 4 cursos clínicos, cada uno de los cuales puede tener una severidad variable. El más común (66 % de los pacientes) es un curso de recaídas-remisiones con recuperación total luego de una exacerbación. La forma “secundariamente progresiva” (16 %) se refiere al curso con recaídas-remisiones que empeora progresivamente, sin remisiones completas luego de cada empuje. Las formas “primariamente progresivas” (15 %) tienen un curso progresivo desde el inicio, los síntomas no remiten y no se observan ataques agudos. La forma llama “EM benigna”, tienen un empuje con recuperación y no presentan una segunda recaída, generalmente no buscan atención médica y se detectan por autopsias (3).

El estudio de la EM desde una perspectiva psiquiátrica estuvo presente de larga data. Cotrell y Wilson, en 1926 (4), dividieron la “sintomatología mental” de la EM en síntomas intelectuales y síntomas emocionales, con una observación poco frecuente de trastornos psicóticos.

Díaz-Olavarrieta et al. (5) confirmaron los hallazgos de Cotrell y Wilson cuando administraron el Inventario Neuropsiquiátrico (6) a 44 pacientes con EM que no estaban bajo tratamiento con esteroides ni estaban experimentando un período de exacerbación de la enfermedad. Encontraron que el 95 % de los pacientes estaban experimentando síntomas neuropsiquiátricos. La evaluación revelaba que la disforia y los síntomas depresivos eran los más comunes (79 %) seguidos de agitación (40 %), ansiedad (37 %), irritabilidad (35 %), apatía (20 %), euforia (13 %), desinhibición (13 %), alucinaciones (10 %) y delirios (7 %).

A través de los años, la alta preponderancia de síntomas psiquiátricos en los pacientes con EM llevó a sugerir que la enfermedad debería ser incluida rutinariamente como diagnóstico diferencial de pacientes con patología psiquiátrica (7-9). Lyoo et al. (7) realizaron RNM en 2.783 pacientes internados consecuti-

vos, entre 15 y 59 años, que habían sido derivados como parte de su evaluación psiquiátrica. Inicialmente 53 pacientes (1.9%) mostraron un patrón de hiperintensidad de la sustancia blanca (HSB) consistente con EM. Luego, 2 neurorradiólogos (ciegos para la razón de la derivación y el diagnóstico) revisaron las RM y las categorizaron según los criterios de Paty et al. (10). Sus hallazgos indicaban que 0.83% de los pacientes tenían HSB ponderada en T2, consistente con EM. Aunque no se puede establecer una clara relación causal entre los hallazgos neurológicos y la presentación clínica, el porcentaje de pacientes psiquiátricos con HSB consistente con EM fue 15 veces mayor que la prevalencia reportada de EM en EEUU (0.058%). Nuevamente, los trastornos afectivos (depresión y trastorno bipolar) fueron los hallazgos psiquiátricos más comunes en estos pacientes.

Dado que las pacientes carecían de historia psiquiátrica previa, abuso de sustancias o lesión cerebral y la limitada respuesta a medicación psicotrópica convencional, se realizó diagnóstico de Trastorno Bipolar por Esclerosis Múltiple (sin los hallazgos periféricos generalmente asociados con EM). Una hipótesis alternativa es que las pacientes estuviesen experimentando una manía atípica de aparición tardía y que las imágenes y anomalías de laboratorio fueran hallazgos incidentales. Sin embargo, aunque no pueda realizarse un vínculo causal claro, los datos son altamente sugestivos de un diagnóstico de trastorno afectivo de causa médica.<sup>1</sup>

Un componente interesante de ambos casos involucra la presentación inicial de los síntomas en relación a la localización de la lesión. Ambas pacientes tenían lesiones en los lóbulos frontales. El lóbulo frontal, y más específicamente el córtex prefrontal, es responsable de la síntesis de información de diferentes regiones del cerebro colocándola en contextos socialmente apropiados. Las funciones reconocidas del córtex prefrontal incluyen planificación, organización, inhibición, empatía y motivación. Estas funciones se cree que son ejecutadas por 3 circuitos cerebrales distintos contenidos en las porciones del lóbulo frontal dorsolateral prefrontal, orbitofrontal y cingulado anterior (11, 12). Las proyecciones axonales desde estas áreas corticales pasan, a través de la sustancia blanca, a estructuras subcorticales. La disrupción de estos circuitos puede ocurrir en cualquiera de estas topografías. Más de un circuito puede dañarse, especialmente en la sustancia blanca, donde las vías se encuentran extremadamente próximas.

El córtex dorsolateral prefrontal es considerado responsable de las funciones ejecutivas (por ejemplo para tareas tales como planificación, organización

---

<sup>1</sup>“Con respecto a la paciente B hay dos cosas que me llaman la atención una es que presentó crisis parciales y deterioro cognitivo, elementos muy sugestivos de encefalitis límbica (la cual puede ser autoinmune) y no tanto una EM ya que es extremadamente infrecuente que la misma se presenté con crisis convulsivas (dado que la afectación es de sustancia blanca y no gris). El profesor Oehninger decía que para atribuir las crisis epilépticas a una EM, deberían verse imágenes que captan gadolinio en anillo en contacto con sustancia gris. Lo otro del segundo caso es que luego de los 50 años aparecen imágenes desmielinizantes que no tienen por qué deberse a EM y sí pueden ser vasculares (de pequeños vasos). Las características radiológicas de las lesiones de EM están bien descritas (en los criterios diagnósticos de Poser por ejemplo) y siempre el FLAIR y en un corte sagital es el mejor para ver lesiones típicas entre ellas los ‘dedos de Dawson’”. F. Ricagni.

y atención). Cuando los pacientes tienen dañado este circuito aparece perseveración, pensamiento concreto y tienen dificultades con el cambio de contextos y para filtrar distracciones ambientales, así como alteración en las habilidades constructivas y tareas motoras secuenciales. Los dos pacientes mostraban claramente estos síntomas durante su evaluación.

El córtex orbitofrontal manejaría los comportamientos socialmente apropiados y la empatía. Las lesiones pueden causar impulsividad, labilidad, cambios de personalidad y falta de sensibilidad interpersonal. Esta constelación de síntomas es consistente con los síntomas maníacos observados en ambas pacientes.

La tercera región es el córtex cingulado anterior, que se piensa que tiene 2 subdivisiones: una afectiva y una cognitiva (13). La porción afectiva tiene conexiones con las regiones límbica y paralímbica, incluyendo el córtex orbitofrontal. La subdivisión cognitiva conecta con el córtex parietal, la médula espinal y el córtex prefrontal dorsolateral. Las conexiones del córtex cingulado anterior marcan el entrelazamiento y la interdependencia de los circuitos frontales.

La disrupción de estos circuitos explicaría la presentación clínica de estas pacientes. Hallazgos similares han estado implicados en las depresiones del adulto mayor. Taylor et al. (14) usaron un mapeado estadístico paramétrico para identificar lesiones de sustancia blanca en adultos mayores deprimidos. Encontraron una asociación entre lesiones de sustancia blanca en tractos que conectaban las regiones frontales inferiores a los ganglios basales y la depresión de estos pacientes. Evidencia previa también asociaba depresión tardía, ganglios basales y lesiones con HSB (15, 16). Alexopoulos et al. (17, 18) definieron el “síndrome de disfunción ejecutiva-depresión” en el adulto mayor, que se conceptualiza como un trastorno depresivo distinto marcado por una disfunción ejecutiva como resultado de lesiones en los ganglios basales y región frontal izquierda. Reportan también que pacientes con el síndrome de disfunción ejecutiva-depresión tienen menor respuesta al tratamiento antidepressivo y tienen menos síntomas vegetativos. Estas características recuerdan a nuestros casos en cuanto a la disfunción ejecutiva y respuesta a la medicación psicotrópica.

Un segundo aspecto es el referido a las técnicas de imagen y detección de lesiones. Lyoo et al. (7) usando imágenes ponderadas en T2, encontraron que el 0.83 % de los pacientes tenían HSB consistente con EM. Postulamos que esto podría ser mayor si hubiesen estado disponibles técnicas de RM más modernas. Las mejoras en las imágenes ponderadas en T2 incluyen la adición de eco de spin rápido y la recuperación de inversión atenuada de fluidos. El eco de spin rápido permite secciones contiguas más finas de imágenes ponderadas en T2, lo que permite una mejor detección. La técnica de recuperación de inversión atenuada de fluidos permite eliminar la señal fuerte del LCR, permitiendo una delineación más fina de las lesiones de EM que puedan estar presentes adyacentes a los espacios limítrofes del LCR (19). Ambas técnicas mejoran la sensibilidad de la RM y como consecuencia la capacidad de detección de lesiones.

Dos nuevas técnicas de RM se usan actualmente en investigación]: las imágenes con tensor de difusión y la transferencia de magnetización. La imagen con tensor de difusión usa la velocidad a la cual se difunde el agua en la sustancia blanca para evaluar la dirección y la integridad de los tractos de sustancia blan-

ca (20). Más recientemente Rovaris et al. (21) implementaron la técnica para diferenciar EM secundariamente progresiva de primaria progresiva. La transferencia de magnetización depende del intercambio de magnetización entre los protones menos móviles (ligados a macromoléculas celulares) y protones más móviles (presentes en el agua celular). Una baja tasa de transferencia de magnetización indica una reducción de la capacidad de las macromoléculas del SNC de intercambiar magnetización con las moléculas de agua circundantes, representando un daño de la mielina o de la membrana axonal (22). Filippi et al. (22) investigaron esta técnica como herramienta diagnóstica en pacientes con EM.

Un tercer punto de interés en estos casos es el tratamiento médico de pacientes con síntomas neuropsiquiátricos de la EM. Una revisión de la literatura no reveló ninguna modalidad de tratamiento específico en la EM que se presenta solamente con síntomas neuropsiquiátricos. Las pautas recientes del tratamiento de la EM (23) dividen los tratamientos en aquellos para la fase aguda y los que afectan el curso a largo plazo de la enfermedad.

El principal tratamiento de las exacerbaciones agudas siguen siendo los corticosteroides. Polman et al. (23) recomiendan metilprednisolona como “la intervención de elección en pacientes con una exacerbación aguda que requieran tratamiento”. Los efectos secundarios de la metilprednisolona IV incluyen psicosis, úlceras pépticas e infecciones. Adicionalmente, la ACTH intramuscular mostró eficacia, pero no es el tratamiento de primera línea (menos rápida y menos efectiva que la metilprednisolona). La plasmaféresis debe ser reservada solo para pacientes con síntomas agudos fulminantes luego de una prueba terapéutica con esteroides intravenosos.

La revisión de tratamientos que modifican el curso de la enfermedad realizada por Polman et al. (23) definió 2 tratamientos aprobados: IFN- $\beta$  y acetato de glatiramer. Hay dos tipos de IFN aprobados para el tratamiento de la EM. El IFN- $\beta$ a se administra por inyección IM una vez al mes o una vez por semana según la preparación. El IFN- $\beta$ b se administra de forma subcutánea en días alternos. Los efectos secundarios incluyen síntomas de tipo gripales (incluyendo fiebre), mialgia, elevación de algunas variables del funcional hepático o anemia. No hay preferencia por una otra forma de IFN. Hay preocupación creciente en relación a los efectos depresógenos del IFN. Una revisión de la literatura mostró 2 estudios randomizados controlados en los que se concluye que la depresión no es un efecto del tratamiento con IFN- $\beta$ 1a (24) y que no hay evidencia de aumento de síntomas depresivos. No hay estudios que evalúen la posibilidad de efectos en el humor del IFN- $\beta$ 1b (la paciente A recibió IFN- $\beta$ 1b). De todos modos se recomienda en la práctica clínica asesorar acerca de la depresión e investigar síntomas depresivos a intervalos regulares en el transcurso de un tratamiento con IFN (25). Pacientes con historia de depresión que estén iniciando un tratamiento con IFN deben recibir un agente serotoninérgico y deben monitorizarse síntomas depresivos en el seguimiento (25).

Polman et al (23) recomiendan que el acetato de glatiramer debe ser reservado para casos resistentes a IFN- $\beta$  o que no lo toleren por efectos secundarios. Esa guía revisa tratamientos aún no aprobados específicamente para la EM: agentes antivirales, ciclofosfamida, cladribina y plasmaféresis.



Los tratamientos cuyos riesgos y efectos secundarios superan eventuales beneficios incluyen: azatioprina, ciclosporina A, IFN- $\alpha$ , metotrexate e irradiación linfoide total.

Se contraindica el tratamiento con corticosteroides para la modificación del curso de la enfermedad así como el IFN- $\gamma$ .

La Sra. A. recibió ciclofosfamida e IFN- $\beta$ 1b. No se usaron esteroides por el temor a una exacerbación de la psicosis. Además, las lesiones no parecían agudas en la RMN. Se podría haber explorado la alternativa de ACTH IM como alternativa a la metilprednisolona, o eventualmente usar metilprednisolona corriendo el riesgo de un aumento de síntomas psicóticos.

La Sra. B. tampoco recibió tratamiento para la fase aguda ya que no tenía lesiones activas. Se rehusó a tomar medicación que no sean los anticomiciales y se le indicó seguimiento neurológico y psiquiátrico.

El tratamiento de las pacientes con medicación psicotrópica no tuvo la eficacia esperado. Esto es consistente con la respuesta a la medicación en pacientes con HSB: la extensión de la lesión de la SB subcortical tiene una correlación inversa con la respuesta al tratamiento, como fue reportado por Hickie et al (26) y otros (27-30).

Estos casos destacan la necesidad de incluir la EM dentro de los diagnósticos diferenciales e iniciar la valoración apropiada para identificar la enfermedad. Debe descartarse la causa médica antes de diagnosticar un trastorno psiquiátrico primario. Debe sospecharse sobre todo en pacientes con cuadros de inicio tardío o con características atípicas, hallazgos físicos periféricos, falta de respuesta a tratamientos estándar y cambios cognitivos. En caso de sospecha de EM, se recomienda la realización de tests de laboratorio, imagenología (en especial RM ponderada en T2 con recuperación de la inversión atenuada por fluidos) y punción lumbar. Los test neuropsicológicos puede ayudar a determinar déficits cognitivos. Si se piensa que los síntomas cognitivos y del humor son parte del cuadro de EM, se recomienda el tratamiento de éstos síntomas con la medicación de la enfermedad de base. Hay escasa información acerca del tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la EM con medicación psicotrópica, por lo cual se recomienda individualizar el tratamiento según los síntomas blancos con lo agentes que se consideren más apropiados.

## Referencias

- 1 Kohlman Thompson L: The Kohlman Evaluation of Living Skills, 3rd ed. Rockville, Md, American Occupational Therapy Association, 1992
- 2 Reitan RM: Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mo Skills* 1958; 8:271-276
- 3 Bradley WG: *Neurology in Clinical Practice*. Boston, Butterworth-Heinemann, 2000
- 4 Cottrell SS, Wilson SAK: Affective symptomatology of disseminated sclerosis; study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol* 1926; 7:1-30
- 5 Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C: Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*

1999; 11:51–57

6 Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308–2314

7 Lyoo IK, Seol HY, Byun HS, Renshaw PF: Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:54–59

8 Kellner CH, Davenport Y, Post RM, Ross RJ: Rapidly cycling bipolar disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1984; 141:112–113

9 Matthews WB: Multiple sclerosis presenting with acute remitting psychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42:859–863

10 Paty DW, Oger JFF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V, et al: MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38:180–185

11 Tekin S, Cummings JL: Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry—an update. *J Psychosom Res* 2002; 53:647–654

12 Burruss JW, Hurley RA, Taber KH, Rauch RA, Norton RE, Hayman LA: Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology* 2000; 214:227–230

13 Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K: Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002; 53:545–574

14 Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR: Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:539–544

15 Figiel GS, Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Nemeroff CB: Caudate hyperintensities in elderly depressed patients with neuroleptic-induced parkinsonism. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4:86–89

16 Krishnan KR, McDonald W, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain M, Boyko OB, Figiel GS, Ellinwood EH Jr: Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243:41–46

17 Alexopoulos G, Kiosses D, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML: Clinical presentation of the "depressed-executive dysfunction syndrome" of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10:98–106

18 Alexopoulos GS: The "depression-executive dysfunction syndrome of late life": a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:22–29

19 Hurley RA, Taber KH, Zhang J, Hayman LA: Neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:5–7

20 Taber KH, Hurley RA: The role for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (in press)

21 Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, Ghezzi A, Caputo D, Montanari E, Bertolotto A, Bergamaschi R, Capra R, Mancardi GL, Martinelli V, Comi G, Filippi M: Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2002; 59:1406–1412

22 Filippi M, Tortorella C, Rovaris M: Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2002; 12:289–301

23 Polman CH, Thompson AJ, Murray TJ, McDonald WI (eds): *Multiple Sclerosis: The Guide to Treatment and Management*, 5th ed. New York, Demos Medical Publishing, 2001, pp 7–43

- 24 Patten SB, Metz LM (SPECTRIMS Study Group): Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002; 59:744–746
- 25 Stoudemire A: *Psychiatric Care of the Medical Patient*, 2nd ed. Oxford, UK, Oxford University Press, 1999
- 26 Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B: Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37:151–160
- 27 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalayam B, Kakuma T, Gabrielle M, Sirey JA, Hull J: Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 57:285–290
- 28 O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B: Severe deep matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *Br Med J* 1998; 317:982–984
- 29 Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS: Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychol Med* 1998; 28:1015–1026
- 30 Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO: Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1929–1932