

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Depresión y ansiedad en la esclerosis múltiple

T. Olivares*, M.A. Hernández**, A. Nieto*, M. Betancort*, Y. Pérez*, J. Barroso*

**Facultad de Psicología. Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento.*

***Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.*

Santa Cruz de Tenerife.

Charcot: historia de un descubrimiento

Ángel L. Guerrero

Servicio de Neurología.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Overview of rehabilitation for multiple sclerosis (II)

F. Khan, L. NG

University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital.

Victoria, Australia.

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Málaga.

REVISTA ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

STAFF

Director:

Óscar Fernández Fernández
Director Instituto Neurociencias Clínicas
Jefe de Servicio de Neurología
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Comité de redacción:

Secretaría de redacción: Celia Oreja Guevara

A. Alonso Torres	M. Guerrero Fernández	G. Luque Fernández
R. Bustamante Toledo	A. León Martín	G. Mayorga Mayorga
V. Fernández Sánchez	L. Leyva Fernández	J. A. Tamayo Toledo

Comité asesor:

Jose Carlos Álvarez Cermeño	<i>Madrid</i>	Xavier Montalbán Gairin	<i>Barcelona</i>
Txomin Arbizu Urdain	<i>Barcelona</i>	Fco. Javier Olascoaga Urtaza	<i>San Sebastián</i>
Rafael Arroyo González	<i>Madrid</i>	Jose María Prieto González	<i>Santiago de Compostela</i>
Marina Bujanda	<i>Navarra</i>	Alfredo Rodríguez Antigüedad	<i>Basurto (Vizcaya)</i>
Francisco Coret Ferrer	<i>Valencia</i>	Albert Saiz Hinarejos	<i>Barcelona</i>
J. A. García-Merino	<i>Madrid</i>	Alberto Tuñón Álvarez	<i>Oviedo</i>
Miguel Ángel Hernández Pérez	<i>Sta. Cruz de Tenerife</i>	Clara de Andrés de Frutos	<i>Madrid</i>
Carlos Hernández Lahoz	<i>Oviedo</i>	Purificación de Castro Lorenzo	<i>Pamplona</i>
Guillermo Izquierdo Ayuso	<i>Sevilla</i>	Jordi Matías-Guiu Guía	<i>Madrid</i>

Comité científico:

Yolanda Aladro Benito	<i>Getafe (Madrid)</i>	Miguel Guerrero Fernández	<i>Granada</i>
Carmen Arnal García	<i>Granada</i>	Jose M ^a Gutiérrez García	<i>Valladolid</i>
Jose Ramón Ara Callizo	<i>Zaragoza</i>	Cristina Iñiguez Martínez	<i>Zaragoza</i>
Joaquín Argente Alcalá	<i>Cádiz</i>	Francisco Lacruz	<i>Navarra</i>
Manuel Arias Gómez	<i>S. de Compostela</i>	José Meca Lallana	<i>Murcia</i>
Julián Benito	<i>Móstoles (Madrid)</i>	Celia Oreja Guevara	<i>Madrid</i>
Wadih Bowakin Dib	<i>Valladolid</i>	Ángel Pérez Sempere	<i>Alicante</i>
Luís Brieva Ruíz	<i>Lleida</i>	Cristina Ramo Tello	<i>Badalona</i>
Inma Bonaventura Ibars	<i>Tarrasa (Barcelona)</i>	Jordi Río Izquierdo	<i>Barcelona</i>
Carmen Durán Herrera	<i>Badajoz</i>	Elena Rodríguez García	<i>Madrid</i>
Joaquín Escudero Torrella	<i>Valencia</i>	Jesús Romero López	<i>Vigo</i>
Ricardo Fernández Bolaños	<i>Sevilla</i>	Jaume Roquer González	<i>Barcelona</i>
Dionisio Fernández Uría	<i>Asturias</i>	Fernando Sánchez López	<i>Córdoba</i>
Jesús Foronda Benoga	<i>Jaén</i>	Mar Tintoré Subirana	<i>Barcelona</i>
Pedro García Ruíz-Espiga	<i>Madrid</i>	Antonio Uclés	<i>Sevilla</i>
Juan Carlos García-Manco	<i>Bilbao</i>	Antonio Yusta Izquierdo	<i>Guadalajara</i>
María Pilar Granés Ibáñez	<i>Lérida</i>	Juan José Zarranz	
Pedro Guardado Santerías	<i>Almería</i>	Imirizaldu	<i>Bilbao</i>

EDITA:

Línea
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1^o Dcha.
28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32
Fax: 91 411 01 46
E-mail:
informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-24807-2006

ISSN: 1885-7590

© 2009

REVISTA ESPAÑOLA DE
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**
Volumen I - Nº 11 - Junio de 2009

Depresión y ansiedad en la esclerosis múltiple

T. Olivares*, M.A. Hernández**, A. Nieto*, M. Betancort*, Y. Pérez*, J. Barroso*

**Facultad de Psicología. Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento.*

***Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.*

5

Charcot: historia de un descubrimiento

Ángel L. Guerrero

Servicio de Neurología.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

11

Overview of rehabilitation for multiple sclerosis (II)

F. Khan, L. NG

University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital.

Victoria, Australia.

18

Novedades bibliográficas

Ana M^a Alonso Torres

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Málaga.

37

Agenda de congresos

41

Depresión y ansiedad en la esclerosis múltiple

T. OLIVARES*, M.A. HERNÁNDEZ**, A. NIETO*, M. BETANCORT*, Y. PÉREZ*, J. BARROSO*

*Facultad de Psicología. Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento.

**Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN. El objetivo de esta investigación es estudiar la relación de la depresión y la ansiedad en la esclerosis múltiple (EM) con las variables clínicas, el deterioro cognitivo subjetivo y la fatiga. Participaron 35 pacientes que cumplimentaron las siguientes pruebas: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ); Fatigue Severity Scale (FSS). El 48% de la muestra presentó datos indicativos de ansiedad, mientras que un 14% mostró depresión. Los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple indicaron que los años transcurridos desde el inicio, el deterioro cognitivo subjetivo y la fatiga predicen la depresión y la ansiedad. El tiempo de evolución mostró una elevada capacidad predictiva sobre la ansiedad. Un menor número de años desde el inicio está asociado a la gravedad de la sintomatología ansiosa. Estos resultados destacan la importancia de evaluar y tratar los síntomas de ansiedad desde las fases iniciales de la EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo subjetivo, fatiga.

ABSTRACT. The aim of this study was to examine the relative contribution of clinical variables, subjective cognitive impairment and fatigue to depression and anxiety in a sample of 35 multiple sclerosis (MS) patients. Participants completed the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ) and the Fatigue Severity Scale (FSS). A total of 48,6% patients showed symptoms of anxiety, whilst 14% reported depression. Multiple regression analysis indicated that years since onset, MSNQ and FSS predict depression and anxiety. Years since onset was strongly associated with anxiety. Increased severity of anxiety symptoms was associated with low disease duration. These results highlight the importance of evaluate anxiety symptoms at early stage of MS.

Key words: multiple sclerosis, depression, anxiety, subjective cognitive impairment, fatigue.

La depresión y la ansiedad se encuentran entre los trastornos psiquiátricos asociados a la esclerosis múltiple (EM). La prevalencia de la depresión en la EM es elevada, situándose entre un 37-54%¹⁻². Se trata de la alteración emocional más frecuentemente descrita en esta enfermedad, estimándose un riesgo de aparición de hasta un 50% frente a un riesgo del 10-15% en la población normal³. Su presencia y estabilidad a lo largo de la evolución de la EM está ampliamente documentada, existiendo evidencias suficientes para afirmar que debe ser tenida en cuenta.

La depresión en la EM se ha asociado a factores endógenos (alteraciones del sistema inmune, desmielinización)⁴⁻⁷, a variables propias de la enfermedad (tiempo de evolución, tratamientos inmunomoduladores)^{2, 8-10}, así como con algunos de sus efectos más comunes (discapacidad física, deterioro cognitivo, fatiga)^{2, 11-13}. Sin embargo, estas relaciones no siempre se han visto apoyadas. Así, por ejemplo, la asociación de la depresión con el grado de discapacidad o con el rendimiento cognitivo muestra un alto nivel de controversia¹⁴. En relación a este último aspecto, estudios recientes sugieren una mayor vinculación entre la percepción subjetiva de deterioro cognitivo y la depresión¹⁵⁻¹⁶. Los resultados obtenidos sobre la relación entre depresión y fatiga son más consistentes a favor de una asociación significativa¹⁴, aunque también se observan

datos contradictorios¹⁷. Finalmente, aunque existen estudios que apoyan la vinculación entre el empleo de tratamientos inmunomoduladores y la presencia o empeoramiento de la sintomatología depresiva, también existen datos que no apoyan dicha asociación¹⁸⁻¹⁹. Por tanto, a pesar de las numerosas publicaciones existentes en este campo, el conjunto de datos aportados al respecto se caracteriza por su inconsistencia.

Parece probable que en la etiología de la depresión participen múltiples factores interactivos. Junto a la asociación de la EM con la alteración de determinados sistemas neurales o inmunológicos vinculados a la regulación emocional, actuarían variables exógenas, como la incertidumbre ante el pronóstico, la discapacidad física o cognitiva, el deterioro en la calidad de vida, etc.

En esta línea, Arnett *et al.* (2008) proponen un modelo explicativo tras llevar a cabo una exhaustiva revisión de los trabajos publicados en los últimos 25 años. Este modelo integra varios factores que, en mayor o menor medida, han mostrado estar relacionados con la depresión en la EM. Además, incluye otras variables: apoyo social, estrategias de afrontamiento, stress, autoconocimiento y percepción de la enfermedad, que actuarían como moderadoras de la relación entre los efectos más frecuentemente asociados a la enfermedad (fatiga, discapacidad física,

dolor y deterioro cognitivo) y la depresión, y que podrían contribuir a explicar la abundancia de datos inconsistentes. Si bien es cierto que algunos aspectos de la propuesta tienen apoyo empírico, muchas cuestiones se sitúan todavía en un nivel especulativo, particularmente las que se refieren a la relación entre las variables moderadoras y las secuelas de la enfermedad. Se hacen necesarios, por tanto, futuros trabajos que examinen la validez de estas asociaciones en la EM.

Por lo que respecta a la ansiedad, los índices de prevalencia descritos son altamente variables, oscilando entre un 12-40%²⁰⁻²². Su presencia y relación con factores vinculados a la enfermedad está menos estudiada que en el caso de la depresión. Así, por ejemplo, se ha observado su asociación con la presencia de fatiga, dolor crónico y, en menor medida, con el grado de discapacidad²²⁻²⁴. Por otro lado, son escasos los estudios que evalúan la relación entre ansiedad y rendimiento cognitivo²⁵⁻²⁶.

En resumen, aunque los trastornos depresivos y de ansiedad son comunes en la EM, la depresión ha recibido una mayor atención, siendo relativamente escaso el número de estudios que evalúan la ansiedad. No obstante, la importancia de ambos trastornos es incuestionable, y su influencia sobre el estado de salud general y la calidad de vida debe ser considerada.

Nuestro propósito es estudiar la asociación de la depresión y la ansiedad con algunas de las variables más relevantes vinculadas a la EM. Por un lado, se estudiará la relación con características clínicas tales como el tiempo de evolución y el grado de discapacidad neurológica, ya que su papel continúa siendo controvertido. En segundo lugar, y teniendo en cuenta el reciente interés por el empleo de autoinformes breves, como medidas útiles para la detección de alteraciones neuropsicológicas, estudiaremos su relación con la autopercepción de deterioro cognitivo. Finalmente, incluiremos la fatiga por tratarse de uno de los síntomas discapacitantes más comunes en la EM, siendo a la vez el menos conocido.

□ Método

La muestra estaba formada por 35 pacientes pertenecientes a la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife. Todos estaban diagnosticados de esclerosis múltiple definida según los criterios de Poser *et al.* 1983²⁷. 31 pacientes presentaban un curso remitente-recidivante (RR) y 4 eran formas clínicas secundariamente progresivas (SP). Para la exploración del deterioro neurológico se utilizó la EDSS (Expanded Disability Status Scale o escala ampliada del estado de discapacidad)²⁸. 27

Tabla I Características demográficas y clínicas de la muestra

	Pacientes Media (DT)
Edad	35,5 (9,0)
Género (hombres/mujeres)	2/33
Años de estudio	12,8 (2,6)
Años desde el inicio	10,1 (7,6)
Años desde el diagnóstico	7,0 (5,1)
EDSS	1,8 (1,5)

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

pacientes presentaron un nivel de discapacidad mínima; 4, discapacidad leve moderada; 1, discapacidad moderada severa, y 3, discapacidad severa. Todos los pacientes estaban recibiendo algún tipo de tratamiento inmunomodulador, excepto un caso con tratamiento inmunosupresor.

En el momento de la evaluación, todos los pacientes con formas RR estaban en fase de remisión. Los criterios de exclusión fueron: a) abuso de drogas o alcohol; b) trastorno psiquiátrico grave o neurológico diferente a la EM. Todos los pacientes cumplieron un consentimiento informado escrito.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla I.

□ Instrumentos

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)²⁹. Este instrumento se empleó para medir los niveles de ansiedad y depresión. Se trata de una escala autoadministrada de 14 ítems, compuesta por dos subescalas: ansiedad (7 ítems) y depresión (7 ítems), que minimiza los contenidos relativos a la sintomatología física asociada a los trastornos emocionales. Cada escala se valora independientemente en un rango de puntuaciones de 0-21. Los criterios de clasificación son los siguientes: 0-7: ausencia de síntomas; 8-10: clínicamente límite; 11-21: presencia de síntomas de ansiedad y/o depresión.

Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ)³⁰. La aplicación de este cuestionario permite una autovaloración del estado cognitivo. Pretende ser una forma rápida y eficaz de valorar la presencia de alteraciones neuropsicológicas. Está compuesto por 15 preguntas que se valoran en un rango de 0-4. Puntuaciones elevadas indicarían una mayor autopercepción de síntomas de deterioro cognitivo.

Fatigue Severity Scale (FSS)³¹. Esta escala de autovaloración está diseñada específicamente para cuantificar la fatiga. Consta de 9 ítems que puntúan

	Pacientes Media (DT)	Rango
HADS/Ansiedad	7,3 (4,6)	0-18
HADS/Depresión	5,0 (3,7)	0-15
MSNQ	21,3 (14,9)	3-64
FSS	4,5 (1,7)	1-7
HADS/Ansiedad >8	48,6% (17)	
HADS/Depresión >8	14,3% (5)	

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Screening Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale. Las variables categoriales se muestran en % (n). Las variables continuas se expresan en medias y desviaciones típicas.

	HADS/ Ansiedad	Años inicio	EDSS	MSNQ
HADS/Ansiedad				
Años inicio	-0,64**			
EDSS	-0,28*	0,56**		
MSNQ	0,44**	-0,03	0,16	
FSS	0,34*	0,14	0,41**	0,46**

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Screening Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

de 1 a 7. Puntuaciones más altas indicarían un mayor grado de fatiga.

□ Análisis estadísticos

Se realizaron análisis de correlación de Pearson para determinar las relaciones entre las variables consideradas. Por otra parte, se llevaron a cabo análisis de regresión múltiple, utilizando como variables criterio los niveles de ansiedad y depresión, respectivamente. Las variables predictoras utilizadas fueron las siguientes: años transcurridos desde el inicio, deterioro neurológico (EDSS), deterioro cognitivo subjetivo (MSNQ) y fatiga (FSS). El nivel α de significación se fijó en el 5%.

□ Resultados

Las características emocionales, cognitivas y el nivel de fatiga de los pacientes se muestran en la Tabla II. Como puede observarse, el 48,6% de la muestra mostró niveles de ansiedad significativos. Únicamente el 14% presentó síntomas de depresión.

	HADS/ Depresión	Años inicio	EDSS	MSNQ
HADS/Depresión				
Años inicio	-0,35*			
EDSS	-0,08	0,56**		
MSNQ	0,57**	-0,03	0,16	
FSS	0,48**	0,14	0,41**	0,46**

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Screening Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

	B	E.T.	β	pr	pr ²	sr
(Constant)	5,585	1,440				
Años inicio	-0,36	0,07	-0,60**	-0,65	0,422	-0,49
EDSS	-0,43	0,40	-0,14	-0,29	0,084	-0,10
MSNQ	0,09	0,03	0,29*	0,41	0,168	0,25
FSS	0,10	0,03	0,35**	0,45	0,202	0,29

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; E.T.: error típico; pr: aportación relativa de la variable; pr²: varianza explicada; sr: aportación absoluta de la variable. $R^2=0,68$; $[F(4,30)=16,09$; $p < 0,05$]. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Screening Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale.

En la Tabla III se muestran las correlaciones entre ansiedad y las variables estudiadas: años desde el inicio, EDSS, MSNQ y fatiga fueron significativas. La variable depresión correlacionó significativamente con los años transcurridos desde el inicio de la enfermedad, el MSNQ y la fatiga (Tabla IV).

Los resultados del análisis de regresión múltiple sobre la variable criterio ansiedad mostraron que las variables predictoras explican un 68% de la varianza total ($p < 0,05$). Teniendo en cuenta los coeficientes de correlación parciales, observamos que los años de evolución predicen un 42% de la varianza ($p < 0,01$). La fatiga predice un 20% de la varianza ($p < 0,01$), mientras que la variable MSNQ explicaría un 16% ($p < 0,05$) (Tabla V). Por lo que respecta a la variable criterio depresión, el análisis de regresión múltiple mostró que las variables predictoras explican un 54% de la varianza total ($p < 0,05$). Teniendo en cuenta los coeficientes de correlación parciales, el MSNQ predice un 20% de la varianza ($p < 0,05$). Los años de evolución y la fatiga explicarían un 18% y 16% ($p < 0,05$), respectivamente (Tabla VI).

□ Discusión

Los resultados obtenidos en nuestra muestra indican una baja prevalencia de depresión. Sin embargo, la ansiedad es frecuente, observándose en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados.

Ambos trastornos están asociados a un menor tiempo de evolución de la enfermedad. En cuanto a la depresión, nuestros resultados son consistentes con algunos hallazgos previos que indican una mayor presencia de sintomatología depresiva en fases tempranas², habiéndose relacionado este hecho con un menor desarrollo de estrategias de afrontamiento durante los primeros años de la EM. Sin embargo, otros estudios no observan asociación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la presencia de depresión^{22, 32}. Con respecto a la ansiedad, nuestros resultados indican una especial vinculación con el tiempo de evolución, explicando esta variable un 42% de la varianza. Este resultado es destacable, teniendo en cuenta que los estudios que incluyen la variable ansiedad no observan asociación con la duración de la enfermedad^{22, 32}. La ausencia de relación observada, tanto con depresión como con ansiedad, podría explicarse por limitaciones metodológicas relacionadas con las características de la muestra. En este sentido, los estudios que no incluyen pacientes en las fases iniciales de la EM pueden no captar la relación observada en esta investigación.

Por otra parte, los resultados de este estudio indican que el grado de discapacidad neurológica (EDSS) no predice los niveles de depresión y ansiedad. Nuestros resultados son consistentes con numerosos estudios previos¹⁴. No obstante, también pueden encontrarse un número similar de investigaciones en las que la presencia de alteraciones emocionales está asociada a niveles moderados o graves de discapacidad^{2, 8, 32}, e incluso algún estudio en el que se sugiere una vinculación entre ansiedad y bajos niveles de discapacidad²². En nuestro caso, creemos que la ausencia de relación observada podría explicarse por la homogeneidad clínica de nuestra muestra en cuanto a su deterioro neurológico, dado que la mayoría de nuestros pacientes presentaba un nivel de discapacidad leve.

Por lo que respecta a la autopercepción de deterioro cognitivo, nuestros resultados sugieren que estaría asociada a la presencia de síntomas depresivos y de ansiedad. Estos resultados apoyan hallazgos recientes que sugieren la influencia de la sintomatología depresiva y ansiosa en la percepción subjetiva de alteraciones neuropsicológicas^{15, 33}. Por último, la fatiga se muestra como una variable predictora de los trastornos depresivos y de ansiedad. La asociación entre fatiga y depresión es consistente en la literatura¹⁴, mientras que

Tabla VI Resultados del análisis de regresión múltiple para la variable criterio *Depresión*

	B	E.T.	β	pr	pr ²	sr
(Constant)	1,39	1,39				
Años Inicio	-0,19	0,07	-0,396*	-0,43	0,184	-0,32
EDSS	-0,00	0,39	-0,002	-0,002	0,000	-0,001
MSNQ	0,09	0,03	0,394*	0,457	0,208	0,347
FSS	0,08	0,03	0,362*	0,40	0,160	0,295

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. E.T. = error típico; pr = aportación relativa de la variable; pr²: varianza explicada; sr: aportación absoluta de la variable. R²=0,54; [F(4,30)=8,87; $p < 0,05$]. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Screening Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale.

los datos acerca de su relación con la ansiedad son escasos²². La interpretación de estas asociaciones es conflictiva, ya que la fatiga puede ser un síntoma más de las alteraciones del estado de ánimo, en particular de la depresión. En nuestro estudio, el instrumento utilizado para valorar la depresión minimiza el peso de la fatiga, por lo que los resultados obtenidos indicarían una auténtica relación entre estos dos componentes valorados de forma independiente.

En resumen, los resultados de este estudio indican que estar en fases iniciales de la enfermedad, percibir que se está experimentando una pérdida de funciones cognitivas y la presencia de fatiga son variables predictoras de la depresión y la ansiedad. Cabe destacar la elevada prevalencia de la ansiedad en nuestra muestra, y por otra parte, la considerable capacidad predictiva del tiempo de evolución sobre la gravedad de este trastorno. La incertidumbre ante el pronóstico y evolución de la enfermedad, característica de las fases tempranas, podría contribuir a explicar el predominio de sintomatología ansiosa observado en este estudio. Por otra parte, nuestra muestra está constituida por pacientes jóvenes, en su mayoría activos profesionalmente y, por tanto, con importantes demandas académicas, laborales y sociales. Es probable que estas características añadan peso a la relación entre las variables estudiadas y los trastornos depresivos y de ansiedad.

Por último, nos gustaría señalar que este estudio forma parte de una línea de investigación que se desarrolla en la actualidad, y que, por tanto, los datos presentados constituyen un primer acercamiento. Nuestros resultados, a pesar de estar basados en una muestra reducida de pacientes, resaltan la importancia de identificar y tratar no sólo la depresión, sino la ansiedad desde las fases iniciales de la EM. En futuras investigaciones pretendemos profundizar en el estudio de estos trastornos a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta, además, el papel de determinadas variables moderadoras, como las estrategias de afrontamiento, el apoyo social, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Patten SB, Metz LM. Depression in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 286-292.
- 2.- Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862-1868.
- 3.- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 1994 (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- 4.- Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of depression is associated with suppression of non-specific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1081-1086.
- 5.- Di Legge S, Piatella MC, Pozilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza F, *et al.* Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9 (3): 302-306.
- 6.- 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): 1153-1158.
- 7.- Feinstein A, Ron M, Thompson A. Structural brain abnormalities in MS patients with mayor depression. *Neurology* 2004; 62 (4): 586-590.
- 8.- McIvor GP, Riklan M, Reznikoff M. Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remission and perceived social support. *J Clin Psychol* 1984; 40 (4): 1028-1033.
- 9.- Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2002; 60 (3-B): 721-724.
- 10.- Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997b; 54: 531-533.
- 11.- Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Randolph JJ. Relationship between coping, depression, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2002; 16: 341-355.
- 12.- Sánchez MP, Olivares T, Nieto A, Hernández MA, Barroso J. Esclerosis Múltiple y depresión. *Rev Neurol* 2004; 38 (6): 524-529.
- 13.- Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6: 131-136.
- 14.- Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 691-724.
- 15.- Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 81-86.
- 16.- O'Brien A, Gaudino E, Shawaring M, Komaroff E, Moore N, DeLuca J. Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22 (8): 933-948.
- 17.- Vercoulen JH, Swanink, CM, Galama JM, Fennis JF, Jongen PJ, Hommes OR, *et al.* The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res* 1998; 45: 507-517.
- 18.- Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler* 2000; 6 (5): 343-348.
- 19.- Porcel J, Río J, Sánchez-Betancourt A, Arévalo MJ, Tintoré M, Téllez N, *et al.* Long-Term emocional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Mult Scler* 2006; 12: 802-807.
- 20.- Díaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velázquez J, García de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsych Clin Neuros* 1999; 11 (1): 51-57.
- 21.- Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007; 13: 67-72.
- 22.- Beiske AG, Svensson E, Sandanger I, Czujko B, Pedersen ED, Aarseth JH, *et al.* Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008; 15: 239-245.
- 23.- Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 322-327.
- 24.- Tsvigoulis G, Triantafyllou N, Papageorgiou C, Evangelopoulos ME, Kararizou E, Sfagos C. Associations of the Expanded Disability Status Scale with anxiety and depression in multiple sclerosis outpatients. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 67-72.
- 25.- Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Multiple Sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction. *Ital J Neurol Sci* 1994; 15 (2): 97-101.
- 26.- Julian LJ, Arnett PA. Relationship among anxiety, depression and executive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2009; 25: 1-11.
- 27.- Poser C, Paty D, Sheinberg L, McDonald W, Davis F, Ebers G, *et al.* New diagnostic criteria for multiple

- sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
- 28.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
- 29.- Zigmon AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 36-70.
- 30.- Benedict R, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, *et al.* Screening for Multiple Sclerosis cognitive impairment using a self administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003; 9: 95-101.
- 31.- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
- 32.- Janssen AC, Buljevac D, van Doorn PA, van der Meché FG, Polman CH, Passchier J, *et al.* Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Mult Scler* 2006; 12: 794-801.
- 33.- Lester K, Stepleman L, Hughes M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007; 30: 177-186.

Charcot: historia de un descubrimiento

ÁNGEL L. GUERRERO

Servicio de Neurología.

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESUMEN. La historia de la medicina reconoce a Charcot el mérito de la descripción sistemática de la esclerosis múltiple, de forma que, desde su aportación, ésta comenzó a ser diagnosticada por médicos de todo el mundo. Pero para entender los grandes descubrimientos hay que conocer en qué contexto éstos se produjeron, la evolución de los conocimientos precedentes, los problemas que en un determinado momento requerían ser resueltos y el ambiente de desarrollo científico y médico que facilitó estos avances. En este breve trabajo presentamos la historia del descubrimiento de la esclerosis múltiple, centrada en la figura de Charcot.

Palabras clave: Charcot, historia de la medicina, esclerosis múltiple, método clínico-patológico.

ABSTRACT. History of medicine recognized Charcot his merit on systematic description of Multiple Sclerosis, so, from his contribution, this disease began to be diagnosed by doctors all around the world. Anyway, in order to properly understand great discoveries, we need to know the context in which they occurred, evolving precedents, the problems that required being resolved at a certain moment, and the environment of scientific and medical development that facilitated this progress. In this short paper we present the discovery of multiple sclerosis, focusing on the figure of Charcot.

Key words: Charcot, history of medicine, multiple sclerosis, clinic-pathologic method.

Pretendemos, en las siguientes páginas, revisar la figura de Charcot, considerado por la mayoría de autores como el descubridor de la esclerosis múltiple (EM), o, cuanto menos, quien sistematizó los conocimientos disponibles sobre la misma, de forma que la convirtió en una entidad reconocible para todos los que, después de sus enseñanzas, hemos atendido a pacientes neurológicos.

Revisar la historia de una enfermedad no es sencillo. Probablemente la enfermedad en cuestión no comienza a existir hasta que, tras la correspondiente observación y sistematización, la comunidad científica decide que existe. En estas líneas vamos a centrarnos en el personaje de Charcot y en su indudable mérito al enmarcar unos conocimientos previos. Pero, y para ser justos, aunque sólo sea brevemente, debemos reseñar los difíciles y titubeantes pasos anteriores a la llegada de Charcot y en los que él posteriormente se apoyó¹.

Es de imaginar que había pacientes con EM antes del siglo XIX. Sin embargo, la gran variedad en las presentaciones clínicas de la EM hace que no sea fácil identificarla en descripciones llevadas a cabo cuando, ya no los métodos diagnósticos o patológicos, sino la semiología, no contaban con el suficiente desarrollo. En no pocas descripciones históricas de debilidad o alteración visual progresiva o recurrente, en varias “parálisis sin nombre”, podemos encontrar casos hoy en día interpretables como EM posible, o incluso hasta probable¹⁻³. Su descripción detallada no es el propósito de este artículo, y el lector curioso podrá encontrar referencias a estos supuestos

casos, poco definidos médicamente, pero extraordinariamente atractivos históricamente, en varias publicaciones^{2, 4-9}.

Además del escaso desarrollo de la semiología, y el propio Charcot lo entiende así, la gran heterogeneidad de la EM hace difícil su sistematización. En los albores de la Edad Moderna, este cuadro es incluido dentro del grupo de las enfermedades reumáticas con el término paraplejia², o junto a cuadros que hoy en día nos resultan tan claramente diferentes a la esclerosis múltiple, como el corea, la neurosífilis o, curiosamente de donde surgió la necesidad de separar la EM, de la parálisis agitante descrita por James Parkinson¹⁰.

Las primeras descripciones clínicas

Podemos considerar, y en ello coinciden muchos autores, que el primer caso realmente documentado de EM es el de Sir Augustus Frederick d’Esté (1794-1848). Recoge este personaje en un diario un cuadro clínico de 25 años de duración en el que, de forma recurrente, presenta alteraciones visuales, del equilibrio, sensitivo-motores, espasmos dolorosos y un cuadro de depresión, hasta morir a la edad de 54 años. Tras descubrir el diario, su caso fue publicado por Douglas Firth en 1948^{7, 11}. El cuadro clínico de este personaje comienza a la edad de 28 años cuando, a la salida de un funeral por un buen amigo, sufre dificultad bilateral de visión, que atribuye a sus intentos por evitar derramar lágrimas. Sin embargo, tarda varios días en recuperarse^{7, 12}. Cuatro años después

presenta un nuevo cuadro también compatible, como el anterior, con una neuritis óptica. A los 33 años, un cuadro de diplopía y debilidad distal en miembros inferiores acompañada de disestesia perineal le deja ya secuelas, no siendo capaz desde entonces de “bailar o correr rápido”. Un año después, comienza a quejarse de fatiga, pero continúa su carrera militar que, sin embargo, ha de suspender tras comenzar a presentar alteraciones esfinterianas, tanto urinarias como fecales. Desde los 49 años refiere sufrir ataxia y espasmos nocturnos, necesitando bastón para caminar^{7,12,13}. Posteriormente, el cuadro sigue progresando con alguna exacerbación, afectando la función de las cuatro extremidades. Sus últimos años de vida, hasta fallecer a los 53 años, los pasó en silla de ruedas¹².

De la literatura, en concreto del *The Journal of a disappointed man*, autobiografía de Barbellion, probable pseudónimo de Bruce Frederick Cummings (1889-1919), nos viene un nuevo caso detalladamente descrito de EM. A los 18 años, Barbellion comienza a presentar, de forma recurrente, debilidad en extremidades derechas, alteración en la articulación del lenguaje, problemas visuales, vértigo y adormecimiento facial. En los dos años siguientes, refiere, de forma fluctuante, alteraciones visuales y dificultad en el control de los movimientos cefálicos. Cummings, ya en el siglo XX, recibe, tras ciertas dudas iniciales y esfuerzos para escondérselo que es capaz de solventar, el diagnóstico de EM. Como muchos pacientes actuales, tuvo acceso a varios tratados médicos en los que se hablaba de síntomas y descripciones patológicas de la EM⁷. Toda la descripción que hace de su cuadro clínico es devastadoramente honesta, y el autor, que fallece finalmente a los 30 años, reconoce que contempló el suicidio como única forma de liberarse de su padecimiento, si bien, en una suerte de epitafio final, se siente satisfecho de la vida que ha podido vivir^{2,6,7,9}.

En 1824, Charles Prosper Ollivier d'Angers (1796-1845) recoge, en la monografía de enfermedades de la médula espinal *Maladies de la moelle Épinrière* un paciente de 20 años que, probablemente, sea la primera descripción de un caso de esclerosis múltiple en la literatura médica. Este paciente, detalladamente descrito, comienza a presentar fatiga a la edad de 17 años. Cuando tiene 20 años, sufre debilidad transitoria en el pie derecho; a los 29 años, un cuadro de debilidad en ambas extremidades inferiores hace que, durante un tiempo, requiera una muleta para desplazarse. El curso de su enfermedad es fluctuante y describe cómo sus síntomas empeoran con el agua caliente, presentando, además, retención urinaria, alteraciones en el habla y disestesias en miembros inferiores. Pese a todo ello, el intelecto del paciente permanece intacto^{1,2,13}.

□ Los primeros pasos en patología

La historia oficial de la EM se inicia a mediados del siglo XIX. Cuando se intenta hacer investigación histórica, y en eso incluimos también a la historia de la medicina, además de reseñar y fijarnos en los hitos, los héroes o pioneros, debemos analizar la causa por la que ciertos acontecimientos ocurren en un determinado contexto espacio-tiempo⁴.

Situemos, pues, lugar y momento: París, 1840. La capital francesa disfruta de una organización sanitaria, heredada del periodo napoleónico, de un alto nivel, incluso para ciertos parámetros actuales. Todos los hospitales de París dependen, en último término, de los médicos de los grandes hospitales públicos, quienes tienen la oportunidad de atender a un gran número de pacientes (alrededor de 6.000 internos en el hospital general y 5.000 en la Salpêtrière) y de llevar a cabo un número considerable de estudios necrópsicos, basados en unas técnicas de estudio patológico en claro avance. Los hallazgos de una y otra vertiente médica se integraban en el naciente método anatómico-clínico, buscando siempre la correlación que nos lleve a una mejor comprensión de las enfermedades. La organización, en un loable gesto de generosidad científica, permite que las preparaciones histológicas estén a disposición de distintos investigadores, fomentando así las colaboraciones. Por si eso fuera poco, el auge de la botánica infunde a todos los científicos de la época la necesidad de clasificar tanto enfermedades como síntomas¹.

Comencemos nuestra andadura por Robert Carswell (1793-1857), médico escocés y talentoso ilustrador, profesor de patología en el University College de Londres, quien hace sus interesantes descripciones sobre material patológico observado en París, donde permanece alrededor de 9 años^{2,10,12}. Carswell describe dos pacientes parisinos, que confiesa no haber visto (llevados por el Dr. Louis en La Pitié y el Dr. Chomel en La Charité) y que, según recoge, estaban afectados de una parálisis cuyas características clínicas no arrojaban luz alguna sobre la naturaleza de las lesiones que apreció en ambos. Una de las láminas correspondientes a su obra de 1838 titulada *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease* describe decoloración y atrofia bulbar y pontina que comienza en la sustancia blanca y se extiende a la gris^{9,13,15,16}. Carswell no busca la correlación clínico-patológica, pero es capaz de reflejar con fidelidad, y una alta calidad artística, las imágenes patológicas de la EM⁷.

Casi simultáneamente, Jean Cruveilhier (1791-1874), francés de Limoges y profesor de Patología en París, describe, entre otros casos compatibles con EM, a Josephine Paget, quien muere ciega, parapléjica y con una severa alteración de la propiocepción,

tras ser atendida en La Charité, donde, sobre una situación descrita de tetraparesia, experimenta temblores y alteraciones sensitivas en extremidades⁶. Cruveilhier fue, sin duda, el primer investigador que correlaciona síntomas y anatomía patológica en un paciente con EM; y esta mujer, el primer caso de EM documentado usando el método anátomo-clínico. Fue examinada, por primera vez, a los 38 años, cuando podía caminar sin apoyo, si bien se apreciaba ya temblor en piernas y paraparesia de predominio izquierdo. Un año después presentaba disestesias e hipoestesia en el hemicuerpo izquierdo. En la necropsia, Cruveilhier apreció placas de desmielinización en la sustancia blanca de la médula espinal, con cierta afectación de la sustancia gris^{6,13}.

La obra más destacada de Cruveilhier, la *Anatomie pathologique du corps humain*, consta de dos volúmenes publicados entre 1835 y 1842. Las preparaciones compatibles con EM se corresponden a las láminas 32 y 38, sitas en el volumen dos, y publicadas, probablemente, en 1841⁷.

Existe la duda sobre quién fue el primero en describir patológicamente una EM, Carswell o Cruveilhier^{10,13}. La cruda cronología probablemente confiera este honor a Carswell, pero un clínico, y Charcot lo era, aprecia más las descripciones semiológicas de Cruveilhier^{6,8}. Los debates, azuzados generalmente por franceses y británicos, arrimando el ascua a la sardina de cada cual, nos parecen, en el contexto de esta breve revisión, absolutamente estériles. Ambos trabajan en París, pero parece improbable que sobre preparaciones de los mismos pacientes. Nos gusta cómo Alistair Compston solventa la polémica diciendo que “el primer paciente sin nombre francés, y el primer ilustrador escocés”¹³.

Entre estos dos pioneros y la sistematización fundamental que lleva a cabo Charcot, otros investigadores hacen interesantes aportaciones. Así, el alemán Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1895) recoge, en 1849, características clínicas de la enfermedad, como la afectación predominante en sujetos jóvenes, su carácter asimétrico, y su curso inicialmente remitente-recurrente y, finalmente, progresivo. Entre sus síntomas destaca el nistagmo, así como posibles cambios en el estado mental, aspecto en el que también incide su discípulo George Theodor Valentiner en 1856^{1,7,8}. Carl Rokitansky (1804-1878) hace descripciones microscópicas en la EM, considerando a las placas como proliferación de tejido conectivo en la médula^{1,8}, y Eduard Rindfleisch (1836-1908) observa cambios inflamatorios en las placas, y cómo hay vasos sanguíneos en el centro de las mismas. Frommann, en 1864, describe por primera vez desmielinización y astrocitosis, en un libro especialmente reconocido por Charcot⁸.



Jean-Martin Charcot

□ Charcot y la definición de una nueva enfermedad

La eclosión de la figura de Charcot

En un París en la que los médicos seguían los dictados de Pierre Cabanis (1757-1808) cuando decía *lee poco, ve mucho, haz mucho*, y donde el *mira y ve* es consejo a seguir para identificar los síntomas del paciente en cada uno de sus órganos, es donde surge la figura fundamental de Jean-Martin Charcot (1825-1893).

Charcot nace en París en un entorno humilde en el que el padre decidió proporcionar estudios a aquel de sus hijos que mejor rindiese en la educación primaria; Jean-Martin ganó esa competencia y toda su familia le ayudó en su empeño. Charcot se forma así en la Universidad de París y hace su tesis sobre la diferenciación entre artritis gotosa y reumatoidea. Desde el principio se aprecia su facilidad para observar, separar, clasificar y caracterizar condiciones clínicas. La llegada a París de Armand Duchenne (1806-1875) es lo que parece que anima a Charcot a orientarse al campo de la neurología².

Los primeros trabajos junto a Vulpian

En la Salpêtrière, rápidamente tiene la oportunidad de ver y estudiar un gran número de pacien-

tes, siempre acompañándolos a su muerte a la sala de autopsias, de forma que pudiera correlacionar los síntomas en vida con los hallazgos patológicos tras su muerte. Pronto adquiere un gran predicamento entre los estudiantes, gracias a sus famosas sesiones públicas. Junto a su colaborador, Edme Félix Alfred Vulpian (1826-1887), inicia un trabajo con dos motivaciones principales: por un lado, diferenciar esta nueva enfermedad con cuadros tremóricos en pacientes jóvenes, y cuyas características clínicas y patológicas habían sido ya esbozadas, de la parálisis agitante que había descrito James Parkinson en 1817. Por otro lado, ambos indagan en el creciente interés que tenía la afectación medular como posible causa de la parálisis¹.

Cuentan algunos de sus discípulos que algo que despertó la curiosidad de Charcot hacia esta enfermedad fue una empleada de su casa con clínica de nistagmo, temblor intencional y disartria, en la que la autopsia reveló múltiples zonas de esclerosis, en lugar de cambios compatibles con neurosífilis, como él esperaba^{8,12}.

Con todo esto, ambos presentan en 1866 en la Société Médicale des Hôpitaux 3 casos que denominan como esclerosis en placas diseminadas². En esta sesión se señala como autor principal a Vulpian, y es el que asume gran parte de la discusión. Charcot presenta a dos de los pacientes. El objetivo principal de ambos es distinguir el temblor de esta nueva entidad (principalmente intencional) del de la parálisis agitante (generalmente en reposo). Es en Vulpian en quien, en esta sesión, recae el honor de la utilización del nombre de esclerosis en placas, tan familiar para todos hoy en día, por primera vez⁸.

Las grandes sesiones de 1868

Charcot era un orador pausado y atípico, pero extraordinariamente eficaz. Y sus sesiones eran causa fundamental de su éxito. Estaban muy bien sistematizadas y fijadas aun en sus mínimos detalles; comenzaba presentando un caso típico del cuadro que quería describir, y posteriormente decía cómo debían establecerse los diagnósticos diferenciales con otras entidades, fijándose en ciertas características semiológicas¹⁰.

En 1868, fecha grabada con letras de honor en la historia de la EM, Charcot presenta en La Salpêtrière tres sesiones definitivas. En la primera de ellas analiza la anatomía patológica de la esclerosis diseminada, y sus tres formas de presentación: la espinal, la cefálica o bulbar, y la combinada cerebro-espinal².

En la segunda, quizá la más importante para un neurólogo, revisa la sintomatología de la EM, ya no sólo en cuanto a las características del temblor, sino

también en cuanto a los síntomas cefálicos (nistagmo, diplopía, disartria, alteración cognitiva), y espinales (afectación sensitiva y motora de miembros inferiores). Charcot va introduciendo la tríada sintomática característica de la enfermedad: disartria, temblor intencional y nistagmo².

En la tercera sesión plantea la posibilidad de ataques agudos de EM, sobre todo en presencia de una infección. Propone que estos ataques no se deben, contra lo que otros colegas contemporáneos sostenían, a congestión vascular. Describe tres fases cronológicas de la EM: una primera, con síntomas principalmente espinales y posiblemente transitorios; una segunda, en la que predomina la debilidad y contracturas de miembros inferiores; y una tercera, con inmovilidad generalizada, alteración cognitiva, ausencia de lenguaje, alteración esfinteriana y, finalmente, muerte por infección. En esta última sesión apunta brevemente los escasos conocimientos disponibles acerca de etiología, fisiopatología y tratamiento de la EM².

Los casos clínicos de Charcot

Charcot recogió, al parecer, 34 casos. No entraremos en sus características macro y microscópicas y nos centraremos en la descripción clínica de dos de ellos¹².

Empecemos por la mujer conocida como Mademoiselle V. Esta dama comienza su enfermedad a los 23 años, siendo el signo inicial más característico una marcha con temblor rítmico de cabeza y manos que cede con el reposo; Charcot también aprecia y describe otros, como diplopía, pérdida de la agudeza visual, nistagmo, disartria y alteración cognitiva, así como afectación de la sensibilidad propioceptiva (describe que, al cerrar los ojos, no sabía en qué posición estaban sus piernas). Al final del cuadro clínico, aparece contractura mantenida de extremidades⁶.

Sigamos con Josephine C Vauth, paciente llevada por Vulpian. Esta mujer presenta episodios vertiginosos entre los 14 y los 21 años de edad. Los síntomas remiten durante un embarazo. A los 23 años tiene ya gran fatiga, debilidad en extremidades inferiores, dolor lancinante en la pierna derecha y diplopía. A los 25 años comienza una afectación sensitivo-motora progresiva de miembros superiores. A los 28 años se describe en su exploración nistagmo, alteración de la sensibilidad artrocinética, y debilidad y temblor en extremidades; tras el uso de nitrato de plata se observa una momentánea mejoría, si bien el cuadro sigue progresando, hasta el punto de que a los 29 años no se puede sentar erecta. Muere finalmente de insuficiencia respiratoria a los 32 años de edad. Su necropsia mostró numerosas placas en encéfalo y médula espinal⁶.

La importancia de la obra de Charcot

De lo que se ha dicho anteriormente se deduce que Charcot no es, ni en su aspecto clínico ni en el patológico, el primer médico que describe la EM. Lo que hace es reunir aportaciones previas (cuya importancia no tiene reparo en reconocer), añadiendo a las mismas sus propias observaciones clínicas y patológicas. Aparte de apoyarse en el microscopio como hasta entonces la patología francesa aún no había hecho, aplica con habilidad el método anátomo-clínico, tanto en sus propias observaciones como en las de aquellos que le precedieron¹.

Gozó de una gran capacidad de síntesis. Rápidamente superó el objetivo inicial de diferenciar el temblor de esta enfermedad del de la parálisis agitante, para crear un conciso concepto de enfermedad a la que Vulpian puso nombre. Propuso unos criterios diagnósticos de EM (la tríada nistagmo, temblor intencional y habla escandida), si bien identificó otros muchos síntomas y signos presentes en ella, como vértigo, fatiga, alteración cognitiva con lentitud en la asociación de ideas, labilidad emocional, debilidad de extremidades, con frecuencia acompañada de contractura, generalmente asimétrica, y más frecuente en extremidades inferiores. También apreció alteraciones de la sensibilidad, si bien no las consideró tan pronunciadas como los demás síntomas citados. Otros síntomas que recogió fueron alteraciones de visión, alteraciones de la articulación del lenguaje, depresión o manía. Tuvo claro desde el principio el carácter remitente-recidivante de la enfermedad, introduciendo el concepto de que la EM presenta lesiones diseminadas en tiempo y espacio^{1, 6, 8}.

Propuso clasificar la enfermedad en tres formas topográficas: la espinal, la cefálica o bulbar y la combinada cerebroespinal. Alteración visual, del lenguaje y deterioro cognitivo eran síntomas encuadrables en la forma cefálica, la parálisis en la espinal, y el temblor se constituía como el síntoma típico de la forma combinada¹⁰.

Apuntó que la EM es más común en mujeres que en varones (25 de sus 34 casos), y en jóvenes, apareciendo, sobre todo, entre los 25 y los 30 años. Intuyó un desencadenante infeccioso o de stress en las exacerbaciones, y apreció en uno de sus casos una predisposición familiar⁶.

Entendió que hay síntomas relativamente precoces en la EM, como las alteraciones visuales, los vértigos, el nistagmo, o cuadros de debilidad transitoria en una extremidad, y otros más típicos de las fases avanzadas de la enfermedad, como la afectación cognitiva, la tetraparesia o la rigidez. Mantenía que la muerte sobrevenía cuando empezaban a comprometerse las funciones de nutrición, y generalmente como consecuencia de complicaciones infecciosas¹⁰.

Nos proporcionó, además, una clara descripción histológica de las lesiones típicas de la esclerosis en placas, describiendo la pérdida de mielina, la preservación del axón, la proliferación de fibras de glía, la acumulación de células fagocitarias o el engrosamiento de las paredes de vasos pequeños¹². Apreció el predominio de la afectación de la mielina en región periventricular, nervio óptico y médula espinal⁸. Todos estos hallazgos y su correlación con la clínica los describe en su famosa obra de 1868 *Histologie de la sclérose en plaques*¹⁰.

Entendía que el diagnóstico, sobre todo cuando se veían síntomas aislados, no era sencillo, si bien admitía que podría pensarse en esa enfermedad cuando la anamnesis aportaba otros síntomas anteriores compatibles. Consideraba, en cualquier caso, que el diagnóstico de una enfermedad tan pleomorfa en cuanto a su presentación, y con un carácter remitente-recidivante, no era nada sencillo. Reconocía, al cabo, que los síntomas podían ser transitorios y que cabía la posibilidad de remisiones espontáneas de la enfermedad⁶.

En cuanto al pronóstico, Charcot se dio cuenta de la mala evolución de sus pacientes, pero fue optimista al pensar que, conociendo más la enfermedad, los médicos podrían aprovechar los periodos de remisión espontánea de la misma⁶. Al fin y al cabo, gran parte de lo que intentamos con las terapias actuales es prolongar los periodos en los que el paciente está libre de brotes.

También tenía claro Charcot la ausencia de opciones terapéuticas para la EM; escribe que *el tiempo para considerar seriamente esa opción no ha llegado todavía*. Probó varias sustancias, algunas de las cuales, como el cloruro de oro o el fosfato de zinc, no hacían sino intensificar los síntomas de la enfermedad, mientras que la estircina o el nitrato de plata podían aliviar momentáneamente los mismos, sobre todo el temblor. En cualquier caso, como otros facultativos de la época, Charcot siempre prefería intentar algo, aunque fuese por el método de ensayo y error, que quedarse sin hacer nada⁶.

La calidad de sus aportaciones clínicas, unida a sus atractivas sesiones, la facilidad con la que acogía a estudiantes y discípulos entusiastas, y la época de “globalización” de los conocimientos médicos que le tocó vivir, hizo que, en muy poco tiempo, en todo el mundo fuese conocida la esclerosis en placas, y reconocida su aportación fundamental para su conocimiento^{1, 2}.

Las descripciones clínicas posteriores a Charcot

Como ya mencionamos con anterioridad, el trabajo de categorización de Charcot fue tan bueno que en

todo el mundo se comenzaron a describir casos de esclerosis múltiple. Por poner un pero, la tríada clásica, ciertamente restrictiva, hizo que durante un tiempo esta enfermedad se considerase poco prevalente.

Sería demasiado prolijo reseñar todas las descripciones clínicas en los años posteriores al trabajo de Charcot; apuntemos varios autores destacados.

Por ejemplo, Leopold Ordenstein (1835-1902), alemán nacido cerca de Worms quien, en 1868, y dirigida por Charcot, publicó en francés una tesis doctoral en la que diferenciaba, clara y definitivamente, entre enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple¹⁷. En su obra, probablemente la primera monografía escrita sobre EM, describe con detalle la anatomía patológica de la enfermedad, identificando inflamación y pérdida axonal. Comenta que los síntomas de la enfermedad suelen comenzar con alteraciones en la marcha por debilidad en las piernas, e identifica el temblor, en oposición al de la enfermedad de Parkinson, como ocurrido con el movimiento, es decir, intencional. Considera que la enfermedad aparece entre los 20 y los 40 años, y propone algo tan reconocido hoy en día como una susceptibilidad hereditaria, a la que se añade una influencia del entorno. Reconoce un pronóstico infausto, y que no hay tratamiento efectivo, pese a que el nitrato de plata puede suavizar su evolución. Describe en detalle cuatro casos de EM, uno con una forma especialmente severa de la enfermedad, y en una tabla incorpora observaciones clínicas de 8 casos más¹⁷.

Sigamos con William Moxon, a quien se le atribuye la implantación del método anatómo-clínico en Inglaterra. Describe el caso de una mujer de 28 años cuyo caso comienza tras sorprender a su marido engañándola con otra mujer; sigue así con la idea, ya

introducida por Charcot, de traumas morales como posible origen de la enfermedad. La paciente termina presentando debilidad y temblor en extremidades, disfagia, disartria, incontinencia urinaria y alteraciones emocionales y cognitivas, con frecuentes risas o llantos inapropiados⁶.

Joseph Jules François-Félix Babinski (1857-1932), nacido en París, hijo de emigrantes polacos, hace su tesis sobre esclerosis múltiple bajo la dirección de Vulpian. La idea rectora de este trabajo es la presencia de inflamación e infiltración de linfocitos dentro de la placa. No puedo resistirme a contar varias anécdotas sobre este citadísimo autor; pese a todos sus esfuerzos, no pudo lograr una holgada posición económica, a diferencia de su hermano, cocinero de gran éxito. Describió el “fenómeno de los pies”, famoso signo que luego recibiría su nombre y que todos los lectores conocen. Murió como consecuencia de una enfermedad de Parkinson².

Y finalizaré este breve recorrido en Pierre Marie (1853-1940) con su obra publicada en 1884 sobre esclerosis insular y enfermedades infecciosas. Caracteriza muy bien las alteraciones de la marcha en esta enfermedad, distinguiendo entre espástica y cerebelosa. Documenta el curso clínico de la EM, describiendo una forma benigna, y observando formas, tanto primaria como secundariamente progresivas. Estaba convencido de un origen infeccioso de la EM tras observar que las agudizaciones de la enfermedad se producían tras enfermedades infecciosas o estados febriles. Así, proponía en su tratamiento yoduro de potasio o mercurio^{2, 8}.

A partir de aquí, la historia continúa hasta donde todos los lectores ya conocen. Esos hitos en el camino están también descritos, y animo al lector curioso a adentrarse en ellos².

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Murray TJ. Prelude to the framing of a disease: Multiple Sclerosis in the period before Charcot's lessons. *The International MS Journal* 2004; 11: 78-85.
- 2.- Murray TJ. Multiple sclerosis. The history of a disease. *Demos, Medical Publishing*. New York 2005.
- 3.- Fernández O. Multiple Sclerosis: from the dark past to an enlightened, promising future. *The International MS Journal* 2004; 11: 69.
- 4.- Guerrero AL. De Santa Lidwina de Schiedam a Jed Bartlet: historia de la esclerosis múltiple. En Martín Araguz A, Fernández-Armayor Ajo V. *De Cerebri Morbis*. Una historia de las enfermedades neurológicas. Ed Saned. Madrid 2008.
- 5.- Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 189-192.
- 6.- Butler MA, Bennett TL. In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychol Rev* 2003; 13 (2): 93-112.
- 7.- Pearce JMS. Historical descriptions of multiple sclerosis. The stories of Augustus D'Este and the journal of a disappointed man. *Eur Neurol* 2005; 54: 49-53.
- 8.- Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciél DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol (Barc)* 2002; 34: 378-383.
- 9.- Compston A. “The marvellous harmony of the nerv-

- ous parts": the origin of multiple sclerosis. *Clinical Medicine* 2004; 4: 346-354.
- 10.- Talley CL. The emergence of multiple sclerosis as a nosological category in France, 1838-1868. *J Hist Neurosci* 2003; 12 (3): 250-265.
- 11.- Firth D. The case of Augustus d'Este. *Cambridge University Press* 1948.
- 12.- Fredrikson S, Kam-Hansen S. The 150-year anniversary of multiple sclerosis: does its early history give an etiological clue? *Perspectives in Biology and Medicine* 1989; 32 (2): 237-243.
- 13.- Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1249-1252.
- 14.- Barbellion W. *Journal of a disappointed man*. George H Doran Company, New York 1919.
- 15.- Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 37-44.
- 16.- Swiderski R. *Multiple sclerosis: Through history and human life*. McFarland and Co, Inc, London 1998.
- 17.- Lehmann HC, Hartung H-P, Kieseier BC. Leopold Ordenstein: on paralysis agitans and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 1195-1199.

Overview of rehabilitation for multiple sclerosis (II)

F. KHAN, L. NG

University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital,
Victoria, Australia.

8.- Comprehensive multidisciplinary rehabilitation

Patients with MS require comprehensive care, which includes expertise in management of the many symptoms, as well as the limitations in their activity (disability) and participation levels, and these are discussed below. This approach incorporates multidisciplinary (MD) input with an efficient, accessible service that is flexible and caters to the changing needs of these individuals, and provides appropriate follow up over time. PwMS and their caregivers therefore need support, education and information, which facilitates involvement in their own care, maintains a sense of control and maximizes their functional independence^{101, 103}. The rehabilitation principles are well suited to the fluctuating unpredictable disability seen in pwMS. These principles are based on a thorough understanding of the underlying mechanisms that cause disability and recovery in MS¹⁰³. Rehabilitation interventions involve expert MD assessments, evaluated through appropriate outcome measures^{70, 100, 104}, using a functional goal oriented approach¹⁰⁵. Goal setting is an integral part of rehabilitation intervention as it encourages participants to set their own goals and priorities, and supports team communication and coordination¹⁰⁶ (Figure 2).

8.1.- Components and phases of rehabilitation

The subcomponents that comprise comprehensive rehabilitation are listed in Box 1.4, while Box 1.5 shows the phases in the rehabilitation process¹⁰⁷.

Individualized rehabilitation programs encompass all aspects of patient care - including personal, social and physical. As the impact of MS extends to many aspects of a person's life, often inpatient rehabilitation is the most appropriate setting to treat the complex needs of these patients. Community and home based programs have broad outcomes that aim to reduce impairment and disability, facilitate social reintegration and return to work, financial independence, improved participation and psychosocial adjustments.

8.2.- Existing evidence

There is evidence for some components of the rehabilitation package, such as physical therapy¹⁰⁸, while evidence for occupational therapy¹⁰⁹, and psy-

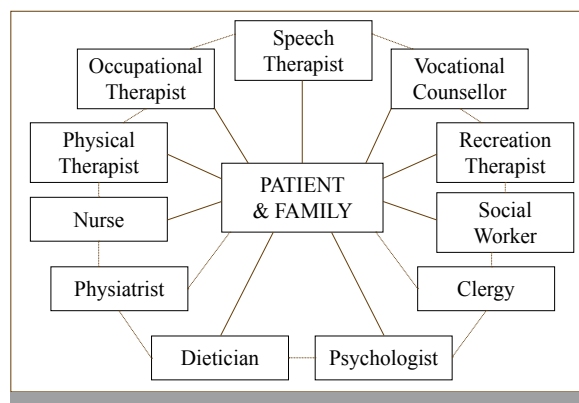


Figure 2 Rehabilitation team interaction.

BOX 4 Subcomponents of comprehensive rehabilitation¹⁰⁷

- Individualized patient centred treatment plan, with patient actively participating.
- Prioritized goal setting through an interdisciplinary process.
- Active patient participation to achieve set goals.
- Goals should result in improvement in patients' personal potential.
- Outcomes should demonstrate reduction in impairments and improvement in, activity and participation.

BOX 5 Phases in rehabilitation process¹⁰⁷

- Evaluation - identification and quantifying effects of disablement (limitation in activity and participation) – mediators for adaptive capacity that can be targeted foci for therapy.
- Treatments – arrest the pathophysiologic processes causing tissue injury.
- Therapeutic exercise – focuses on enhancement of organ performance.
- Task reacquisition – emphasizes total body adaptive techniques.
- Environmental modification – directs effort towards environmental enhancement (physical, psychological, social and political) to improve participation.

chological therapies¹¹⁰ is less compelling. However a recent systematic review¹¹¹ of psychological interventions for pwMS suggested reasonable evidence that cognitive behaviour approaches are beneficial for depression, in helping people adjust to, and cope with, having MS. A systematic review provided evidence for MD inpatient and ambulatory rehabilitation programs for pwMS for reducing disability and enhancing participation¹¹². Evidence for specific symptomatic interventions is provided in the sections below. A number of studies also provide support for beneficial effects of inpatient and outpatient rehabilitation programs on function and QoL¹¹³⁻¹¹⁹. A single cohort study suggests that the benefits in disability persist for about 6 months, and positive effects on QoL and emotional well-being continue for longer¹²⁰. A recent randomized controlled trial¹²¹ showed reduction in disability for up to 12 months in pwMS following multidisciplinary rehabilitation, but not for QoL.

8.3.- Standards of care

The standards of care identifying key issues in MS have been previously outlined^{101, 122}. These include: a rapid diagnostic phase - with clear diagnosis, education and support; for minimally and moderately affected pwMS and access and continuity of care, self-management, expertise, communication and coordinated care for those with severe disability. In addition to the above, other key issues include respite, community and/ or long-term care and community mobility.

MS was initially thought to be a disease of ambulation but better understanding of MS indicates involvement of multiple systems (cognition, memory, emotional control), and that the sum of impairments in a pwMS leads to greater disability than adding the individual impairments together⁴. This may explain why some pwMS may not perform as well as expected. Patients tend to be referred for rehabilitation when they have lost significant function usually related to mobility. It is recommended that these pwMS be referred earlier, so that rehabilitation strategies can restore / maintain recent functional deterioration^{4, 101, 122}. In those severely affected, rehabilitation can provide accommodation, so that some functional independence can be restored in a modified environment, and carers be educated and supported. Rehabilitation in those severely affected can address quality of life issues, ease carer burden and direct care with other health professionals. Importantly 'crisis management' should be avoided. Disability management in MS should be planned, deficits should be anticipated (over time), and appropriate mechanisms that accommodate, and facilitate functional independence should be provided⁴.

8.4.- Challenges for rehabilitation

MS is dynamic with a complex moving target of deficits, unlike static events like spinal cord injury or a single event of stroke. The unpredictability of disease progression and lesion distribution makes it difficult for the patient to adjust and compensatory strategies therefore can be more difficult. An important challenge for rehabilitation is the timing of the diagnosis of MS, and its devastating impact, as it usually affects young persons in the prime of their lives, when social and financial consequences are greatest.

9.- Symptomatic management in MS

Persons' with MS can present with various combinations of deficits, such as physical, cognitive, psychosocial, behavioural and environmental problems. These include impairments (such as strength, coordination, balance, spasticity, memory, urinary urgency), which result in disability or limitation in function (eg, mobility, self care, incontinence, pain, cognitive deficits) and restriction in performing their role in society - participation (such as work, driving). Therefore issues of progressive physical disability, psychosocial adjustment, social reintegration, financial strain and impact on driving, work and family occur over time²⁹.

A sensible management strategy for the majority of symptoms should therefore include education, therapy input and drug treatment. Since MS is a progressive disease, frequent evaluation and reassessment of treatments need to be considered. A detailed discussion of the symptom management is discussed in many text and review articles^{29, 122}. The most common patient reported symptoms are shown in Table VIII. Of these, fatigue, bladder dysfunction and mobility related problems are most disabling in terms of impact. A list of the common disabilities in MS is shown in Box 6.

The patient priorities for treatment are discussed in the section below.

10.- Fatigue

Fatigue is one of the most common symptoms in MS, reported by up to 95% of pwMS. It is defined as 'subjective' lack of physical or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual activities and is present 60% of the time¹²³. In a sample of 656 patients with MS, 22% reported limitation in level of physical activity, 14% stated it required them to have more frequent rest breaks and 10% had to discontinue work due to fatigue¹²⁴. It impacts on social life and activities of daily living.

Fatigue is difficult to predict and is unrelated to age, gender, EDSS status or neuroimaging^{125, 126}. A number of reviews outline pathophysiology of fatigue in MS¹²⁷, see Box 7.

The Multiple Sclerosis Council of the Paralyzed Veterans of America has developed clinical guidelines and management of MS related fatigue¹²³, based on evidence and provides a framework for identifying appropriate care. Non-pharmacologic approaches include education for patient and family, fatigue management and pacing, energy conservation and work simplification strategies, use of assistive devices, cooling (air conditioners), structured exercise programs to improve fitness, aerobic capacity and endurance, and dietary considerations^{123, 127}.

There is limited evidence supporting drug efficacy in MS related fatigue^{134, 135}. A systematic review found inconsistent improvement in MS fatigue using Amantadine (an antiviral agent), and was unable to recommend its efficacy or safety in pwMS¹³⁴. Amantadine is however preferred to Pemoline (a CNS stimulant) for treating fatigue in MS¹³⁶. Modafinil is a 'wake promoting' agent that selectively works in the hypothalamic pathways, and has been reported to improve fatigue in progressive MS¹³⁷. Depression may contribute to fatigue in some cases and there is empiric support for use of antidepressants in MS related fatigue¹²⁷. Aminopyridines (potassium channel blockers) have been used to treat fatigue¹³¹. A systematic review¹³⁵ however, failed to find evidence for efficacy or safety of aminopyridines. A recent pilot study¹³⁸ evaluated efficacy of Prokarin, a transdermal blend of histamine and caffeine for improving fatigue. The trial was methodologically flawed, and further studies are required.

□ 11.- Bladder, bowel and sexual dysfunction

11.1.- Bladder and bowel dysfunction

Disturbances in bladder and bowel function occur in >80% of pwMS, and is primarily as a result of neurogenic dysfunction¹³⁹⁻¹⁴³ causing urinary urgency, frequency, incontinence, urinary retention, increase risk of infections, hydronephrosis and renal failure. Risk factors for upper urinary tract damage in MS, which require longer-term follow up include: detrusor sphincter dyssynergia, age over 50 years and male gender¹⁴¹. Bowel dysfunction has been reported in 50% of pwMS, with constipation and faecal incontinence^{142, 144-146}. These result from autonomic dysfunction and abnormal rectal function^{144, 147, 148}. A recent study identified female sex, higher disability (EDSS scores) and urinary dys-

Table VIII Most frequent symptoms of MS

Fatigue	88%
Walking problems	87%
Bowel and bladder problems	65%
Pain and other sensations	60%
Visual disturbances	58%
Cognitive problems	44%
Tremors	41%

Aronson K, Goldbenberg E, and Cleghorn G. Socio-demographic characteristics and health status of persons with multiple sclerosis and their care givers. *MS Management* 1996;3(1):5-15.

BOX 6 Wide range of MS related disabilities - Impact on patient, family, work & society

- Physical: ambulation, transfer skills, Activities of Daily Living (ADLs).
- Pain: musculoskeletal, neuropathic, mixed.
- Incontinence: urinary frequency, urgency, constipation.
- Cognitive: memory, attention, information processing, executive dysfunction.
- Communication and swallow: dysarthria, dysphagia.
- Affective: mood, affect, coping ability, self-efficacy, stress.
- Psychosocial: patient/family dynamics, social maladjustment, support and assistance packages, adjustment issues.
- Sexuality and fertility.
- Driving and transport.
- Vocational: return/maintain work, assessment of work capacity.
- Avocational: hobbies, participation in activities.

BOX 7 Phases in rehabilitation process¹⁰⁷

Primary factors:

- Immune dysregulation – changes in neuroendocrine function^{128, 129}.
- Central nervous system mechanisms – neuronal dysfunction due to immune injury, demyelination and inflammation, impaired innervation and activation of muscle groups leading to compensatory increase in central motor drive exertion and more energy depletion^{130, 131}.
- Endocrine factors – abnormalities in hypothalamic/ pituitary/ adrenal axis¹³².
- Neurotransmitter dysregulation – dopaminergic, histaminergic and serotonergic pathways may contribute to fatigue¹³³.

Secondary factors:

- Physical deconditioning from failure to get adequate exercise.
- Sleep dysfunction – may also be due to nocturnal spasms, pain, incontinence and depression.
- Pain – sensory disturbances, neuralgia, dysesthesia and spasms.
- Depression – in closely related to poor sleep, pain and fatigue.
- Medications – can worsen fatigue (antispasticity agents, eg. Baclofen).

function as independent predictors of developing anorectal dysfunction¹⁴⁶.

Clinical guidelines for neurogenic bladder management are available¹⁴¹. In addition, those developed by the Multiple Sclerosis Council of the Paralyzed Veterans of America¹⁴⁹ are effective, and widely used approaches to care. Pelvic floor exercise may be useful, especially in women¹⁵⁰. Hyperactive bladder can be treated with anticholinergic medications (oxybutynin, imipramine)¹⁵¹⁻¹⁵³, and in severe cases with intravesical oxybutynin¹⁵⁴ or intravesical capsaicin¹⁵⁵. Urinary retention may respond to medications like bethanecol. Incomplete bladder emptying can be managed with Credes technique, and intermittent catheterization. If these are unsuccessful, then continuous catheterization may be needed¹⁴⁹. Dorsal spinal cord stimulation in 10 pwMS improved urinary urgency and hesitancy¹⁵⁶. A bladder stimulator may improve emptying of bladder in mobile patients¹⁵⁷. Nocturia can be managed by antidiuretic hormone desmopressin (DDAVP), by nasal spray but can cause hyponatremia especially in elderly patients¹⁵⁸. Bladder infections should be treated based on patients' symptoms, and urine microscopy and culture. Acidifying agents are also recommended. Cranberry can reduce risk of recurrent urinary infections in neurogenic bladders¹⁵⁹. Cannabis extracts were reported as safe and effective treatment for urinary problems in MS¹⁶⁰.

Bowel programs include dietary fibre and laxatives. Frequent use of enemas should be avoided¹⁶¹. More recently the iso-osmotic laxative polyethylene glycol (Movicol) has been shown to be effective¹⁶².

11.2.- Sexual dysfunction

Sexual dysfunction in MS has been widely reported^{142, 163, 164} especially in patients with urinary symptoms. Men commonly report diminished libido and erectile and ejaculatory dysfunction¹⁶⁵. Women report diminished genital sensation and lubrication and difficulty achieving orgasm¹⁶⁶. Causes of sexual dysfunction therefore may be primary (lack of lubrication, diminished genital sensations, erectile dysfunction), secondary (spasticity, pain, catheter care) or tertiary, psychosocial causes (marital difficulty, fear, lack of confidence and self worth). Rehabilitation includes education about intimacy and sexuality, management of fatigue, positioning and mechanics, information about aids (tumescence devices), specific suggestions and techniques, and referral for sexual counselling. The use of Sildenafil (Viagra) has been a breakthrough in erectile dysfunction in men¹⁶⁷; its role in women is under investigation. In addition, intracorporeal pharmacotherapy, papaverine has now been replaced by prostaglandin E1¹⁶⁸.

12.- Mobility related symptoms (motor, sensory and visual disturbances)

Corticospinal tract involvement can result from widespread MS lesions within the spinal cord, medulla, internal capsule or deep hemispheric white matter^{169, 170}. In one large patient series, 87% reported problems with walking¹⁷¹, with complaints of weakness, 'heaviness' and 'stiffness'.

12.1.- Spasticity

Spasticity is a form of hypertonia characterized by dependence of the degree of resistance upon the velocity of muscle stretch. Muscle shortening and restricted movements lead to decreased tissue compliance and biomechanical difficulties (such as muscle contractures), which can limit a person's activity (mobility, ability to transfer, perform self care tasks, pain) and participation (unable to drive or work).

The goal of managing spasticity is not simply removal of spasticity, but to improve a person's function, relieve pain and discomfort, and facilitate ease of care. A recent review¹²² outlines management involving patient education, therapy intervention and judicious drug treatment. These include: awareness of specific symptoms; presence of noxious stimuli that can worsen spasticity (urinary tract infection); correct positioning and alignment in lying, sitting and value of standing; and a stretching program; avoidance of postures that facilitate spasticity and abnormal movement patterns. Drugs are an adjunct to these interventions and may be given orally or by injection (intramuscular, intraneural or intrathecal)¹²².

Antispasticity agents have been reviewed extensively¹⁷²⁻¹⁷⁴. Baclofen (gamma aminobutyric acid agonist) is used most commonly, and is effective for spasticity of spinal origin and for flexor spasms. It can cause weakness, lethargy and fatigue; side effects should be monitored (truncal weakness, drowsiness, fatigue). Abrupt withdrawal may result in hallucinations and seizures. Diazepam and Clonidine are effective for nocturnal spasms. Dantrolene sodium acts at the level of the muscle and can be used with any of the above agents for severe generalized spasticity. It can however cause irreversible liver damage. Gabapentin, vigabatrin and memantine have also been studied. Cannabis extracts are reported to have positive effects on spasticity, pain and urinary symptoms¹⁶⁰.

Intrathecal Baclofen (ITB) is effective for severe spasticity and requires lower doses. However, ITB withdrawal syndrome (incorrect dosage, pump failure) can be life threatening¹⁷⁵. For focal spasticity (uncommon in MS), Botulinum toxin injected into the affected muscle can be effective. Hyman *et al*¹⁷⁶ showed benefit in adductor spasticity, despite limited functional

benefit. Other localized spasticity (adductor muscles) can be treated with phenol neurolysis. Surgical options (such as tendon release surgery) are reserved for severe spasticity, causing pain, interfering with care and/or limiting activities of daily living.

12.2.- Ataxia

Cerebellar problems such as tremor, ataxia and incoordination were reported by 41% of persons in a large MS cohort¹⁷¹. Intention tremor can be disabling, while truncal ataxia interferes with balance and mobility, increasing predisposition to falls and injury. Ataxia is difficult to treat. A recent systematic review¹⁷⁷ failed to suggest efficacy and tolerability of pharmacotherapies, and neurorehabilitation strategies to treat ataxia in MS, as indications and methods used in various studies were not standardized or validated. Improvement in posture and alignment, proximal stabilization and coordination exercises, with or without distal weights to dampen tremor are usual strategies for ataxia. Medications are equally ineffective (isoniazid, clonazepam, propranolol, gabapentin and ondansetron)^{177, 178}. Ondansetron appeared useful only when given intravenously¹⁷⁹. Surgical interventions such as thalamotomy or thalamic stimulation in MS have produced limited success¹⁸⁰, and are being evaluated.

13.- Pain and paroxysmal symptoms

Pain can be acute or chronic. The underlying mechanisms of pain in MS are unclear and have been linked with the deafferentation and disinhibition of central and pain pathways^{181, 182} with CNS lesions causing hyperexcitability, and with increased neuronal activity at the site of the lesion in the spinal cord¹⁸³. Acute pain may be associated with active inflammatory process. Chronic pain may be due to the MS process itself or from complications that arise from it such as trigeminal neuralgia, spasms / spasticity, and musculoskeletal posture and gait related problems¹⁸⁴.

In one recent Australian series (n= 94) 60% of patients reported chronic pain. Of these 61% had dysesthetic pain and 70% had episodic increases in pain¹⁸⁵. Chronic pain in MS impacts on activities of daily living¹⁸⁴ and interferes with ability to work¹⁸⁶. The severity of depression is reported to be higher in persons with MS with chronic pain than those without pain. There is also increased interference with daily activities, more severe symptoms of depression and negative effect on relationships with partners and family¹⁸⁴. Treatment of chronic pain has been discussed elsewhere¹⁸⁷. A MD team approach may be needed and referral to pain clinic may be helpful.

Amitriptyline is effective for chronic dysesthetic pain. Carbamazepine is the drug of choice for tri-

geminal neuralgia. If not tolerated then alternatives include gabapentin, lamotrigine and phenytoin¹⁸⁸. Transcutaneous electrical nerve stimulation to the lower back of pwMS appears promising¹⁸⁹. Surgical options are percutaneous procedures and rarely, microvascular surgery^{190, 191}. Carbamazepine and gabapentin are agents of choice for other paroxysmal symptoms (tonic spasms, ataxia or sensory symptoms like Lhermittes). Cannabis based preparations are effective for pain in pwMS^{192, 193}.

14.- Cognitive deficits

Current estimates of the prevalence of neuropsychological problems in MS are approximately 50%^{194, 195}. The neurocognitive and behavioural deficits in MS, and suggested treatments are discussed in a recent review¹⁹⁶. Cognitive problems result from affected pathways in the cerebral white matter (limbic system, the midbrain, brainstem), which transmit to, and communicate with higher-level cortical regions throughout the brain. These deficits can be a major impediment to rehabilitation and include: inability to store and to retrieve information, decreased memory, attention and speed of processing, and limitations in emotion, personality and behaviour^{29, 196, 197}.

Many guidelines exist for neuropsychological research in MS^{196, 198, 199}. Neuropsychological interventions are designed to enhance a person's ability to function in all areas of family and community life, which are meaningful for pwMS. A neuropsychological assessment can be helpful to delineate problems and suggest compensatory techniques. These include functionally oriented therapies based on specific deficits: compensatory strategies (using intact skills or external aids to improve function); substitution (learned use of intact cognitive abilities to circumvent a problem); or scheduling (templates and structured programs) may assist with everyday living tasks.

A systematic review reported that cognitive behaviour therapies (CBT) were beneficial for pwMS in terms of coping with, and adjustment to MS¹¹¹. Although the evidence for individual interventions is limited, computer based retraining program were shown to improve deficits related to attention²⁰⁰. Medications such as amantadine and glatiramer acetate failed to improve cognitive function in MS^{201, 202}, and others such as methylphenidate have not yet been studied in MS.

15.- Visual and brainstem symptoms

Visual disturbances were reported by 58% of pwMS in one large Scandinavian cohort¹⁷¹. Referral to 'low

vision clinic' may be required for decreased visual acuity (optic neuritis). The visual dysfunction may also result from involuntary eye movement disorders (nystagmus, opsoclonus)¹²². Patient education, use of adaptive visual aids (prisms, magnifying lens), and occasionally medications such as baclofen, isoniazid and gabapentin may be helpful²⁰³.

Vestibular involvement in MS is frequent and causes vertigo, and is often associated with other signs of brainstem dysfunction. Specific physiotherapy exercises such as the Cawthorne-Cooksey protocol may be helpful. Effective speech therapy for dysarthria for MS includes control of speech rate, voice emphasis and power and reduction in phrase length²⁰⁴⁻²⁰⁶. Dysphagia occurs in about 34 - 43% of pwMS^{207, 208}. Fatigue, tremors, weakness and incoordination exacerbate dysphagia, and dysarthria. Videofluoroscopy and clinical assessment is recommended for more disabled persons²⁰⁹. Speech therapy can provide compensatory strategies to avoid aspiration, correct posture (sitting up when eating), alter food consistency and provide education to prevent complications (pneumonia)²⁰⁷.

□ 16.- Psychiatric and psychological dysfunction

The prevalence of major depressive disorder in pwMS is reportedly between 27 - 54%^{210, 211}. The relationship between depression and cognitive dysfunction, and treatment are discussed elsewhere¹⁸⁴. Depression impacts' on all aspects of life and can amplify symptoms and lead to further limitation in function²¹². Major depressive disorder is linked to objective cognitive difficulties (attention, memory)^{213, 214}.

Selective serotonin reuptake inhibitors are widely used to treat depression in rehabilitation^{215, 216}. One study (n=63) compared CBT, the antidepressant Sertraline and group psychotherapy²¹⁷. CBT and Sertraline were more efficacious than group therapy, and improvement in depressive symptoms persisted at 6 months follow up. Symptoms of depression also improved in persons who received an alternate approach – an eight-week telephone cognitive behavioural intervention compared to usual care²¹⁸. This approach was adapted to address barriers such as transportation and access to pwMS. Exercise improves mood, fatigue and quality of life²¹⁸⁻²²¹ and is as effective as standard antidepressant medication and psychotherapy²²², and has lower relapse rates²²³.

Other approaches to treat depression include: behaviour activation (which treats depression by increasing access to positive reinforcement and decreasing frequency and intensity of aversive events and consequences)²²⁴; interpersonal therapy - an evi-

dence based approach that focuses on role disputes, and role transitions as a framework for therapy²²⁵.

Psychosocial issues include inability to cope (patient and family), stress, financial considerations and marital discord. Education and support, stress management and coping skills can positively influence health and wellbeing and may require clinical psychology and psychiatry. Neuropsychological counselling was found to improve insight and social skills training compared with standard counselling, and reduced disinhibition and socially aggressive behaviour in cognitively impaired pwMS²²⁶.

□ 17.- General reconditioning and ambulation

Reduced physical activity and exercise due to MS limitations have been discussed in detail elsewhere²²⁷⁻²²⁹. Factors include decreased muscle strength, aerobic capacity, maximal vital capacity, and an increase in neuromuscular tension, fatigue, anxiety and depression. Exercise programs do not alter the MS disease course, but do prevent the secondary effects of inactivity, and improve fatigue and the sense of wellbeing. An integrated exercise program incorporates: a daily passive range of motion; an active range of motion with gravity eliminated or against gravity as allowed by strength; and specific muscle training (three sets of 10 repetitions) which is recommended for focal weakness, when fatigue and heat sensitivity are issues^{95, 227, 230, 231}. Active exercise for 20 - 30 minutes 3 times per week, with a 5 minute warm up and cool down, stretching for lower limbs and back is effective²²⁷, while aerobic exercises for cardiovascular fitness are important for overweight persons²³².

Gait is impaired by weakness, spasticity, incoordination, balance, fatigue and visual disturbances. For ambulation, a graded program should improve trunk control and balance, followed by normalizing tone, flexibility and range of motion and then strength²⁹. A graded sitting and standing tolerance program, and tilt table routine prior to gait training might be required. Proprioceptive, tactile and visual cues are also helpful. Specific ambulation aids (elbow crutches, walking frames, ankle foot orthoses)²³³ and mobility devices (wheel chairs, scooters) can decrease energy expenditure; improve safety and endurance²³⁴. A person's strength, motor control, cognition and emotional response are all considered prior to prescription. Wheelchairs are customized for each person, such as appropriate seating, posture support, tilt in space mechanism and manipulation of components (arm rests, foot plates). Scooters assist those with ataxia and fatigue²²⁸. Weighted wrist cuffs and walkers may help dampen tremors^{234, 235}.

□ 18.- Activities of daily living

Improvement in functional independence and maintenance is a key rehabilitation goal. Principles of occupational therapy (OT) in MS have been previously discussed by others^{230, 236}. OT was effective in improving function in pwMS, using retraining techniques for personal, domestic and community tasks, mainly in inpatient settings^{113, 115, 120}. However, in a recent systematic review¹⁰⁹ patient education and energy conservation strategies in MS were found to be inconclusive due to methodological weakness of included studies. OT should concentrate on activities that pwMS would use in practice, rather than on activities that people may not value because of environmental or behavioural circumstances²²⁷.

Although a recent study did not find excessive risk for fatal road accidents in pwMS²³⁷, many issues impact on driving, especially cognitive and perceptual considerations²³⁸⁻²⁴⁰. Driving assessments may be required based on each individual's deficits.

□ 19.- Employment

An estimated 65% of pwMS were working at the time of their diagnosis, and between 25-35% of these persons remain in the work force 5 -10 years after diagnosis²⁴¹. Fatigue, urinary urgency and incontinence, visual and mobility issues are the main barriers for continued employment. Many pwMS leave the workforce prematurely, or on advice of a well-meaning

health care provider or family member. A systematic review of vocational rehabilitation for pwMS supported job retention strategies for pwMS rather than retraining in new jobs²⁴². Rehabilitation input may assist in continued employment. Reasonable accommodations for MS include flexible working hours, work at home options, transportation, accessible work environment (bathroom, desk), memory aids (planners, diaries), vision aids (voice recognition software), air-conditioning and others. Return to work programs are customized, graded (gradual increase in working hours) or altered to suit the individual with MS²⁴³. At times retraining in a new vocation may be required. In Australia, these programs are coordinated by the Commonwealth Rehabilitation Service (CRS), in collaboration with the employee, employer and the rehabilitation team.

□ 20.- Summary

The multiple concurrent MS-related physical, cognitive, emotional and social issues make rehabilitation challenging. Rehabilitation measures do not alter the course of MS disease. The overriding principle in setting goals for a pwMS is to maximize functional independence and safety, minimize complications and problems that result from decreased mobility, compensate for loss of function and improve quality of life²⁹. Rehabilitation should be viewed as an ongoing process to maintain, restore maximum function and quality of life for pwMS⁴.

REFERENCES

- 1.- WHO Atlas. 2004 [updated 2004; cited 2006 2 Feb]; Available from: www.who.int/mental_health/neurology/neurology_atlas_review_references.pdf.
- 2.- Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, Stewart-Wynne EG, English D, Holland JT, *et al*. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain*. 1988 Feb;111(Pt 1):1-25.
- 3.- Compston D. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. In: Compston D, Ebers G, Lassman H, McDonald W, Matthews W, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: W B Saunders; 1998. p. 45-142.
- 4.- Kraft GH, Cui JY. Multiple sclerosis. In: Delisa JA, editor. *Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1753-69.
- 5.- Dombovy M. Multiple sclerosis and Parkinson's Disease rehabilitation. In: Lazar R, editor. *Principles of neurological rehabilitation*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 173-97.
- 6.- ; [cited 2007 August]; Available from: <http://www.msaustralia.org.au>.
- 7.- Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Multiple Sclerosis*. 2005 Apr;11(2):232-9.
- 8.- Rolak LA. *History of multiple sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2003.
- 9.- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carrieri W, Baskerville J, *et al*. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 (Pt 1):133-46.
- 10.- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carrieri W, Baskerville J, *et al*. The natural history of

- multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989 Dec;112(Pt 6):1419-28.
- 11.- Compston DA. McAlpine's multiple sclerosis. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998.
 - 12.- Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*. 1993 Oct;116 (Pt 5):1077-94.
 - 13.- Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1615-6.
 - 14.- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707-17.
 - 15.- Chaudhuri A, Behan PO. Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1610-2.
 - 16.- Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):942-55.
 - 17.- Matute C, Perez-Cerda F. Multiple sclerosis: novel perspectives on newly forming lesions. *Trends Neurosci*. 2005 Apr;28(4):173-5.
 - 18.- Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, Mitchell D, Erlich HA, Murray RS, *et al*. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature*. 1993 Mar 4;362(6415):68-70.
 - 19.- Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1613-5.
 - 20.- Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, Strand C, Woodroffe MN, Cuzner ML, *et al*. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med*. 1995 Dec 1;182(6):1985-96.
 - 21.- Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 1994 Mar 1;179(3):973-84.
 - 22.- Cui JY. Multiple sclerosis: an immunologic perspective. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):351-8.
 - 23.- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007 Apr;17(2):210-8.
 - 24.- Al-Omaishi J, Bashir R, Gendelman HE. The cellular immunology of multiple sclerosis. *J Leukoc Biol*. 1999 Apr;65(4):444-52.
 - 25.- Allegretta M, Nicklas JA, Sriram S, Albertini RJ. T cells responsive to myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *Science*. 1990 Feb 9;247(4943):718-21.
 - 26.- Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Bruck W, Hohlfeld R, Lassmann H. BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain*. 2002 Jan;125(Pt 1):75-85.
 - 27.- Maggs FG, Palace J. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? *Mult Scler*. 2004 Jun;10(3):326-9.
 - 28.- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, *et al*. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):15-23.
 - 29.- Frankel D. Multiple sclerosis. In: Umphred DA, editor. *Neurological Rehabilitation*. Fifth ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2007. p. 709-31.
 - 30.- Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):327-49.
 - 31.- Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurol Sci*. 2000 Dec;21(6):383-403.
 - 32.- Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand*. 1980 Aug;62(2):65-80.
 - 33.- Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol*. 2004 Jan;55(1):65-71.
 - 34.- Kurtzke JF. Further features of the Fennoscandian focus of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1974;50(4):478-502.
 - 35.- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, *et al*. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003 Aug 9;327(7410):316.
 - 36.- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, *et al*. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60-5.
 - 37.- Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1032-4.
 - 38.- Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):819-26.
 - 39.- Heinzlef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, Chillet P, Joutel A, Tournier-Lasserre E, *et al*. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2000 Jan;101(1):36-40.
 - 40.- Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, *et al*. Type 1

- diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):1001-4.
- 41.- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):319-26.
 - 42.- Hernan MA, Zhang SM, Lipworth L, Olek MJ, Ascherio A. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. *Epidemiology*. 2001 May;12(3):301-6.
 - 43.- Hernan MA, Alonso A, Hernandez-Diaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):212-5.
 - 44.- Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1837-43.
 - 45.- Sundstrom P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nystrom L, *et al*. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2277-82.
 - 46.- Batchelor JR. Immunologic and genetic aspects of multiple sclerosis. In: Matthews WB, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1985. p. 281-300.
 - 47.- Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci*. 1993 Feb;20(1):17-29.
 - 48.- Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1773-4.
 - 49.- Morison IM, Paton CJ, Cleverley SD. The imprinted gene and parent-of-origin effect database. *Nucleic Acids Res*. 2001 Jan 1;29(1):275-6.
 - 50.- Giordano M, Momigliano-Richiardi P. Maternal effect in multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1748-9.
 - 51.- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1528-32.
 - 52.- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11.
 - 53.- Olek MJ. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. 2009 [updated 2009 February 13, 2009 cited 2009]; Available from: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=demyelin/2880>.
 - 54.- Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Aug;67(2):148-52.
 - 55.- Weinschenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S6-11.
 - 56.- Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):172-7.
 - 57.- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1430-8.
 - 58.- Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):584-94.
 - 59.- Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, *et al*. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1686-91.
 - 60.- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):158-64.
 - 61.- Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A. Pregnancy and multiple sclerosis--a 3-year prospective study. *J Neurol*. 1994 Feb;241(4):228-33.
 - 62.- Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*. 2004 Mar 27;328(7442):731.
 - 63.- 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 Jul;50(1):121-7.
 - 64.- Simon JH. MRI in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):383-409, viii.
 - 65.- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 9;54(9):1720-5.
 - 66.- Paty DW, Ebers GC. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis; 1998.
 - 67.- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, *et al*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
 - 68.- Granger CV, Cotter AC, Hamilton BB, Fiedler RC, Hens MM. Functional assessment scales: a study

- of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990 Oct;71(11):870-5.
- 69.- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61-5.
- 70.- Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain.* 2001 May;124(Pt 5):962-73.
- 71.- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52.
- 72.- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003 Nov 25;61(10):1332-8.
- 73.- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, *et al.* Glatiramer acetate (Coxaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler.* 2003 Dec;9(6):585-91.
- 74.- Burks J. Interferon-beta1b for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2005 Mar;5(2):153-64.
- 75.- Rice GPA, Nicolle E, Lesaux J, Ebers GC, Kremenchutzky M, Karlik S. Long term safety, compliance and evolution of neutralizing antibodies in MS patients treated with interferon beta 1 b. *Mult Scler Clin Lab Res.* 2001;7:S52-S.
- 76.- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001 May 19;357(9268):1576-82.
- 77.- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):898-904.
- 78.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, *et al.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002 Jan 22;58(2):169-78.
- 79.- Van den Noort S, Eidelman B, Rammohan K. National Multiple Sclerosis Society (NMSS): Disease management consensus statement. New York: National MS Society; 1998.
- 80.- Arnon R, Sela M. Immunomodulation by the copolymer glatiramer acetate. *J Mol Recognit.* 2003 Nov-Dec;16(6):412-21.
- 81.- Bertolotto A, Gilli F, Sala A, Capobianco M, Malucchi S, Milano E, *et al.* Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients. *Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):634-9.
- 82.- Francis GS, Rice GP, Alsup JC. Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology.* 2005 Jul 12;65(1):48-55.
- 83.- Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, *et al.* Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology.* 2005 Jul 12;65(1):40-7.
- 84.- Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, Orefice G, Carrieri PB, Capobianco M, *et al.* Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Aug;73(2):148-53.
- 85.- Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology.* 2005 Jul 12;65(1):33-9.
- 86.- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1336-42.
- 87.- Niino M, Bodner C, Simard ML, Alatab S, Gano D, Kim HJ, *et al.* Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2006 May;59(5):748-54.
- 88.- Stuve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, *et al.* Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol.* 2006 May;59(5):743-7.
- 89.- Tysabri safety study to commence following lift of clinical hold: The pink sheet; 2006 February 20 Contract No.: Document Number|.
- 90.- Tysabri out of remission; returns with updated indication, risk management: The Pink Sheet; 2006 June 12 Contract No.: Document Number|.
- 91.- Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
- 92.- Beck RW, Cleary PA. Optic neuritis treatment trial. One-year follow-up results. *Arch Ophthalmol.* 1993 Jun;111(6):773-5.
- 93.- Kalb R, editor. Multiple sclerosis: focus on rehabilitation. New York: National Multiple Sclerosis Society; 2002.
- 94.- Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med.* 1997 May 1;126(9):721-30.
- 95.- Dau PC, Petajan JH, Johnson KP, Panitch HS, Bornstein MB. Plasmapheresis in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurology.* 1980 Oct;30(10):1023-8.

- 96.- Natarajan N, Weinstein R. Therapeutic apheresis in neurology critical care. *J Intensive Care Med.* 2005 Jul-Aug;20(4):212-25.
- 97.- Levy CE, Walz E, Fugate L. Restorative neurorehabilitation. Rehabilitation of the system based disorders. B. The nervous system. In: O'Young B, Young M, Steins SA, editors. *Physical Medicine and Rehabilitation Secrets.* Philadelphia: Hanley & Belfus; 1997. p. 223-30.
- 98.- Mattar AA, Gribble PL. Motor learning by observing. *Neuron.* 2005 Apr 7;46(1):153-60.
- 99.- Shallert T, editor. Neural plasticity. Basic mechanisms. III Sep Plenary Session; 2005; Salt Lake City, Utah.
- 100.- Wade DT. Measurement in Neurological Rehabilitation. Oxford: Oxford University Press; 1992.
- 101.- Multiple Sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guidelines-8. National Institute for Clinical Excellence (NHS); November 2003 [updated November 2003; cited 2006 August]; Available from: www.nice.org.uk.
- 102.- (WHO) WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva; 2001.
- 103.- Thompson AJ. The effectiveness of neurological rehabilitation in multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* 2000 Jul-Aug;37(4):455-61.
- 104.- Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. How responsive is the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)? A comparison with some other self report scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Nov;76(11):1539-43.
- 105.- Rossiter DA, Edmondson A, al-Shahi R, Thompson AJ. Integrated care pathways in multiple sclerosis rehabilitation: completing the audit cycle. *Mult Scler.* 1998 Apr;4(2):85-9.
- 106.- Wade DT. Evidence relating to goal planning in rehabilitation. *Clin Rehabil.* 1998 Aug;12(4):273-5.
- 107.- Steins SA, O'Young B, Young M. The person, disablement and the process of rehabilitation. In: O'Young B, Young M, Steins SA, editors. *Physical Medicine and Rehabilitation Secrets.* Philadelphia: Hanley & Belfus; 1997. p. 1-8.
- 108.- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD003980.
- 109.- Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Cardol M, Van de Nes JC, Van den Ende CH. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD003608.
- 110.- Baker NA, Tickle-Degnen L. The effectiveness of physical, psychological, and functional interventions in treating clients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Occup Ther.* 2001 May-Jun;55(3):324-31.
- 111.- Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004431.
- 112.- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multi-disciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD006036.
- 113.- Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Sep;74(9):1225-30.
- 114.- Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998 Feb;79(2):141-6.
- 115.- Francabandera FL, Holland NJ, Wiesel-Levison P, Scheinberg LC. Multiple sclerosis rehabilitation: inpatient vs. outpatient. *Rehabil Nurs.* 1988 Sep-Oct;13(5):251-3.
- 116.- Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1997 Aug;42(2):236-44.
- 117.- Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, Reggio E, Fiorilla T, Palermo F, *et al.* Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients--a randomised controlled trial. *J Neurol.* 2003 Jul;250(7):861-6.
- 118.- Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, *et al.* The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2002 Aug;249(8):1027-33.
- 119.- Pozzilli C, Brunetti M, Amicosante AM, Gasperini C, Ristori G, Palmisano L, *et al.* Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Sep;73(3):250-5.
- 120.- Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology.* 1999 Jan 1;52(1):50-6.
- 121.- Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2008 November 1, 2008;79(11):1230-5.
- 122.- Thompson AJ. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Dec;71 Suppl 2:ii22-7.
- 123.- Fatigue and Multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Multiple sclerosis Council for Clinical Practice

- Guidelines. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America 1998.
- 124.- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984 Mar;65(3):135-8.
- 125.- Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, *et al*. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1151-3.
- 126.- Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1985 Aug;12(3): 251-4.
- 127.- MacAllister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):483-502.
- 128.- Jones TH, Wadler S, Hupart KH. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha. *Semin Oncol*. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):54-63.
- 129.- Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. Chronic fatigue and its syndromes. London: Oxford University Press; 1999.
- 130.- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):219-27.
- 131.- Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Feb;120 (Pt 2):299-315.
- 132.- Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Arch Neurol*. 1997 Sep;54(9):1169-90.
- 133.- Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med*. 2001 Nov;31(8):1331-45.
- 134.- Pucci E, Branias P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1): CD002818.
- 135.- Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD001330.
- 136.- Schapiro R. MS related fatigue: towards a consensus for pharmacologic therapy. *Int J MS Care*. 2002;suppl:1-16.
- 137.- Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol*. 2002 Aug;249(8):983-7.
- 138.- Gillson G, Richard TL, Smith RB, Wright JV. A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002 Feb;8(1):30-5.
- 139.- Blaivas JG. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*. 1980 Jul;30(7 Pt 2):12-8.
- 140.- Blaivas JG, Barbalias GA. Detrusor-external sphincter dyssynergia in men with multiple sclerosis: an ominous urologic condition. *J Urol*. 1984 Jan;131(1):91-4.
- 141.- de Seze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007 Aug;13(7):915-28.
- 142.- Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, Mohn J, Bakke A, Skar AB, *et al*. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):106-12.
- 143.- Khan F, Pallant J, Shea T, Whishaw M. Multiple sclerosis: prevalence and factors impacting bladder and bowel function in an Australian cohort Disability and Rehabilitation. accepted for publication Oct 2008. In press.
- 144.- Fowler CJ, Henry MM. Gastrointestinal dysfunction in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 1999;6:59-61.
- 145.- Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology*. 1990 Jun;98(6):1538-42.
- 146.- Munteis E, Andreu M, Tellez MJ, Mon D, Ois A, Roquer J. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Apr;12(2):215-8.
- 147.- Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol*. 1995 Jan;242(2):105-8.
- 148.- Nordenbo AM, Andersen JR, Andersen JT. Disturbances of ano-rectal function in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1996 Jun;243(6):445-51.
- 149.- Urinary dysfunction and multiple sclerosis: evidence based strategies for urinary dysfunction in multiple sclerosis. Multiple sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Washington DC: Paralyzed Veterans of America; 1999.
- 150.- Vahtera T, Haaranen M, Viramo-Koskela AL, Ruutinen J. Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 1997 Aug;11(3):211-9.
- 151.- Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):CD003781.
- 152.- Hussain I, Fowler C. The cause and management of bladder, sexual and bowel symptoms. In: Hawkins CP, Wolinsky JS, editors. Principles of treatment in multiple sclerosis. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 258-81.

- 153.- Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD004193.
- 154.- Guerrero K, Emery S, Owen L, Rowlands M. Intravesical oxybutynin: practicalities of clinical use. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Feb;26(2):141-3.
- 155.- Nitti VW. Intravesical capsaicin for treatment of neurogenic bladder. *Lancet.* 1994 Jun 11;343(8911):1448.
- 156.- Berg V, Bergmann S, Hovdal H, Hunstad N, Johnsen HJ, Levin L, *et al.* The value of dorsal column stimulation in multiple sclerosis. *Scand J Rehabil Med.* 1982;14(4):183-91.
- 157.- van der Aa HE, Alleman E, Nene A, Snoek G. Sacral anterior root stimulation for bladder control: clinical results. *Arch Physiol Biochem.* 1999 Jul;107(3):248-56.
- 158.- Hoverd PA, Fowler CJ. Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Nov;65(5):778-80.
- 159.- Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD001321.
- 160.- Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):425-33.
- 161.- Halper J, Holland N. Comprehensive nursing care in multiple sclerosis. 2nd ed. New York: Demos Publishers 2002.
- 162.- Attar A, Lemann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B, *et al.* Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut.* 1999 Feb;44(2):226-30.
- 163.- Gruenwald I, Vardi Y, Gartman I, Juven E, Sprecher E, Yarnitsky D, *et al.* Sexual dysfunction in females with multiple sclerosis: quantitative sensory testing. *Mult Scler.* 2007 Jan;13(1):95-105.
- 164.- Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, *et al.* Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler.* 1999 Dec;5(6):418-27.
- 165.- Vas CJ. Sexual impotence and some autonomic disturbances in men with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1969;45(2):166-82.
- 166.- Lundberg PO. Sexual dysfunction in female patients with multiple sclerosis. *Int Rehabil Med.* 1981;3(1):32-4.
- 167.- Fowler C, Miller J, Sharief M. for the Sildenafil Study Group. Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis [abstract]. *Ann Neurol* 1999;46:497.
- 168.- Urciuoli R, Cantisani TA, Carlini IM, Giuglietti M, Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD001784.
- 169.- McAlpine D. Symptoms and signs. In: McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED, editors. Multiple sclerosis: a reappraisal. Baltimore: Williams and Wilkins; 1972. p. 132-96.
- 170.- Muller R. Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology, course and prognosis. *Acta Med Scand* 1949;222 (Suppl): 1-214.
- 171.- Aronson KJ, Goldenberg E, Cleghorn G. Socio-demographic characteristics and health status of persons with multiple sclerosis and their caregivers. *MS Management* 1996;3:1-15.
- 172.- Haselkorn JK, Loomis S. Multiple sclerosis and spasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005 May;16(2):467-81.
- 173.- Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2002 Aug;8(4):319-29.
- 174.- Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD001332.
- 175.- Mohammed I, Hussain A. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report. *BMC Clin Pharmacol.* 2004 Aug 9;4:6.
- 176.- Hyman N, Barnes M, Bhakta B, Cozens A, Bakheit M, Kreczy-Kleedorfer B, *et al.* Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jun;68(6):707-12.
- 177.- Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD005029.
- 178.- Alusi SH, Glickman S, Aziz TZ, Bain PG. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Feb;66(2):131-4.
- 179.- Rice GPA, Lesaux J, Eberg G. Ondansetron versus placebo for disabling cerebellar tremor: final report of the randomized clinical trial (abstract). *Ann Neurol* 1999;46:493.
- 180.- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, *et al.* A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000 Feb 17;342(7):461-8.
- 181.- Beric A. Central pain and dysesthesia syndrome. *Neurol Clin.* 1998 Nov;16(4):899-918.

- 182.- Boivie J. Central pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 879-914.
- 183.- Hains BC, Willis WD, Hulsebosch CE. Temporal plasticity of dorsal horn somatosensory neurons after acute and chronic spinal cord hemisection in rat. *Brain Res*. 2003 Apr 25;970(1-2):238-41.
- 184.- Ehde DM, Osborne TL, Jensen MP. Chronic pain in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):503-12.
- 185.- Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain*. 2007 Aug;8(8):614-23.
- 186.- Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain*. 1994 Jul;58(1):89-93.
- 187.- Burke-Doe A. Pain management. In: Umphred DA, editor. *Neurological Rehabilitation*. 5th ed. St Louis Missouri: Mosby Elsevier; 2007.
- 188.- Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1997 Aug;3(4):250-3.
- 189.- Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, Cramp AF, Noble G, Walsh DM, et al. A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2003 Nov;17(7): 742-9.
- 190.- Frighetto L, De Salles AA, Smith ZA, Goss B, Selch M, Solberg T. Noninvasive linear accelerator radiosurgery as the primary treatment for trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):660-2.
- 191.- Young RF, Vermeulen SS, Grimm P, Blasko J, Posewitz A. Gamma Knife radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia: idiopathic and tumor related. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):608-14.
- 192.- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):812-9.
- 193.- Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004 Jul 31;329(7460):253.
- 194.- Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 1985 Feb;53(1):103-10.
- 195.- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91.
- 196.- Pepping M, Ehde DM. Neuropsychological evaluation and treatment of multiple sclerosis: the importance of a neuro-rehabilitation focus. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):411-36, viii.
- 197.- Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Arch Neurol*. 1989 Feb;46(2):162-7.
- 198.- McLellan DL. Multiple Sclerosis. A working party report: London British Society of Rehabilitation Medicine and the Multiple Sclerosis Society of Great Britain and Northern Ireland; 1993 Contract No.: Document Number].
- 199.- Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1990 Jan;47(1):94-7.
- 200.- Plohmann AM, Kappos L, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S, et al. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Apr;64(4):455-62.
- 201.- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1996 Feb;53(2):185-8.
- 202.- Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):319-24.
- 203.- Starck M, Albrecht H, Pollmann W, Straube A, Dieterich M. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1997 Jan;244(1):9-16.
- 204.- Hartelius L, Nord L, Wising C. Speech modification in dysarthria associated with multiple sclerosis; an intervention based on vocal efficiency, contrastive stress and verbal repair strategies. *J Med Speech Lang Pathol*. 1997;5(2):113-40.
- 205.- Merson RM, Rolnick MI. Speech-language pathology and dysphagia in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1998 Aug;9(3):631-41.
- 206.- Sapir S, Pawlas A, Ramig L, Seeley E, Fox C, Corboy J. Effects of intensive phonatory-respiratory treatment (LSVT[®]) on voice in two individuals with multiple sclerosis. *J Med Speech Lang Pathol*. 2001;9:141-51.
- 207.- Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, De Vincentiis M, Paolucci S. Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand*. 2002 Jan;105(1):40-3.
- 208.- Thomas FJ, Wiles CM. Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):677-82.
- 209.- De Pauw A, Dejaeger E, D'Hooghe B, Carton H. Dysphagia in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 Sep;104(4):345-51.

- 210.- Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 1987 Nov;9(6):426-34.
- 211.- Patten SB, Metz LM, Reimer MA. Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Mult Scler*. 2000 Apr;6(2):115-20.
- 212.- Katon W, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *J Psychosom Res*. 2002 Oct;53(4):859-63.
- 213.- Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002 Aug;16(3):381-97.
- 214.- King DA, Caine ED. Cognitive impairment and major depression: beyond the pseudodementia syndrome. In: Grant I, Adams K, editors. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 200-17.
- 215.- Elliott TR, Frank RG. Depression following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996 Aug;77(8):816-23.
- 216.- Scott TF, Allen D, Price TR, McConnell H, Lang D. Characterization of major depression symptoms in multiple sclerosis patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Summer;8(3):318-23.
- 217.- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2001 Dec;69(6):942-9.
- 218.- Mohr DC, Likosky W, Bertagnoli A, Goodkin DE, Van Der Wende J, Dwyer P, et al. Telephone-administered cognitive-behavioral therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Apr;68(2):356-61.
- 219.- Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med*. 2002;32(12):741-60.
- 220.- Brown MA, Goldstein-Shirley J, Robinson J, Casey S. The effects of a multi-modal intervention trial of light, exercise, and vitamins on women's mood. *Women Health*. 2001;34(3):93-112.
- 221.- Sutherland G, Andersen MB. Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J Sports Med Phys Fitness*. 2001 Dec;41(4):421-32.
- 222.- Martinsen EW. Physical activity and depression: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;377:23-7.
- 223.- Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000 Sep-Oct;62(5):633-8.
- 224.- Hopko DR, Lejuez CW, Ruggiero KJ, Eifert GH. Contemporary behavioral activation treatments for depression: procedures, principles, and progress. *Clin Psychol Rev*. 2003 Oct;23(5):699-717.
- 225.- Klerman GL, Weissmann MM. Interpersonal psychotherapy (IPT) and drugs in the treatment of depression. *Pharmacopsychiatry*. 1987 Jan;20(1):3-7.
- 226.- Benedict RH, Shapiro A, Priore R, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2000 Dec;6(6):391-6.
- 227.- Brown TR, Kraft GH. Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):513-55.
- 228.- Hutchinson B. Rehabilitation interventions for people with multiple sclerosis. *Mult Scler Q Rep*. 2004;23(1):3-11.
- 229.- Schapiro RT, Petajan JH, Kosich D, Molk B, Feeney J. Role of cardiovascular fitness in multiple sclerosis a pilot study. *J Neurol Rehabil*. 1988 2:43-9.
- 230.- Erickson RP, Lie MR, Wineinger MA. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1989 Jul;64(7):818-28.
- 231.- Petajan JH, White AT. Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports Med*. 1999 Mar;27(3):179-91.
- 232.- Hewson DC, Phillips MA, Simpson KE, Drury P, Crawford MA. Food intake in multiple sclerosis. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1984 Oct;38(5):355-67.
- 233.- Kraft GH. Foreword. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1998;9(3):xi-xiii.
- 234.- Kraft GH. Movement disorders. In: Basmajian JV KR, editor. *Medical rehabilitation*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1984. p. 162-5.
- 235.- Aisen ML, Arnold A, Baiges I, Maxwell S, Rosen M. The effect of mechanical damping loads on disabling action tremor. *Neurology*. 1993 Jul;43(7):1346-50.
- 236.- LaBan MM, Martin T, Pechur J, Sarnacki S. Physical and occupational therapy in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1998 Aug;9(3):603-14, vii.
- 237.- Bronnum-Hansen H, Hansen T, Koch-Henriksen N, Stenager E. Fatal accidents among Danes with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006 Jun;12(3):329-32.
- 238.- Knecht J. [The multiple sclerosis patient as a driver]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1977 Mar 19;107(11):373-8.
- 239.- Schanke AK, Grimsmo J, Sundet K. [Multiple sclerosis and prerequisites for driver's licence. A retrospective study of 33 patients with multiple sclerosis

- assessed at Sunnaas hospital]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1995 Apr 30;115(11):1349-52.
- 240.- Schultheis MT, Garay E, Millis SR, Deluca J. Motor vehicle crashes and violations among drivers with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 Aug;83(8):1175-8.
- 241.- Rumrill P. Employment issues and multiple sclerosis. New York: Demos Publications; 1996.
- 242.- Khan F, Ng L, Turner-Stokes L. Effectiveness of vocational rehabilitation intervention on the return to work and employment of persons with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1): CD007256.
- 243.- Johnson KL, Fraser RT. Mitigating the impact of multiple sclerosis on employment. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005 May;16(2):571-82, x-xi.

APPENDIX A1

Assessment Measures used in Multiple Sclerosis Rehabilitation

Ashworth and Modified Ashworth Spasticity Scale	<p>These are ordinal scales of tone intensity. The Ashworth rates tone on a scale of 0 to 4, whereas the Modified Ashworth was developed to further define the lower end of the scale, making it more discrete by adding the grade 1+. <i>Reference: Lee KC, Carson L, Kinnin E, et al: The Ashworth scale: a reliable and reproducible method of measuring spasticity, J Neurol Rehabilitation 3:205-209, 1989.</i></p>
Barthel Index	<p>An ordinal scale of function in 10 areas encompassing mobility, ADL, function and continence. <i>Reference: Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel index, Maryland Med J 14:61-65, 1965.</i></p>
Berg Balance Scale	<p>An ordinal scale of balance that is sensitive to change. <i>Reference: Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams JI, et al: Measuring balance in the elderly: validation of an instrument, Can J Public Health Jul-Aug (suppl) S7-S11, 1992.</i></p>
Box and Block Test of Manual Dexterity (BBT)	<p>The Box and Block test was originally developed to evaluate the gross manual dexterity of adults with cerebral palsy. The test is made up of a box with a partition directly in the centre, creating two equal sides. A number of small wooden blocks are placed in one side of the box. The subject being tested is required to use the dominant hand to grasp one block at a time and transport it over the partition and release it into the opposite side. The subject is given 60 seconds in which to complete the test, and the number of blocks transport to the other side is counted. The test is then repeated with the non-dominant hand. It is suitable for persons with limited cognition and manual dexterity. <i>Reference: Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, et al: Adult norms for the box and block test of manual dexterity: Am J Occup Ther 39:386-391, 1985.</i></p>
Canadian Occupational Performance Measure (COPM)	<p>An individualised, client centred measure of three areas: self-care, productivity and leisure. <i>Information about this measure can be found at www.caot.ca/copm.</i></p>
The Dallas Pain Questionnaire	<p>This test was developed to assess the amount of chronic spinal pain that affects daily and work activities. Leisure activities, anxiety and depression and social interest. A 16 item self-report takes approximately 5 minutes to complete. Each item contains its own visual analog scale. The scales are divided into five to eight small segments in which the subject is asked to mark an "X" to indicate where here or his impact falls on the continuum. The visual scales are anchored at the beginning with words such as "no pain" (0%), "some" (50%) and "all the time" (100%) regarding where the experience of pain falls on the continuum. <i>Reference: Lawlis G, Cuencas R, Selby D, et al: The development of the Dallas pain questionnaire, Spine 14(5): 511-516, 1989.</i></p>
Functional Independence Measure (FIM)	<p>This test is an ordinal scale of functioning in multiple areas, including feeding, grooming, bathing, dressing, toileting, transferring, locomotion, comprehension, expression, social interaction, and problem solving. <i>Information about obtaining the FIM may be obtained from Uniform Data System for Medical Rehabilitation UB Foundation Activities at (716) 817-7800 or www.udsmr.org.</i></p>
Health Status Questionnaire (SF-36)	<p>This is a 36-item patient self-report regarding the patient's perception of health and physical limitations. It is widely used in the United States. It is a component of the MS Quality of Life Inventory. It is a registered trademark of the Medical Outcomes Trust, Inc (20 Park Plaza, Suite 1014, and Boston MA 02116). <i>Additional reference: About the SF-36 (website) www.mcw.edu/midas/health/SF-36.html and National Multiple Sclerosis Society: Measures for use in clinical studies of MS: health status questionnaire (SF-36) (website): www.nationalmssociety.org/MUCS_health.asp</i></p>

Kurtzke Functional System Scores (FSS) and Expanded Disability Status Scale (EDSS)	The FSS and EDSS constitute one of the oldest and probably the most widely used assessment instruments in MS. On the basis of a standard neurological examination, the seven functional systems (plus “other”) are rated. These ratings are then used in conjunction with observations and information concerning gait and use of assistive devices to rate the EDSS. Each of the FSS items is an ordinal clinical rating scale ranging from 0 to 5 or 6. The EDSS is an ordinal clinical rating scale ranging from 0 (normal neurological examination) to 10 (death from MS) in half point increments. <i>These tests may be found at www.nationalmssociety.org/MUCS_FSS.asp</i>
Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)	An expert panel convened by the Consortium of MS Centres in 2001 developed this neuropsychological assessment for patients with MS. This is a 90-minute battery of seven neuropsychological tests covering processing speed and working memory, learning and memory, executive function, visual spatial processing, and word retrieval. <i>Reference: Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al: Minimal neuropsychological assessment of MS patients, a consensus approach, Clin Neuropsychol 16(3): 381-397, 2002.</i>
Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)	This test consists of 21 items to determine the effects of fatigue in terms of cognitive, physical, and psychosocial functioning. An abbreviated version consists of five items. <i>The MFIS is part of the MS quality of Life Inventory and can be downloaded in PDF format from www.nationalmssociety.org/MUCS_fatigue.asp</i>
Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)	This test includes the timed 25-foot walk (T25-FW), 9-hole peg test (9HPT) and the paced auditory serial addition test (PASAT). <i>The MSFC administration and coring manual can be downloaded in PDF format from the National Multiple Sclerosis Society Website at www.nationalmssociety.org/MUCS_MSFC.asp</i>
Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54)	This is a multidimensional health related quality of life measure that combines the SF-36 and 18 items that are specific to MS including fatigue and cognitive function. <i>It can be downloaded in PDF format from www.nationalmssociety.org/MUCS_MSQOL_54.asp</i>
Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)	This is a structured self report encompassing the following components: SF-36, Modified Fatigue Impact Scale, Pain Effect Scale (PES), Sexual Satisfaction Scale (SSS), Bladder Control Scale (BLCS), Bowel Control Scale (BWCS), Impact of Visual Impairment Scale (IVIS), Perceived Deficit Questionnaire (PDQ), Mental Health Inventory (MHI), and Modified Society Support Survey (MSSS). <i>MSQLI: A User's Manual can be downloaded as a PDF file from www.nationalmssociety.org/MUCS_MSQLI.asp</i>
ROM and manual muscle test (MMT) and grasp dynamometry	ROM at selected joints is assessed by using a goniometer that measures the angle of the joint through its range. MMT uses a 6-point grading system (0=no contractile ability; 5=strength through full ROM with maximal resistance) to assess strength where the patient has selective joint control. Grasp dynamometer-testing uses a dynamometer to measure grasp and pinch strength in pounds.
Tinetti Assessment Tool	This is an easily administered test that measures gait and balance. The test is scored on a 3-point scale to assess the patient's ability to perform specific tasks. Scores are combined to form three measures: an overall gait assessment score, an overall balance assessment score, and a gait and balance score. The scores can be interpreted with regard to risk for falls. <i>Reference: Lewis C: Balance, gait test proves simple yet useful. PT Bulletin 2(10): 9, 40, 1993; and Tinetti ME: Performance oriented assessment of mobility problems in elderly patients, JAGS 34:119-126, 1986.</i>

Adapted from: Multiple Sclerosis- a course for occupational and physical therapists. Rehabilitation assessment measures in MS, New York 2004, and National Multiple Sclerosis Society.

APPENDIX B1 Summary Guideline Recommendations American Academy of Neurology (AAN)

B1: The AAN IFN b summary guideline recommendations

- Type A: Interferon Beta reduces attack rates measured clinically or by MRI in patients with MS or those at high risk or with clinically isolated syndromes.
- Type B: Treatment of MS with interferon B produces beneficial effect on MRI measures of disease severity and slows sustained disability progression.
- Type A: Interferon Beta should be considered in persons with RRMS/SPMS.
- Type A: Treatment with Interferon Beta is associated with production of neutralizing antibodies (NAb).
- Type B: The rate of Nab production is less with IFN b- 1a than with IFN b- 1b treatment.
- Type U: Effectiveness of IFN b in patients with SPMS is uncertain.
- Type U: The side effect profile of IFN b does not differ between routes of administration.
- Type U: The effect of Nab is uncertain although their presence is associated with reduced clinical effectiveness of IFN b treatment.
- Type U: The clinical utility of measuring Nab in a person on IFN-b therapy is uncertain.

B2: The AAN GA summary guidelines recommendations

- Type A: GA reduces attack rates measured clinically or by MRI in patients with RRMS or those at high risk or with clinically isolated syndromes.
- Type B: Treatment of MS with GA produces beneficial effect on MRI measures of disease severity and slows sustained disability progression in RRMS.
- Type U: There is no convincing evidence that GA is helpful in progressive disease.

B3: AAN guideline recommendations for commonly used immune suppressive agents in MS

(Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003 Nov 25;61(10):1332-8).

- Type C: Methotrexate may favourably alter disease course in progressive MS (class I evidence- single trial)
- Type C: Azathioprine may reduce relapse rate in patients with MS (class I and II studies)
- Type C: Cyclosporine may provide therapeutic benefit in progressive MS (class I study).
- Type A: However due to adverse effects with cyclosporine and small magnitude of potential benefit makes the risk/benefit of this therapeutic approach unacceptable.
- Type A: Cladribine reduces Gd enhancement in relapsing and progressive MS.
- Type C: Cladribine does not favourably alter disease course (attack rate) nor disease progression.
- Type C: IVIg may reduce attack rates in RRMS (given small patient numbers, and clinical and MRI data). It shows little benefit in slowing disease progression.
- Type A: Plasma exchange is of little value in treatment of progressive MS (class I, II, III studies).
- Type B: Sulphasalazine provides no therapeutic benefit in MS (class I study).

A number of new agents such as Laquinimod, Daclizumab, Fingolimod, Teriflunomide and statins are under investigation for treating MS.

B4: AAN guideline recommendations for Glucocorticoids in MS

- Type A: any patient with acute attack of MS should be treated with glucocorticoids. There is demonstrable short- term benefit on speed of recovery in patients with acute attack of MS (class I and II studies).
- Type B: there is no long-term functional benefit after brief use of glucocorticoids in clinical setting.
- Type C: regular pulse glucocorticoids may be useful in long- term management of patients with RRMS (class II study).

DRA. ANA M^a ALONSO TORRES

Unidad de Neuroinmunología. Instituto de Neurociencias Clínicas.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

Etiopatogenia

► **Abundant extracellular myelin in the meninges of patients with multiple sclerosis**

Kooi EJ, van Horssen J, Witte ME, Amor S, Bø L, Dijkstra CD, van der Valk P, Geurts JJ.

Neuropathology and Applied Neurobiology 2009 June; 35 (3): 283-295.

En la esclerosis múltiple se han encontrado desechos en las lesiones de esclerosis múltiple, en el líquido cefalorraquídeo y en los nódulos linfáticos cervicales, pero la vía en la que salen fuera del cerebro aún no es conocida. El drenaje del líquido intersticial fuera del parénquima cerebral implica el espacio perivascular y las leptomeninges, pero la presencia de desechos de mielina en ellos no se ha descrito. En este trabajo se presentan los datos resultantes de analizar tejido cerebral de 29 pacientes con EM, 9 controles no neurológicos, 6 con enfermedad de Alzheimer, 5 con ictus, 5 meningitis y 7 leucodistrofias, determinando mediante inmunohistoquímica la presencia de varias proteínas derivadas de la mielina. Se detectó la presencia de múltiples proteínas derivadas de la mielina en las leptomeninges y el espacio perivascular en los pacientes con EM. Mediante inmunohistoquímica para macrófagos y células dendríticas se comprobó que los desechos de la mielina están fundamentalmente a nivel extracelular. Estas partículas de mielina extracelular están ausentes en el resto de las patologías neurológicas o no neurológicas.

► **Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease**

Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe J, Evangelou N.

Brain 2009 May; 132 (Pt 5): 1190-1199.

El daño axonal se postula como el origen patológico de la discapacidad progresiva en la esclerosis múltiple. Las diferencias demográficas, patológicas y radiológicas en los pacientes con EM primaria progresiva (PPEM) o secundaria progresiva (SPEM) plantean la cuestión de si se trata de dos entidades clínicas diferentes. Hasta ahora no se han realizado estudios importantes para comparar el daño axonal entre un tipo y otro de esclerosis múltiple. En este trabajo se examina la médula cervical de 54 autopsias (17 PPEM, 30 SPEM y 7

controles). En el tejido se determina el número de axones supervivientes en el tracto corticoespinal, la extensión de la desmielinización en la sustancia gris y blanca, el grado de inflamación dentro y fuera de las lesiones y la relación entre la inflamación y el daño axonal. Con los datos clínicos se calculó la EDSS de cada paciente antes del fallecimiento. La discapacidad motora resultó similar en ambos grupos. En los pacientes con SPEM se encontró una desmielinización más extensa tanto en sustancia gris como blanca. El número total de axones corticoespinales fue igualmente bajo en ambos grupos respecto a los controles. La reducción de la densidad axonal en las regiones desmielinizadas comparadas con la sustancia blanca de aspecto normal fue significativamente más extensa en la PPEM (33% respecto al 16% de reducción, $P < 0,001$). Todos estos hallazgos sugieren que la pérdida axonal es el sustrato de la discapacidad progresiva en ambas entidades. La pérdida axonal más intensa en las áreas de desmielinización en la PPEM puede explicar los niveles más altos de pérdida axonal en estos pacientes a pesar de tener menores niveles de desmielinización.

► **Diffusely abnormal white matter in chronic multiple sclerosis: imaging and histopathologic analysis**

Seewann A, Vrenken H, van der Valk P, Blezer EL, Knol DL, Castelijns JA, Polman CH, Pouwels PJ, Barkhof F, Geurts JJ.

Archives of Neurology 2009 May; 66 (5): 601-609.

Las alteraciones difusas de la sustancia blanca (DAWM), que pueden valorarse en la RMN, pueden contribuir al desarrollo de la discapacidad en la esclerosis múltiple. Se pretende describir las características histopatológicas y radiológicas de la DAWM en los pacientes con EM crónica, en un estudio *postmórtem* sobre 10 pacientes. En la DAWM se encontró pérdida axonal extensa, densidad de mielina disminuida y gliosis fibrilar crónica. Los tres hallazgos fueron sustancialmente anormales respecto a la sustancia blanca de aspecto normal, y significativamente diferentes de los hallazgos histopatológicos en las lesiones focales de sustancia blanca. Además, en la DAWM se detecta aumento de los tiempos de relajación T1 y T2 y valores de anisotropía fraccional disminuidos. Con este estudio se puede clasificar la DAWM en la EM crónica como una alteración diferente de la sustancia blanca de aspecto normal, como resultado de la acumulación de la inflamación y la patología axonal. Por tanto, la

DAWN probablemente contribuya sustancialmente a la progresión de la enfermedad, y puede constituir un importante marcador en ensayos clínicos orientados a los aspectos neurodegenerativos de la esclerosis múltiple.

■> **Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis**

Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA, Taylor BV, Blizzard L, Groom P, Ukoumunne OC, Dwyer T.
Journal of Neurology 2009 April; 256 (4): 577-585.

La esclerosis múltiple es una enfermedad con un curso evolutivo variable. La contribución de los hábitos de vida modificables esta aún por definir. Anteriormente se han realizado estudios de cohortes con resultados opuestos en cuanto al papel del tabaco en la conversión de los pacientes a una forma progresiva de la enfermedad. En este trabajo se presenta el seguimiento prospectivo de una cohorte de 259 pacientes con revisiones durante 909 días de media. El tiempo acumulado de tabaquismo se relacionó con la discapacidad, pero no con la tasa de brotes. Queda pendiente una mejor comprensión de la relación del tabaco con la esclerosis múltiple, especialmente con las formas progresivas, que podría proporcionar nuevas perspectivas en el tratamiento y la prevención en la esclerosis múltiple.

Clínica

■> **Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis**

Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schickmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP.
European Journal of Neurology 2009 June; 16 (6): 713-720.

En este estudio se pretende evaluar la calidad de vida en una gran cohorte de pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente sin tratamiento, y determinar el impacto del tratamiento con interferón beta 1-a intramuscular sobre ella. Se realizó un estudio prospectivo, observacional multicéntrico en abierto en Alemania, en pacientes sin tratamiento que iniciaban terapia con interferón beta-1a, siguiéndolos durante 12 meses. Se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario EQ-5D, y la respuesta clínica por la tasa de brotes y la

EDSS. Se incluyeron 1.157 pacientes en el estudio. La tasa de brotes se redujo de 1,7 a 0,6. La EDSS no presentó cambios significativos. En la evaluación basal la calidad de vida era significativamente menor en los pacientes comparados con la población general, pero mejoró tras iniciar el tratamiento. La actividad de la enfermedad y la incapacidad de trabajar resultaron predictores negativos para la calidad de vida. Se concluye que en los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente, la calidad de vida está considerablemente disminuida en etapas iniciales. El tratamiento con interferón beta intramuscular atenúa la actividad de la enfermedad y contribuye a incrementar la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple.

■> **Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study**

Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, Manca D, Contu P, Melis M.
Movement Disorders 2009 April 15; 24 (5): 697-701.

El objetivo de este estudio es evaluar la frecuencia de presentación del síndrome de piernas inquietas (SPI) en los pacientes con esclerosis múltiple, y la posibilidad de que se trate de un síntoma más de la EM. Durante un año se reclutan 202 pacientes con EM y 212 controles sanos emparejados por sexo y edad en un estudio caso-control. Se les pasó un cuestionario para detectar el SPI en todos los sujetos, y los que dieron positivo en el test fueron evaluados para confirmar el diagnóstico. Entre los pacientes, 29 fueron diagnosticados de SPI (14,4%) y tan sólo 6 de los controles (2,8%). El riesgo de los pacientes con EM de presentar SPI fue significativamente mayor que el de la población general. Ninguno de ellos presentaba otra causa de SPI. Con estos hallazgos, el SPI debería ser incluido entre los síntomas que puede presentar la EM.

■> **Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis**

Rudick RA, Polman CH.
Lancet Neurology 2009 June; 8 (6): 545-559.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple sólo son parcialmente eficaces. La enfermedad progresiva aparece con frecuencia, a pesar del tratamiento. Esto se asocia con peor pronóstico de la enfermedad. La disponibilidad de diversos tratamientos modificadores ofrece la posibilidad de adaptar el tratamiento en cada paciente individual, pero no

se han validado marcadores biológicos o de imagen para guiar el tratamiento inicial, los marcadores de respuesta individual son escasos y no existe evidencia de clase uno para decidir el tratamiento alternativo en los pacientes con enfermedad agresiva. En esta revisión se proponen estrategias para monitorizar a los pacientes en tratamiento modificador, y detectar la respuesta individual. Se revisan los marcadores biológicos y de imagen de respuesta al tratamiento, y se resume el papel de los anticuerpos en las terapias biológicas. Además, se proponen estrategias de manejo de los pacientes con una enfermedad de curso agresivo, y se destacan las áreas en las que se precisa más investigación.

► **Quality of life in multiple sclerosis is associated with lesion burden and brain volume measures**

Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Goodin DS, Cree BA, Qualley P, Lincoln R, George MF, Gomez R, Hauser SL, Okuda DT, Pelletier D.
Neurology 2009 May 19; 72 (20): 1760-1765.

La calidad de vida relacionada con la salud está disminuida en la esclerosis múltiple. No resulta claro cómo se relaciona la calidad de vida con la carga lesional en sustancia blanca o la medición de la atrofia cerebral. Se realiza un análisis basal en una cohorte prospectiva de 507 pacientes. Se encuentra una relación entre varios aspectos de calidad de vida con las lesiones de sustancia blanca y la atrofia cerebral. Esto apoya el uso de las escalas de calidad de vida en los ensayos clínicos, e indica que la carga lesional en RMN convencional es importante para la calidad de vida.

Diagnóstico

► **Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: a 2-year longitudinal MR study**

Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Barachino L, Romualdi C, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M.
Neurology 2009 April 14; 72 (15): 1330-1336.

En la esclerosis múltiple primaria progresiva existe una discrepancia entre la escasa carga lesional de sustancia blanca y la gravedad de la discapacidad neurológica. Las secuencias de resonancia de doble recuperación de la inversión han mejorado la sensibilidad para detectar las lesiones corticales en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remittente. Se realiza un estudio longitudinal a dos años para determinar la frecuencia, extensión y tasa de formación de lesiones corticales en pacientes con

EMPP y su relación con el volumen lesional en T2, la atrofia de sustancia gris y la discapacidad. Se realiza una evaluación clínica y de RMN basal, y a los dos años, en 48 pacientes con EMPP. Se encontraron lesiones corticales en el 81,2% de los pacientes. Durante el seguimiento aumentaron las lesiones corticales y el volumen de lesiones en T2. En la evaluación basal, las lesiones corticales se correlacionaron con las lesiones en T2, la atrofia de sustancia gris, la duración de la enfermedad y la EDSS, así como con el incremento de la atrofia y la discapacidad durante el seguimiento. Un análisis multivariable mostró que el volumen de lesiones corticales en la evaluación basal era un predictor independiente del porcentaje de cambio de la sustancia gris y la acumulación de discapacidad durante los dos años de seguimiento. Las lesiones corticales son hallazgos frecuentes en la EMPP. La extensión de estas alteraciones se asocia con la atrofia cortical y la discapacidad clínica, y es capaz de predecir sus cambios en un periodo medio de tiempo.

Tratamiento

► **Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience**

Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinelli V, Milani N, Muiola L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G, ITEMS Group.
Neurological Sciences 2009 June; 30 (3): 193-199.

El objetivo fundamental de este trabajo es evaluar el efecto de los agentes inmunomoduladores (interferón beta y acetato de glatiramer) en los pacientes con esclerosis múltiple de inicio en la infancia o adolescencia, tratados por debajo de los 16 años, tras un seguimiento a largo plazo. Se identificaron 130 pacientes (77 tratados con Avonex[®], 39 con Rebif[®]/Betaferón[®] y 14 con Copaxone[®]). Después de una duración media del tratamiento de 53,6; 59,9 y 74,6 meses, respectivamente, la tasa de brotes descendió significativamente. La EDSS final no fue diferente respecto a la inicial. Los resultados fueron similares en un subgrupo que realizó un seguimiento a más largo plazo, y en el subgrupo tratado por debajo de los 12 años. La frecuencia de efectos adversos clínicos y de laboratorio fue similar a la observada en pacientes adultos. Como conclusión, los tratamientos inmunomoduladores deben considerarse seguros y bien tolerados en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple.

► Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue

Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J.

Journal of Neurology 2009 April; 256 (4): 645-650.

Se pretende examinar el efecto del modafinilo en la atención, la función motora y la excitabilidad motora en los pacientes con esclerosis múltiple y fatiga. Se incluyeron 21 pacientes en un ensayo doble ciego contra placebo de 8 semanas de duración. La fatiga mejoró desde la primera dosis, manteniéndose esta mejoría durante las 8 semanas. Los pacientes en tratamiento activo realizaron menos errores en el test de atención, sin ser más lentos, y completaron el 9HPT más rápido. Los resultados en los potenciales motores realizados fueron mejores en los pacientes en tratamiento. El modafinilo, comparado con placebo, mejora la fatiga, la atención y la destreza, y refuerza la excitabilidad del córtex motor en estos pacientes. Se trata de un tratamiento con utilidad en mejorar, en los pacientes de EM con fatiga, las capacidades cognitivas y motoras.

► Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS

Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J.

Neurology 2009 May; 72 (19): 1630-1633.

Es muy frecuente en el curso de la esclerosis múltiple el desarrollo de alteraciones cognitivas, que suponen un importante empeoramiento de la calidad de vida en estos pacientes. La memantina es un fármaco empleado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se realiza un estudio piloto a un año, randomizado doble ciego contra placebo con 30 mg/día de memantina en pacientes con EM con déficit cognitivo. El objetivo primario fue la mejoría en la memoria verbal; y los secundarios, la seguridad y la mejora en otras áreas cognitivas, discapacidad y calidad de vida. El es-

tudio se detuvo después de que 9 pacientes presentaran empeoramiento de sus síntomas neurológicos que afectaba a su calidad de vida. Siete de los 9 pacientes en el grupo de memantina presentaron visión borrosa, fatiga, cefalea, debilidad muscular y marcha inestable. Sólo dos de 10 pacientes en placebo presentaron problemas neurológicos, y en los dos casos en relación con cambios en su tratamiento modificador. Los efectos adversos comenzaron al alcanzar la dosis máxima. Después de suspender la medicación, los pacientes volvieron a su situación basal en unos días. La memantina en dosis de 30 mg/día puede inducir empeoramiento reversible de los síntomas neurológicos en la esclerosis múltiple.

► Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study

Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P.

Multiple Sclerosis 2009 June; 15 (6): 767-770.

Este estudio a dos años randomizado, cruzado, doble ciego contra placebo evalúa la eficacia de la cladribina parenteral en las formas recurrentes de esclerosis múltiple. Un total de 84 pacientes recibieron siete pautas de cinco días de cladribina subcutánea, en dosis de 5 mg/día (grupo A) o placebo (grupo B) durante el primer año. El año siguiente se invirtieron los grupos de placebo/tratamiento. La cladribina fue bien tolerada, sin efectos adversos significativos. La EDSS media permaneció estable. En el grupo A, la tasa de brotes fue 0,15 el primer año y 0,42 el segundo. En el grupo B, la tasa fue 0,61 el primer año y 0,5 el segundo. Los pacientes precisaron menos pulsos de esteroides durante el tratamiento con cladribina. La eficacia terapéutica de la cladribina se asoció con una reducción sostenida del conteo linfocitario.

JULIO

■> **International Thematic Conference From Inhibition to Hyperactivity: Psychopathological Approach**

Ciudad: Atenas (Grecia).

Fecha: 3-5 julio 2009.

Más información: www.aepea-athenes2009.gr/

■> **19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics**

Ciudad: París (Francia).

Fecha: 5-9 julio 2009.

Más información: www.gerontologyparis2009.com/site/view8.php

■> **The 11th European Congress of Psychology**

Ciudad: Oslo (Noruega).

Fecha: 7-10 julio 2009.

Más información: <http://www.touchneurology.com/events/11th-european-congress-psychology>

■> **ICAD International Conference on Alzheimer's Disease 2009**

Ciudad: Viena (Austria).

Fecha: 11-16 julio 2009.

Más información: www.alz.org/icad/

■> **Impacto de la Neurología en la Sociedad del siglo XXI**

Ciudad: El Escorial (España)

Fecha: 20-24 julio 2009.

Más información: www.sen.es/pdf/2009/escorial_2009.pdf

■> **19th Annual Course - A Comprehensive Review of Movement Disorders for the Clinical Practitioner.**

Ciudad: Aspen (USA).

Fecha: 27-30 julio 2009.

Más información: www.columbiacme.org/

AGOSTO

■> **Annual Benign Essential Blepharospasm Research Foundation International Conference**

Ciudad: Irvine (USA).

Fecha: 7-9 agosto 2009.

Más información: www.blepharospasm.org

■> **First International Congress on Clinical Neuroepidemiology (ICCN 2009)**

Ciudad: Munich (Alemania).

Fecha: 27-30 agosto 2009.

Más información: www.neuro2009.com/

■> **World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2008**

Ciudad: Basilea (Suiza).

Fecha: 29 agosto - 4 septiembre 2009.

Más información: www.touchneurology.com/events/world-congress-pharmacy-and-pharmaceutical-sciences-2008

■> **XIVth Congress of the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)**

Ciudad: Boston (USA).

Fecha: 30 agosto - 4 septiembre 2009.

Más información: www.touchneurology.com/events/xivth-congress-world-federation-neurosurgical-societies-wfns

SEPTIEMBRE

■> **4º Simpósio Brasileiro de Doenças Neurodegenerativas**

Ciudad: Bento Gonçalves (Brasil).

Fecha: 4-6 septiembre 2009.

Más información: www.ccmeventos.com.br/dn2009/

■> **25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**

Ciudad: Düsseldorf (Alemania).

Fecha: 9-13 septiembre 2009.

Más información: www.congex.ch/ectrim2009/

■> **14th International Headache Congress**

Ciudad: Philadelphia (USA).

Fecha: 10-13 septiembre 2009.

Más información: www.americanheadachesociety.org/events/event.asp?EVENT_ID=23&

■> **World Congress on Huntingtons Disease**

Ciudad: Vancouver (Canadá).

Fecha: 12-15 septiembre 2009.

Más información: www.huntingtonsociety.ca/english/content/?page=212

Envío de manuscritos

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Esclerosis Múltiple. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Esclerosis Múltiple.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

Secciones de la revista

REVISIONES: trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES: trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS): trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR: comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES: crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

Presentación y estructura de los trabajos

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA: el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA: en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo -sin abreviaturas- y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección postal.
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE: se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA: las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

ILUSTRACIONES: se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

ILUSTRACIONES DIGITALES: si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Con la colaboración de:

The logo for Biogen Idec, featuring the text "biogen idec" in a blue, lowercase, sans-serif font. The text is enclosed within a thin blue rectangular border that has a slight 3D effect, with lines extending outwards from the corners.

biogen idec