

Psikiyatrik Bulguların Eşlik Ettiği İki Multipl Skleroz Olgusu / Two Cases of Multiple Sclerosis Accompanying Psychiatric Symptoms

Ayşegül Şengel,¹ Abdurrahman Yurtarlan,¹ Ufuk Ergün,² Abidin Erdal,² Serpil Vargel,³
Dilek Gürel Ertaş,⁴ Levent İnan²

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ANKARA

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği,² Konsültan Psikiyatristi,³ Uzman Psikoloğu,⁴
ANKARA

ABSTRACT

Two Cases of Multiple Sclerosis Accompanying Psychiatric Symptoms

Scientific background: It has been reported that; Multiple Sclerosis (MS) may be presented with many psychiatric symptoms such as anxiety, depression, mania and psychosis. MS cases presented with psychiatric symptoms were also reported.

Cases: Two MS cases, diagnosed as psychotic and bipolar disorder respectively, were reported in this paper. Both of the cases were responded to the steroid treatment, and neurological and psychiatric examinations were found to be normal after one month.

Conclusion: MS cases might be presented with psychiatric complaints and symptoms except neurological ones. We conclude that; psychiatric evaluation as well as the neurological evaluation is important in the MS cases presented with psychiatric symptoms.

ÖZET

Bilimsel zemin: Literatürde Multiple Sklerozun (MS); anksiyete, depresyon, mani, psikoz gibi birçok psikiyatrik bulgularla ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, psikiyatrik semptomlarla başlayan MS olguları da sunulmuştur.

Olgular: Bu yazıda; psikotik bozukluk ve bipolar bozukluk tanıları almış olan iki ayrı MS olgusu sunulmaktadır. Her iki olgu da steroid tedavisinden yarar görmüş ve 1 ay sonraki nörolojik ve psikiyatrik değerlendirmeleri normal bulunmuştur.

Yorum: MS olgularının, nörolojik yakınma ve muayene bulguları dışında, psikiyatrik yakınma ve bulgularla da başvurma olasılığı mevcuttur. Bu nedenle, psikiyatrik bulgularla başvuran MS olgularında, nörolojik olduğu kadar psikiyatrik değerlendirmelerin de önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Keywords: multiple sclerosis, psychosis, symptoms of relapses

Anahtar kelimeler: multipl skleroz, psikoz, atak semptomları

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Ufuk Ergün
Nilgün Sok. 4/3 Farabi Çankaya/ANKARA
Tel: 0312 595 35 88
ufukergun@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 05.07.2007
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 11.07.2007
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 24.07.2007

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), kadınlarda daha sık görülen, santral sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığıdır. Görme bozukluğu, duyu bozuklukları, ekstremitelerde motor fonksiyon kaybı, denge bozukluğu, cinsel işlevlerde bozukluk, mesane ve barsak sfinkter bozukluğu gibi farklı nörolojik defisitlerle ortaya çıkabilir. Ayrıca, bilişsel işlevlerde bozulma ve psikiyatrik bozukluklar gibi zengin bir semptom profiline de sahiptir.¹ Literatürde, MS'ye; duygudurum bozuklukları başta olmak üzere bir çok psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bildirilmiştir.²⁻⁴ MS'nin seyirinde; majör depresyon, patolojik emosyonlar, bipolar bozukluk, psikotik bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluklar görülebilir.^{3,5} Ayrıca intihar düşünceleri davranışının sık olduğu da bildirilmiştir.^{6,7} Psikiyatrik bozuklukların, MS tanısını koydurabilecek nörolojik muayene ve laboratuvar bulguları belirgin hale gelmeden önce ortaya çıkması da nadir değildir. Literatürde bipolar ve psikotik bozukluk tanısı aldıktan bir süre sonra, MS tanısı alan olgular da bildirilmektedir.^{8,9,5}

Bu yazıda duygudurum bozukluğu ve psikotik bozukluğun eşlik ettiği iki MS vakası sunulmuştur.

OLGULAR

Olgu 1

26 yaşında, erkek, bekâr, üniversite öğrencisi.

10 gündür baş dönmesi, sol yüz yarısında uyuşma, bacaklarda güçsüzlük, bulanık görme yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu.

Nörolojik muayenede patolojik bulgular:

Bilateral midriyazis, lateral bakışta nistagmus (sola bakışta belirgin), solda direkt ışık refleksi kaybı, sol hemihipoestezi, T7-T8 seviyesinin altında hipoestezi.

Kranyal MR: Sol serebellar pedinkülde, her iki serebellar hemisferde, korpus kallozum gövdesinde,

bilateral perikallosal ve periventriküler beyaz cevherde, her iki internal kapsül bölgesinde, her iki sentrum semiovalede, temporal, oksipital, frontal ve paryetal lobların subkortikal beyaz cevherde multipl skleroz ile uyumlu, aktif MS plakları saptandı.

Psikiyatrik öykü: Hastanın yaklaşık yedi yıl önce, bir ay kadar süren; hayattan zevk alamama, mutsuzluk, uyku ve iştah bozukluğu, alınganlık, persekütif düşümsel aşırı uğraşlar, kirlenme obsesyonları, yıkanma-temizlenme kompulsiyonlarının bulunduğu bir dönem geçirdiği öğrenildi. Hasta, üç yıl önce üzücü bir haber aldıktan sonra başlayan; uyku ihtiyacında azalma, iştahta artma, konuşmada ve psikomotor hareketlerde artma, özgüven artışı, perseküsyon ve referans sanrıları, görsel halüsinasyonları nedeniyle, ailesinin isteği üzerine psikiyatriste başvurmuştu. Bipolar Tip I Bozukluk tanısı alan hastaya, olanzapin ve haloperidol tedavisi başlanmıştı. Hasta bu ilaçları birkaç kez düzensiz olarak kullandıktan sonra psikiyatrist tarafından tekrar değerlendirilerek 900 mg/gün lityum başlanmıştı. İki ay düzenli ilaç kullanımını takiben hastanın yakınmaları tamamen kaybolmuştu. On beş gün kadar süren iyilik halinden sonra durgunluk, çok uyuma, hayattan zevk alamama, konuşma miktarında azalma, mutsuzluk ve ölüm düşüncelerinin ortaya çıkması nedeniyle tedavisine 40 mg sitalopram eklenmişti. Hasta, ilacı üç hafta kadar kullandıktan sonra, yarar görmediği düşüncesi ile bırakmış ancak lityuma devam etmiş ve yakınmaları kaybolmuştu. Hasta, kliniğimize başvurusundan üç ay önce, benzer yakınmalarla aynı psikiyatriste başvurmuş ve 75 mg/gün venlafaksin başlanmış, yakınmaları bir kaç hafta içinde düzelmişti.

Aile öyküsünde psikiyatrik bozukluk yoktu.

Psikiyatrik değerlendirme: Öz bakımının orta düzeyde, konuşma miktarının ve hızının normal, dışa vuran davranışların normal olduğu ve duygulanımında elem yönünde hafif artma,

duygudurumu depresif, düşünce muayenesinde hastalığı ile ilgili düşünsel aşırı uğraşlar gözlemlendi. "Depresif Epizod, kısmi remisyonda" olduğuna karar verildi.

HAM-A: 20; HAM-D: 22

PANSS: Pozitif belirtiler ölçeği: 8, Negatif belirtiler: 7; Genel psikopatoloji: 21

MMPI: Yaşına uygun olarak ergenlik döneminin getirdiği gerilimleri yaşadığı, organik bozukluğun ek stres yarattığı, sonuç olarak normal birey aralığında olduğu; yaşına ve spesifik hastalığa bağlı streslerle başa çıkma çabalarında savunmalarının azalmaya başladığı görülmektedir, şeklinde değerlendirildi.

Klinik izlem: MS atağı tanısı ile kliniğe yatırılan hasta ve yukarıda belirtilen psikiyatrik değerlendirme sonuçları olan hastanın kullandığı lityumunun aşamalı olarak azaltılıp kesilmesi ve 20 mg/gün olanzapin başlanması ve 75 mg/gün venlafaksin devamı önerildi. 5 gün süre ile 1000 mg/gün metil prednisolon IV pulse tedavisi alan hastanın pulse tedavisi sonrasında nörolojik ve psikiyatrik muayenesi normal bulundu ve taburcu edildi.

Bir ay sonraki psikiyatrik ve nörolojik değerlendirmeleri normal sınırlarda idi.

Olgu 2

28 yaşında, evli, 2 çocuk babası, lise mezunu, çiftçi.

Yaklaşık 10 gündür yüzün sol yarısında uyuşukluk, yürürken sendeleme yakınmaları ile başvurdu. Askerde iken Ankilozan Spondilit (AS) tanısı aldığı ve halen düzensiz olarak takip gördüğü ve tedavi aldığı öğrenildi.

Nörolojik muayenede patolojik bulgular: Sol periferik fasiyal paralizi, sağda DTR'leri canlı, tandem yürüyüşü bozuk bulundu.

Kranyal MR: Her iki serebellar hemisfer ve pons sol yarısında, korpus kallosum gövdesinde, bilateral

perikalozal beyaz cevher yerleşiminde, sol parietal posterior, sağ internal kapsülün posterior bacağı komşuluğunda, sol internal kapsülün superior komşuluğunda, sağ ve sol frontal lobların subkortikal beyaz cevherinde MS ile uyumlu, kontrastlanan plaklar saptandı.

MS atağı tanısı ile kliniğe yatırıldı.

Psikiyatrik yakınma ve muayene: Aşırı şüphencilik, başkasının kendisine zarar vereceği düşüncesi, huzursuzluk yakınmaları vardı.

Hasta görüşmeye çok istekli değildi. Hastanın psikiyatrik yakınmalarının iki yıl önce başladığı, dönem dönem azaldığı ya da kaybolduğu öğrenildi.

Psikiyatrik muayene: Öz bakımı azalmıştı, dışa vuran davranışlarda anormallik yoktu. Duygulanımı künttü. Düşünce muayenesinde; perseküsyon ve referans sanrıları mevcuttu. Varsanı saptanmadı. Bilişsel yetilerde başka bir patoloji saptanmadı. Konuşmaları çoğunlukla amacına ulaşmamaktaydı. Çağrışımları hafifçe gevşemişti, konuşması teğetseldi. Psikiyatrik değerlendirme ölçekleri zorlukla verildi. Hasta görüşmeyi neden göstermeden sonlandırdı. Klinikte yattığı süre içinde zaman zaman saldırgan davranışlar gösterdi. Gün boyu bilincinin açık olması ve yöneliminin daima korunuyor olması nedeniyle deliryum tanısından uzaklaştırıldı.

HAM-A: 25; HAM-D: 12, BPRS: 32

MMPI: Tamamlayamadı.

Psikiyatri konsültasyonu sonucunda, "Psikotik Bozukluk" tanısı ile 1 mg/gün pimozid tedavisi başlandı.

Klinik izlem: 1000 mg/gün, 5 gün metil prednisolon IV pulse tedavisi sonrasında uyuşukluk yakınması büyük oranda, yürürken sendeleme yakınması tamamen düzeldi.

Ankilozan spondilit öyküsü nedeniyle FTR tarafından değerlendirilen hastanın tedavisine 2000 mg/gün salisilazosülfapiridin, 50 mg/gün indometazin ve 15 mg/gün omeprazol eklenerek taburcu edildi.

Bir ay sonra hastanın nörolojik ve psikiyatrik muayenesi normal idi.

TARTIŞMA

MS'de psikiyatrik bozukluklar sık görülür. MS hastalarında duygudurum bozukluğunun %53 (%27 depresif ve %26 öforik), kişilik değişikliklerinin %40, irritabilitenin oldukça sık, şizofreniform psikoz ve manik depresif duygudurum değişikliklerinin %4 civarında olduğu belirtilmektedir.⁹

Hipomanik, manik epizodlar MS tanısı konmadan önce ya da konduktan sonra görülebilir.¹⁰⁻¹² Sık bildirilmemekle birlikte, hızlı döngülü¹³ ve psikotik özellikli mani¹⁴ de bildirilmiştir. MS tanısı konulmadan önce bipolar bozukluk öyküsüne sahip olan 7 vakalılık bir seride; 4 vakanın yalnızca manik, 3 vakanın ise manik depresif epizodlar geçirdiği bildirilmiştir. Bunlardan 3 MS vakasının progresif seyirli olduğu, 4 vakanın ise relapsing-remitting tipte olduğu belirtilmiştir.⁸ Bizim sunduğumuz ilk olgunun da bir tane manik, iki ya da daha fazla sayıda depresif epizod öyküsü vardı.

Hipomani ve mani; MS tedavisi ve diğer bazı ilaçlar nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir.^{15,16} İlk olgumuzda steroid tedavisinden sonra psikiyatrik açıdan belirgin bir düzelme oldu. Bir ay sonraki kontrolünde de psikiyatrik değerlendirmesi normal sınırlarda idi.

Bipolar bozukluğun MS ile birlikte görülme sıklığı genel popülasyondan iki kat yüksektir ve bu yükseklik yalnızca steroid tedavisine atfedilemez.^{2,17} İlk olgunun psikiyatrik öyküsü iki psikiyatrist tarafından değerlendirilmiş ve "Duygudurum

Bozukluğu" tanısı konmuştur. Psikiyatrik tedavi aldığı sürede hiç görüntüleme yapılmamıştır. İlk atağın stresle tetiklenen bir atak olması da olası bir organik hastalığın gözden kaçmasını kolaylaştırmış olabilir. MS hastalarında psikiyatrik semptomatolojinin üç şekilde ortaya çıkabileceği düşünülmektedir: 1. Duygudurum bozukluğu demiyelinizan lezyonların bir manifestasyonu olabilir; 2. Hastalığa psikolojik bir reaksiyon olarak gelişebilir; 3. Nöropatolojik süreçte koincidental olarak ortaya çıkabilir.¹⁴ Kimi çalışmalar, bipolar bozuklukta MS tanısı konulma sıklığının 2-13 kat yüksek bulunduğunu bildirmekte¹⁹ ve kesin kanıtlar olmamakla birlikte iki hastalığın komorbiditesinin altında genetik bir bağ olabileceği düşünülmektedir.²⁰

İkinci olgunun tamamen iyileşme dönemlerinin olması nedeniyle, şizofreni spektrum bozukluğu tanısından; öyküde duygudurum belirtilerinin olmaması nedeniyle ise şizoafektif bozukluk ve bipolar bozukluk tanısından uzaklaşmıştır. Ayrıca daha önce belirtildiği gibi yönelimin korunuyor olması ve bilinçte dalgalanma olmaması deliryumun dışlanması kolaylaştırmıştır. İkinci olguda da ilk olguya benzer şekilde antipsikotik tedavisi ve steroid tedavisi eş zamanlı verilmiştir.

Bir antipsikotiğin etkisini göstermesi için beş günlük süre kısa bir dönem olduğu için,²¹ iyileşmeyi steroidle ilişkilendirmemiz kolaylaşmakta ve psikiyatrik bulguların MS plakları ile ilişkisini akla getirmektedir. Ayrıca psikiyatrik bulguların steroid tedavisi ile ağırlaştırılabildiği bilinmektedir.¹⁵ Bununla birlikte, sunduğumuz olgularda steroid tedavisi ile psikiyatrik bulgularda kötüleşme yerine iyileşme gözlenmiştir.

Antipsikotik verilmeden sadece steroid verilmesi düşünülebilirdi, ancak hastanın durumu ivedi tedaviyi gerektirdiği için kombine tedavi yapılması zorunluluğu doğmuştur. Epidemiyolojik bir çalışmada psikozun MS ile birlikte görülme sıklığının, genel popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²² MS seyrinde depresif bozukluk

görülme sıklığı, birçok çalışmada %50 civarında⁴ belirtilmiş olmasına karşın, bazı çalışmalarda hastalığın başlangıcında psikozun görülmesinin, depresyondan daha sık olduğu bildirilmektedir.⁹ Steroid tedavisinin mani ve psikoz dâhil birçok psikiyatrik tabloya neden olabildiği bilinmektedir.²³ Bununla birlikte akut psikozla başlayan bir MS olgusunun steroidle başarılı şekilde tedavi edildiği de bildirilmiştir.²⁴

Yine psikiyatri pratiğinde nadir görülen bir tablo olan katatoni²⁵ ile prezente olan bir MS olgusu ve Cotard sendromunun eşlik ettiği²⁶ başka bir MS olgusu da bildirilmiştir. MS ile birlikte görülen psikozun tedavisi konusunda az sayıda yayın vardır. Klozapin ile ekstrapiramidal yan etki olmaksızın başarıyla tedavi edilen bir hasta bildirilmiştir.²⁷ Yine yakın tarihli bir çalışmada ziprasidon ile iyi yanıt alınmıştır.²⁸

Yukarıda belirtilen nedenler bizi psikiyatrik semptomatolojinin "genel tıbbi duruma bağlı" olduğu sonucuna yönlendirmektedir. Ancak psikiyatrik bulguların belirttiği ilk atakta görüntüleme olmaması ve hastanın steroid tedavisi ve antipsikotik tedavisinin birlikte başlanması nedeni ile çekinceler de içermektedir ve nörolojik hastalığın bir prezentasyonu olduğu tartışmasını kısmen zorlaştırmaktadır. Ayrıca mevcut psikiyatrik sınıflandırma sistemlerinde bedensel hastalığa bağlı psikiyatrik bozukluklara tanı konurken gerekli koşullar özellikle zamansal ilişki açısından çok net ortaya konmamıştır. DSM-IV-TR de: "Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında bu bozukluğun genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik bir sonucu olduğuna ilişkin kanıtlar vardır" ifadesi kullanılırken;¹⁸ ICD-10: Ek olarak "ruhsal bozuklukla altta yatan hastalığın haftalar ya da bir kaç ay içerisinde birbirini izlemesi, altta yatan neden ortadan kalktığında ruhsal bozukluğun da düzelmesi, güçlü bir aile öyküsü ya da ortaya çıkarıcı stres gibi başka bir ruhsal hastalığı düşündürecek kanıt bulunmaması koşulları ile de tanının desteklenmesi" gerektiğini belirtmektedir.²⁹

Olgularımız, steroid tedavisinden psikiyatrik ve nörolojik olarak belirgin fayda görmüş olup, kontrollerde de iyilik halinin sürdüğü gözlenmiştir. İlk olguda steroid ve olanzapin tedavisi eş zamanlı başlanmıştır. Olanzapinin etkisinin yaklaşık 1-2 haftada başladığı^{30,31} göz önünde bulundurulursa psikiyatrik bulguların hızla düzelmesi olgunun steroid tedavisinden yarar görmüş olma olasılığını ve MS plaklarına bağlı gelişen bir psikiyatrik bozukluk olma olasılığını kuvvetlendirir.

Psikiyatristler, günlük pratikte psikiyatrik tanı koyarak tedavi ettikleri bazı MS vakalarını gözden kaçırabilirler. Bu nedenle bipolar bozukluk, psikotik bozukluk ya da herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısını alan bir hastada; nörolojik muayene normal olsa dahi özellikle geçmişte nörolojik yakınma öyküsü varsa; semptomlar tipik değilse ve tedaviye dirençli ise eşlik edebilecek MS gibi merkezi sinir sistemini etkileyen bir organik bozukluk olasılığının da düşünülmesi, sık izlem yapılması ve olanaklar elverdiği ölçüde beyin görüntülemesi yapılması önerilebilir. Nörolojik açıdan ise, MS hastalarında psikiyatrik bozukluğa rastlama şansının yüksek olduğunun hatırlanması yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH, Principles of Neurology, Eighth edition 2005;36:771-772.
2. Feinstein A, The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis, Can J Psychiatry 2004;49(3):157-163.
3. Habek M, Brinar M, Brinar VV et al. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:290-294.
4. Feinstein A, Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. J Neurol Sci 2006;245:63-66.
5. Stenager EN, Jensen K. Multiple sclerosis: correlation of psychiatric admissions to onset of initial symptoms. Acta Neurol Scand 1998;77:414-417.
6. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:542-5.
7. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology 2002;59:674-8.
8. Hutchinson M, Stack J, Buckley P. Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1993;88:388-93.
9. Jongen PJH. Psychiatric onset of multiple sclerosis. J Neurol Sci 2006;245:59-62.
10. Kwentus JA, Hart RP, Calabrese V, et al. Mania as a symptom of multiple sclerosis. Psychosomatics 1986;27:729-31.

-
11. Heila H, Turpeinen P, Erkinjuntti T. Case Study: mania associated with multiple sclerosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(12):1591-5.
 12. Schiffer RB, Wineman M, Weitkamp LR. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1986;143(1):94-5.
 13. Kellner CH, Davenport Y, Post RM, et al. Rapidly cycling bipolar disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1984;141:112-3.
 14. Garfield DAS. Multiple sclerosis and affective disorder: two case reports of mania with psychosis. *Psychoter. Psychosom* 1985;44:25-33.
 15. Minden SL, Orav J, Schildkraut JJ. Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1631-4.
 16. Patten SB, Klein GM, Lussier C, et al. Organic mania induced by Phenytoin: a case report. *Can J Psychiatry* 1989;34(8):827-8.
 17. Krishnan R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8.
 18. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV) Washington D.C. American Psychiatric Press.
 19. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders* 2003;5:231-42.
 20. Bozikas VP, Anagnostouli MC, Petrikis P, et al. Familial bipolar disorder and multiple sclerosis: a three-generation HLA family study. *Prog Neuro-Psychopharm & Biol Psychiatry* 2003;27:835-9.
 21. Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth Edition, Volume Two* 2005;31:2836-2837.
 22. Patten SB, Svenson LW ve Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 2005;65:1123-5.
 23. Kaplan & Sadocks *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Eighth Edition; Volume Two* 2179-80.
 24. Mendhekar DN, Mehta R ve Puri V. Successful steroid therapy in multiple sclerosis presented as acute psychosis *JAPI* 2004;52:512-3.
 25. Mendez MF. Multiple sclerosis presenting as catatonia. *Int J Psychiatr Med* 1999;29:435-41.
 26. Gardner-Thorpe C, Pearn J. The Cotard syndrome. Report of two patients: with a review of the extended spectrum of delire des negations. *Eur J of Neurol* 2004;11:563-6.
 27. Chong SA ve Ko SM. Clozapine treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 1997;42(1):90-1.
 28. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuro-Psychopharm& Biol Psychiatry* 2004;28:743-4.
 29. The ICD-10, Classification of Mental and Behavioral Disorders, Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, World Health Organization, Geneva 1992.
 30. Hales R, Yuofsky SC. *Essentials of Clinical Psychiatry* 2004;18:841.
 31. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* Feb 1997;53(2):281-98.