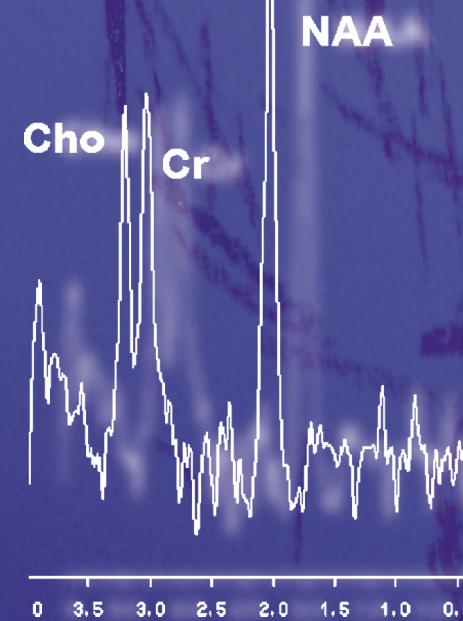


**AÑO 2006**

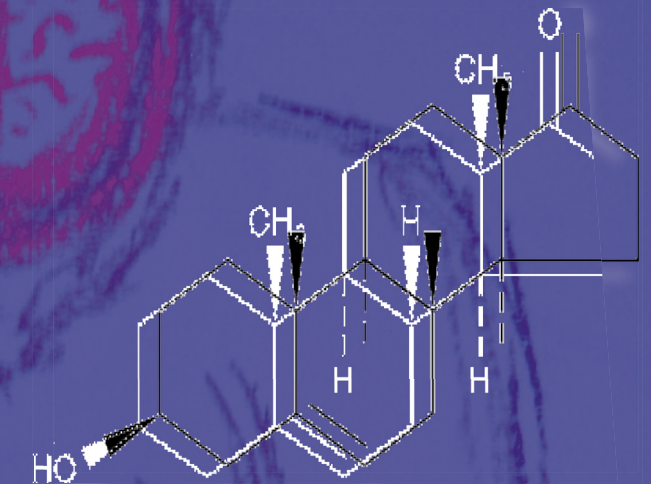
Nieves Téllez Lara • Fatiga en Esclerosis Múltiple: Aspectos Clínicos, Biológicos y Radiológicos • Tesis doctoral

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**DEPARTAMENT DE MEDICINA**  
**AÑO 2006**

**FATIGA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE:  
ASPECTOS CLÍNICOS,  
BIOLÓGICOS Y RADIOLÓGICOS**



**Nieves Téllez Lara**  
**Tesis doctoral**



**FATIGA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE:  
ASPECTOS CLÍNICOS, BIOLÓGICOS Y RADIOLÓGICOS**

Tesis defendida por

NIEVES TÉLLEZ LARA

Para aspirar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Directores de tesis: Dr Jordi Ríó y Dr Xavier Montalban

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

AÑO 2006

*¡Qué difícil conservar la integridad personal!.*

*Nunca imaginé proponérmelo como objetivo.*

*Esto es también un éxito tuyo, Juan.*

*A mis dos familias*

Este trabajo es también vuestro.

Mi agradecimiento y reconocimiento, porque cada uno a su manera y en su sitio, no habéis dejado de sorprenderme.

Mención especial para el sector norte, sin duda el mejor bálsamo para nuestros pacientes, y a menudo nuestro. Vuestro esfuerzo me maravilla.

Mi gratitud hacia quienes han confiado en mí de forma repetida, pese a los errores, y mi admiración por la inexplicable psicología que les mueve. Reconozco la insistencia con la que pretendéis enseñarme de la ciencia y de la vida, y la lentitud con la que aprendo. De momento, vaya este trabajo por delante como muestra de un intento.

Esto es también de aquellos compañeros que decidieron que las palabras son caras, pero que poseen la capacidad de observar y el don de interpretar desde la distancia, correctamente y con respeto. Vuestro lenguaje es igual de importante en nuestro trabajo.

También para los *ogros*, que resultaron no serlo tanto, y nos regalan sus conocimientos con cierta frecuencia. ¡Qué cabezas tan bien amuebladas!. En esta tesis está vuestra marca.

Y los que crecen en paralelo a mí, que estais cargados posiblemente de las mismas incertidumbres, quejas, miedos e inquietudes, gracias por esos guiños robados, esas sonrisas que delatan y demás faltas leves que nos han hecho más terrenales. Vuestra amistad me ha ayudado a no perder el sentido del humor, o a perderlo sin mayores consecuencias. Me encanta compartir horas y trabajo con vosotros.

No me olvido de los *castigados*, porque un trabajo nuestro son dos suyos. Todo ha pasado por sus manos. Vuestro sello está hasta en la primera página de esta tesis, ¡Qué suerte la mía!.

Para la gente de la UNIC

**a. Índice**

a. Índice .....	9
b. Acrónimos .....	15
c. Resumen .....	19
I. Esclerosis múltiple .....	23
1. INTRODUCCIÓN .....	23
2. IMPORTANCIA SOCIAL Y ECONÓMICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	26
3. INTERÉS EPIDEMIOLÓGICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	27
4. RELEVANCIA DE LA PATOGENIA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	28
4.1. Inflamación .....	31
4.2. Desmielinización .....	31
4.3. Daño axonal .....	33
4.4. Remielinización .....	34
5. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	35
5.1. Historia natural .....	35
5.2. Modificadores de la historia natural .....	37
6. RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	39
6.1. Relevancia diagnóstica y pronóstica de la resonancia magnética .....	39
6.2. Espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-H <sup>1</sup> ) .....	40
6.2.1. Utilidad actual de la ERM-H <sup>1</sup> en EM .....	43
II. Fatiga y Esclerosis múltiple .....	45
1. INTRODUCCIÓN .....	46
2. CONCEPTO DE FATIGA EN EM .....	48
3. RELEVANCIA DE LA FATIGA EN EM .....	49
4. ASPECTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA FATIGA EN EM .....	50
4.1. Discapacidad .....	50
4.2. Estado de ánimo .....	51
5. CUANTIFICACIÓN DE LA FATIGA EN EM .....	51
5.1. Principales Escalas de fatiga .....	53
5.1.1. La escala de gravedad de fatiga o FSS .....	53
5.1.2. La escala modificada del impacto de fatiga o MFIS .....	54
5.1.3. La escala analógica visual o VAS .....	55
6. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA FATIGA EN EM .....	55

7. ORIGEN DE LA FATIGA EN EM.....	56
7.1. ORIGEN CENTRAL DE LA FATIGA EN EM .....	56
7.1.1. Origen central de la fatiga estudiado por resonancia magnética .....	56
7.1.1.1 Estudio de la fatiga de origen central mediante técnicas convencionales de RM .....	57
7.1.1.2. Estudio de la fatiga de origen central mediante técnicas no convencionales y tomografía por emisión de positrones. Teoría de la disrupción de los circuitos córtico- subcorticales.....	58
7.1.2. Estudio de la fatiga de origen central mediante electrofisiología.....	59
7.2. ORIGEN PERIFÉRICO DE LA FATIGA .....	61
7.3. ORIGEN BIOLÓGICO DE LA FATIGA EN EM .....	61
7.3.1. Participación del sistema inmune y endocrinológico en la EM.....	61
7.3.2. Parámetros biológicos y fatiga .....	62
7.3.2.1. Inmunología y fatiga en otras entidades no neurológicas.....	63
7.3.2.2. Inmunología y fatiga en EM.....	64
7.3.2.3. Endocrinología y fatiga en otras entidades.....	64
7.3.2.4. Endocrinología y fatiga en EM.....	65
8. TRATAMIENTO DE LA FATIGA EN EM .....	68
8.1. Manejo no farmacológico, primer escalón terapéutico.....	68
8.2. Manejo farmacológico.....	69
III. Identificación de los objetivos de estudio de esta tesis.....	71
1. OBJETIVOS .....	74
2. TRABAJOS REALIZADOS PARA CONTESTAR A LOS OBJETIVOS .....	75
IV. Metodología.....	103
1. METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EL PRIMER Y SEGUNDO TRABAJO .....	104
1.1. Diseño .....	105
1.2. Identificación de los pacientes .....	105
1.2.1. Criterios de inclusión.....	105
1.2.2. Criterios de exclusión .....	106
1.3. Identificación de los voluntarios sanos.....	106
1.4. Cuantificación de la fatiga y la depresión .....	106
1.5. Procedimientos durante la valoración neurológica .....	106
1.6. Definición de fatiga y depresión.....	107



1.7. Muestra de pacientes seleccionados.....	107
2. METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EL TERCER TRABAJO .....	109
2.1. Diseño .....	109
2.2. Identificación de los pacientes.....	109
2.3. Criterios de inclusión .....	109
2.4. Criterios de exclusión .....	109
2.5. Cuantificación de la fatiga y la depresión .....	110
2.6. Procedimientos durante la valoración neurológica .....	110
2.7. Definición de fatiga en un estudio longitudinal.....	111
2.8. Parámetros endocrinológicos analizados .....	112
2.9. Tiempos analizados.....	112
2.10. Muestra de pacientes seleccionados y procedimiento.....	112
3. METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EL CUARTO TRABAJO.....	114
3.1. Diseño .....	114
3.2. Identificación de los pacientes.....	114
3.3. Criterios de inclusión .....	114
3.4. Criterios de exclusión .....	114
3.5. Identificación de voluntarios sanos.....	115
3.6. Criterios de inclusión del grupo de voluntarios sanos.....	115
3.7. Criterios de exclusión del grupo de voluntarios sanos.....	115
3.8. Cuantificación de la fatiga y la depresión .....	115
3.9. Procedimientos durante la valoración neurológica .....	116
3.10. Definición de fatiga y depresión.....	116
3.11. Muestra de pacientes y voluntarios sanos seleccionados .....	117
3.12. Protocolo de espectroscopia por resonancia magnética de protón .....	119
3.12.1. Regiones de interés analizadas .....	119
3.12.2. Metabolitos estudiados.....	120
3.12.3. Exclusión de espectros .....	121
V. Síntesis de los resultados e implicación práctica .....	123
1. ESTUDIO DE LA FATIGA EN NUESTRA POBLACIÓN. COMPARACIÓN DE ESCALAS.....	124
2. HISTORIA NATURAL EVOLUTIVA DE LA FATIGA Y SUS FACTORES IMPLICADOS .....	127



3. RELACIÓN ENTRE FATIGA Y PARÁMETROS ENDOCRINOLÓGICOS .....	130
4. RELACION ENTRE FATIGA Y UNA TOPOGRAFÍA CEREBRAL .....	119
VI. Discusión.....	133
VII. Conclusiones.....	143
VIII. Referencias .....	147

## **b. Acrónimos**

EM: esclerosis múltiple

BDI: escala de depresión de Beck

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

Cho: colina

CIS: síndrome clínico aislado

CS: controles sanos

Cr: creatina

DHEA: dihidroepiandrosterona

DHEAs: dihidroepiandrosterona sulfato

EAE: encefalomiелitis autoinmune experimental

EDSS: escala de estado de discapacidad

EEG: electroencefalograma

EMEA: agencia europea del medicamento

ERM: espectroscopia por resonancia magnética

ERM-H<sup>1</sup>: espectroscopia por resonancia magnética de protón

FGF: factor básico de crecimiento de los fibroblastos

FSS: escala de gravedad de fatiga

HHS: eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

HLA: antígeno leucocitario humano

ICAM: molécula soluble de adhesión intracelular

IGF: factor de crecimiento similar a la insulina

IL: interleucina

IFN: interferón

MBP: proteína básica de la mielina

MFIS: escala modificada del impacto de fatiga

MOG: glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos

NAA: N-acetil aspartato

PCR: proteína C reactiva

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PP: primariamente progresiva (referente al curso clínico de la EM)

RM: resonancia magnética

RR: remitente recurrente (referente al curso clínico de la EM)

SNC: sistema nervioso central

SP: secundariamente progresiva (referente al curso clínico de la EM)

TNF: factor de necrosis tumoral

Th: células T colaboradoras (*helper*)

VAS: escala analógica visual

## **c. Resumen**

La esclerosis múltiple es una enfermedad mediada inmunológicamente que afecta de forma selectiva al sistema nervioso central. Aunque la clínica depende en gran medida de la topografía lesional y del sustrato anatomopatológico, existen síntomas muy frecuentes, como la fatiga, a los que no se atribuye ninguna localización concreta, su origen está aún por determinar y para la que no existe un tratamiento aprobado.

Esta tesis recoge cuatro trabajos que aportan información adicional al conocimiento actual sobre la fatiga relacionada con la esclerosis múltiple. Nuestra aproximación ha sido triple: clínica, biológica y radiológico-bioquímica.

El enfoque clínico nos ha permitido concluir sobre la idoneidad de algunas escalas de medida y sobre la evolución del síntoma a lo largo del tiempo. Desde un punto de vista biológico hemos observado una relación entre el grado de fatiga y una menor concentración de determinadas hormonas, que nos conducen a un planteamiento terapéutico. El enfoque radiológico-bioquímico es un experimento de espectroscopia de protón que nos ha permitido sugerir la participación de determinadas regiones cerebrales en la presencia de la fatiga relacionada con la esclerosis múltiple.

## **I. Esclerosis múltiple**



## 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y degenerativa que afecta de forma selectiva al sistema nervioso central (SNC). Representa la primera causa de discapacidad, de origen no traumático, en adultos jóvenes, y generalmente la edad de inicio de la enfermedad se sitúa entre los 20 y 40 años.

La prevalencia de la EM en España fluctúa entre 40 y 70 casos por cada 100000 habitantes, con una incidencia de 3-4 nuevos casos por 100000 habitantes y año (Fernández y cols., 1994; Bufill y cols., 1995; Uría y cols., 1997; Modrego y cols., 1997; Benito-León y cols., 1998; Pina y cols., 1998; Tola y cols., 1999; Mallada-Frenchin y cols., 2000; Casquero y cols., 2001; Hernández, 2002). Estos datos sitúan a nuestro país en una franja de prevalencia de EM moderada-alta.

El origen de la EM sigue en estudio. La teoría más aceptada defiende la combinación de factores ambientales y genéticos. No obstante, pese a la enorme cantidad de trabajos realizados, aún no se ha identificado con exactitud la sucesión de fenómenos que intervienen en el desarrollo y perpetuación de la enfermedad.

## **2. IMPORTANCIA SOCIAL Y ECONÓMICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Este apartado bien podría llamarse *gravedad social y económica de la EM* debido al desfavorable impacto que tiene la enfermedad a ambos niveles.

Socialmente, la edad de inicio de la enfermedad suele coincidir con la época de toma de decisiones importantes y de eventos vitales. El desarrollo de la EM coarta este momento. La repercusión social de la enfermedad forma parte del cómputo total de factores que participan en la discapacidad funcional del paciente.

En una población cada vez más longeva, el impacto económico que representa la invalidez temporal o permanente de personas en edad biológica de trabajar es inmenso. Si esto se suma a la necesidad de ayudas socio-sanitarias desde edades tempranas, y a los gastos de atención hospitalaria y tratamiento crónico, el gasto generado es cada vez mayor. Se calcula que cada paciente genera un gasto medio directo e indirecto que oscila entre los 27.000 y 45.000 euros anuales (Orlewska y cols, 2005, Casado y cols., 2006).

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la población española en enero de 2005 era de 44.108.530 habitantes. Considerando la prevalencia de 40-70 casos por 100000 habitantes, estimamos que entre 17643 y 30875 personas padecen EM en nuestro país. Esto supone un gasto medio superior a los 1000 millones de euros anuales.

### 3. INTERÉS EPIDEMIOLÓGICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Estudios en emigrantes observaron que la adolescencia era la edad crítica para retener el riesgo de la región de procedencia. Este conocimiento, junto al viejo concepto de *gradiente norte-sur*, que resume la idea de una mayor prevalencia de la enfermedad en las regiones más norteñas, sirvió en su momento para defender la teoría de un factor ambiental como el causante de la enfermedad. Sin embargo, la repetición de algunos estudios epidemiológicos nos ha hecho modificar la visión de la distribución de la EM en el mundo. Así, aunque seguimos aceptando parcialmente el concepto de un gradiente norte-sur, se ha visto que existen enormes diferencias entre regiones muy próximas, por ejemplo en Enna (Sicilia) la prevalencia es de 120/100000 habitantes (Grimaldi y cols, 2001) y en Malta es de 13/100000 (Dean y cols, 1999). Estas diferencias serían inexplicables desde un enfoque puramente ambiental, y es en este punto donde cobra importancia el factor genético. Hay datos suficientes para afirmar que existe una predisposición genética para desarrollar la EM. Sabemos de la existencia de una cierta agregación familiar y del incremento del riesgo en parientes de primer grado, sobre todo en gemelos homocigotos. Esto se ve reforzado por la conocida diferencia en la prevalencia entre diferentes etnias.

Al trasladar estas observaciones al laboratorio se ha demostrado una asociación entre determinados genes con la enfermedad. Hasta la fecha se acepta la existencia de una herencia compleja, donde posiblemente estarían participando diferentes genes. La primera y más estrecha asociación se ha demostrado con el gen del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, en concreto con el haplotipo DR15 del alelo HLA-DR2 (Hillert J, 1994). Esto ha podido corroborarse posteriormente, a la vez que se han ido identificando otros genes candidatos, tanto HLA como no

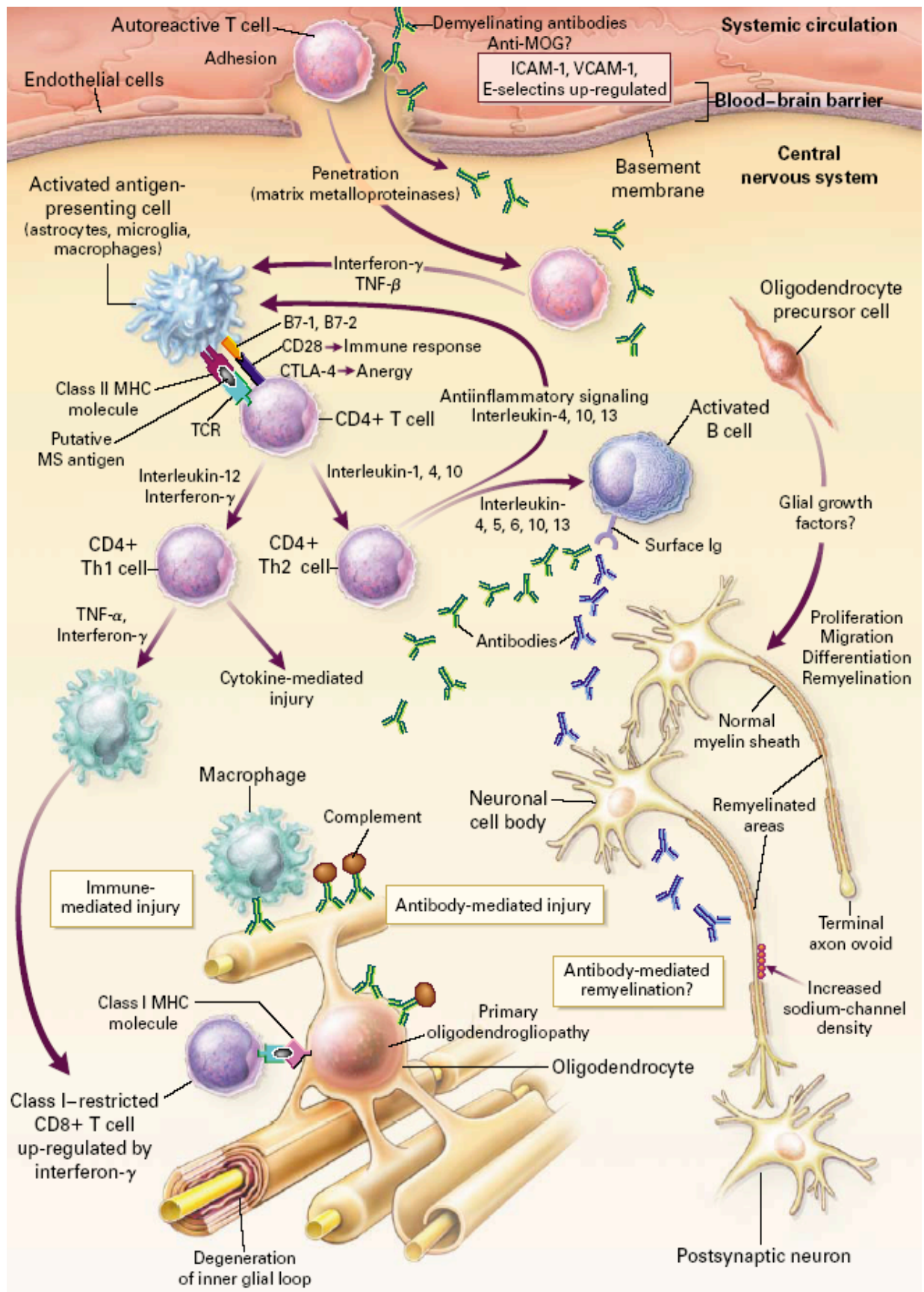
HLA, todavía caracterizados pobremente (Ebers y cols, 1996; Oksenberg y cols, 2000; Kenealy y cols, 2004; Goertsches y cols, 2005; Reich y cols, 2005).

#### **4. RELEVANCIA DE LA PATOGENIA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

La EM es una enfermedad mediada por el sistema inmunitario. Posiblemente la predisposición genética sumada a la interacción de diversos factores ambientales inducen y/o perpetúan de forma anómala células T autorreactivas, que tras activarse en la periferia llegan al SNC y desencadenan una cascada inmunológica que culmina con la destrucción de la mielina.

Esto conduce a la presencia de los diferentes sustratos anatomopatológicos: inflamación, desmielinización, daño axonal y remielinización, esquematizados en la figura 1.

Estudiar y conocer la patogenia de la EM ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra los mecanismos que conducen a la destrucción del tejido nervioso y a promover su regeneración.



**Figura 1.** Resumen del proceso patogénico que acontece en la EM. Diferentes factores genéticos y ambientales pondrían en movimiento linfocitos T autorreactivos y anticuerpos desmielinizantes, que gracias a la acción de determinadas moléculas de adhesión endotelial como la VCAM-1, ICAM-1 y selectinas, y la acción de proteasas, cruzarán la barrera hematoencefálica hacia el interior del sistema nervioso central. Citocinas pro-inflamatorias como el TNF y el interferón- $\gamma$  estimulan la expresión de moléculas de superficie que serán presentadas por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T activados. De la unión entre receptor del linfocito T (TCR) y la molécula de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de las células presentadoras de antígenos resultará la potenciación de esta respuesta contra el antígeno o bien una anergia, en función del tipo de señal resultante de la interacción con las diferentes moléculas de superficie coestimuladoras. Así, ante una respuesta de anergia se produce la secreción de citocinas anti-inflamatorias que facilitan el reclutamiento de más células Th2, que a su vez podrían estimular la producción, patológica o reparadora, de anticuerpos. Por el contrario, si la señal obtenida de la unión del complejo trimolecular estimula la respuesta inmune, la liberación de citocinas con acción pro-inflamatoria pondrá en marcha una cascada de acontecimientos que finalizarán con el daño sobre la mielina y el oligodendrocito. La desmielinización del axón conduce a un bloqueo o enlentecimiento del potencial de acción, a la vez que queda expuesto al daño de otros mediadores solubles como citocinas, anticuerpos y radicales libres. De forma paralela existen diferentes mecanismos que conducen a una reparación de la membrana axonal, como la resolución de la respuesta inflamatoria, relocalización de los canales de sodio en el axón desmielinizado facilitando la restauración de la conducción y remielinización promovida por anticuerpos y por la migración y diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos (tomado de Noseworthy, 2000).

#### **4.1. Inflamación**

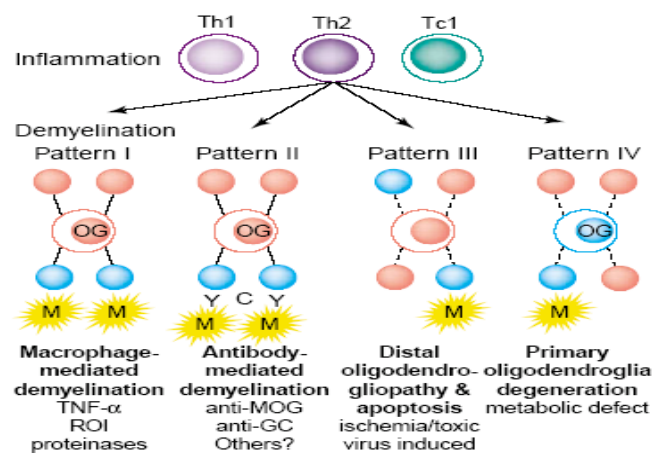
La activación de células T autorreactivas a través de un mecanismo no bien dilucidado de mimetismo molecular o activación policlonal mediante superantígenos infecciosos (Fujinami y Oldstone, 1985; Albert y Inman, 1999; Brocke y cols., 1996), entre otros propuestos, estimula la producción de interferón (IFN)- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ . Estas citocinas inducen la expresión de moléculas de adhesión, selectinas e integrinas, así como quimiocinas que, con ayuda de las metaloproteasas, facilitan la extravasación de las células inmunitarias a través de la barrera hemato-encefálica (Butcher, 1991; Springer, 1994; Kanwar y cols., 2000). Dentro del SNC, los linfocitos T autorreactivos reconocen a un antígeno, y esto da paso al desarrollo de una respuesta inflamatoria mediada principalmente por quimiocinas y citocinas del tipo Th1 (Merril, 1992; Sorensen y cols., 1999), aunque también se ha descrito una función importante Th2 en la patogenia de la enfermedad (Lindert y cols., 1999). Este proceso inflamatorio media la activación de los diferentes mecanismos efectores responsables de la lesión.

#### **4.2. Desmielinización**

En los últimos años hemos asistido a una de las observaciones que podría explicar, en parte, el comportamiento tan heterogéneo de la EM. La patogenia de la desmielinización no es uniforme en todos los pacientes. En base a hallazgos histopatológicos actualmente se definen cuatro patrones de desmielinización. El patrón I, mediado por macrófagos, donde sus productos tóxicos como el TNF- $\alpha$  y especies reactivas de oxígeno son los responsables directos del daño a la mielina. El patrón II, mediado por el complemento y por anticuerpos dirigidos posiblemente



contra antígenos de la mielina, como la proteína básica de la mielina (MBP) y la glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos (MOG). En estos dos patrones, aunque se produce una pérdida variable del número de oligodendrocitos en la zona activa de la lesión, se recuperan de forma evidente en el centro inactivo de las placas. El patrón III se caracteriza por una oligodendropatía distal, con condensación nuclear y fragmentación del oligodendrocito similar a lo observado en procesos de apoptosis, y que ocasiona una alteración estructural de la mielina, con pérdida de la expresión de alguna de sus proteínas. Aquí se ha sugerido un mecanismo de isquemia focal, secundario al proceso inflamatorio como responsable del daño celular. El patrón IV está mediado por una oligodendropatía primaria de probable origen metabólico. Prácticamente no existen oligodendrocitos en las zonas inactivas de la lesión y la remielinización es muy escasa (Lucchinetti y cols., 1996; Lucchinetti y cols., 2000; Lassmann y cols., 2001; Lassmann, 2002) (Figura 2).



**Figura 2.** Existe evidencia de la participación de las células Th1 en la inducción de la inflamación. Las células Th2 y las citotóxicas (Tc1) podrían modificar el resultado de la lesión. La desmielinización y el daño del oligodendrocito (OG) se produciría por diferentes mecanismos en los diferentes individuos, representado por cuatro patrones distintos (Tomado de Lassmann y cols., 2001)

### **4.3. Daño axonal**

El daño axonal sucede desde etapas precoces de la enfermedad, y es probablemente el principal responsable de la secuela neurológica (Ferguson y cols., 1997; Trapp y cols., 1998, Bjartmar y cols., 2003; Petzold y cols., 2005). Los conocimientos actuales sugieren que la destrucción axonal en la EM sucede en dos tiempos diferentes. Un primer momento durante el proceso agudo de inflamación y desmielinización, debido a la acción directa de mediadores inflamatorios. Durante este periodo, que dura días o semanas, se daña una gran cantidad de axones (Lassmann, 2003). Aunque algunos trabajos han correlacionado la intensidad de la inflamación en la lesión activa con el grado de daño axonal (Bjartmar y cols., 2003) otros defienden cierta independencia entre ambos procesos (Bitsch y cols., 2000; Bruck, 2005). En un segundo tiempo, el daño axonal podría acontecer de forma silente, un proceso lento, en aquellas placas ya inactivas o a distancia, según el concepto de degeneración walleriana (Lassmann, 2003; Narayanan y cols., 2006). Este segundo proceso sería el responsable de la aparición de una discapacidad progresiva. La excitotoxicidad directa mediada por anticuerpos específicos, células T CD4+ y T CD8+ podría ser el iniciador del daño axonal (Neumann y cols., 2002). Esto favorece la activación de la microglía local y la atracción de macrófagos, con la consiguiente secreción de sustancias neurotóxicas como el óxido nítrico, metaloproteasas y citocinas (Anthony y cols., 1998; Smith y Lassmann, 2002). Estas sustancias en concentraciones bajas provocan bloqueos funcionales de la conducción, pero en concentraciones elevadas pueden lesionar irreversiblemente el axón (Smith y cols., 2001). La alteración de la permeabilidad de la membrana axoplásmica provoca un trastorno del influjo de iones, que acabará con un

incremento del calcio intrazonal, la degradación del citoesqueleto y la desintegración del axón (Kornek y cols., 2001).

#### **4.4. Remielinización**

La remielinización coexiste con el resto de procesos y corre a cargo de las células precursoras de los oligodendrocitos, que proliferan y se desplazan para diferenciarse en oligodendrocitos maduros. Se sabe que determinados factores mitógenos, principalmente el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (FGF)-b y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1 intervienen en esta proliferación y migración celular (Wolswijk y cols., 1992; Prineas y cols., 1993; Woodruff y Franklin, 1997; Woodruff y cols., 2004; Murtie y cols., 2005).

Recientemente se cuestionan las consecuencias deletéreas del proceso inflamatorio. Parece evidente la implicación de la inflamación en la patogenia de la EM, pero también se ha demostrado que aspectos derivados de ésta, interleucinas con actividad pro-inflamatoria, factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), transportado por células inflamatorias, anticuerpos, etc. favorecen la remielinización posterior (Arnett y cols., 2003, Bieber y cols., 2003, Foote y Blakemore, 2005; Hohlfeld y cols., 2006). No obstante, este punto sigue en estudio.

Últimamente están cobrando especial relevancia proteínas como NOGO-A y Notch, con capacidad inhibitoria del crecimiento axonal, pues su bloqueo mediante anticuerpos monoclonales y/o vacunaciones podría ejercer el efecto contrario,

promover la remielinización (Chen y cols., 2000; Karnezis y cols., 2004; Jurynczyk y col., 2005).

## **5. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

### **5.1. Historia natural**

La interacción entre brotes y discapacidad define el curso clínico de la EM. El 90% de los pacientes presenta de inicio una forma recurrente-remitente (RR), caracterizada por la presencia de brotes, con o sin secuela posterior, pero sin progresión de la discapacidad en los periodos libres de recurrencias. El 50% de estos pacientes convierte a una forma secundariamente progresiva (SP) tras 15-20 años de evolución, y esto se define por la presencia de una progresión de la discapacidad de forma independiente a la presencia o ausencia de brotes. Un 10% de los pacientes presenta desde el inicio una evolución progresiva de la enfermedad, intercalando o no brotes (primariamente progresiva (PP) o progresiva recurrente (PR) respectivamente) (Lublin y Reingold, 1996).

El tiempo medio que transcurre desde el inicio de la EM hasta la pérdida de la autonomía para deambular se sitúa sobre los 20 años de evolución en las formas RR y sobre los 7 años en las formas PP (Pittock y cols., 2004; Tremlett y cols., 2005; Tremlett y cols., 2006). No obstante, una vez se inicia la progresión, ésta parece que avanza a velocidad semejante en los dos grupos de pacientes (Confavreux y Vukusic, 2006).

De entre todos los factores que en algún momento se han relacionado de forma negativa con el pronóstico a medio-largo plazo de la EM, parece que una mayor edad al inicio, la ausencia de recuperación completa tras un primer brote y un mayor número de brotes durante los dos primeros años de la enfermedad son los más claros (Riise y cols., 1992; Runmarker y Andersen, 1993, Amato y Ponziani, 2000, Ebers, 2005; Rovaris y cols., 2006). Estudios recientes defienden la importancia de la edad en el inicio de la progresión de la discapacidad. Así, parece que la edad en la que formas RR se tornan en SP se asemejaría a la edad de inicio de las formas PP (Confavreux y cols., 2000).

El uso de los tratamientos inmunomoduladores en EM ha hecho que vayan disminuyendo los estudios de historia natural y hoy día su interés se centra básicamente en los pacientes que han sufrido un primer episodio.

Los criterios diagnósticos actuales permiten establecer o aproximar el diagnóstico de EM de forma precoz, tras un único brote de la enfermedad (McDonald y cols., 2001; Polman y cols., 2005). Esto nos ha permitido estudiar por un lado el riesgo de desarrollar un segundo brote (O’Riordan y cols. 1998; Tintoré y cols., 2001; Swanton y cols., 2006; Miller y cols., 2005a ; Miller y cols., 2005b; Masjuan y cols., 2006; Korteweg y cols., 2006) y adicionalmente predecir el grado de discapacidad futura (Brex y cols., 2002, Tintoré y cols., 2006)

## 5.2. Modificadores de la historia natural

Uno de los principales retos es lograr controlar la discapacidad acumulada con el tiempo. La implicación de los brotes en ésta no está clara. Aunque evidentemente la secuela tras un brote podría participar del grado de discapacidad, parece que una vez se adquiere un grado moderado (deambulaci3n limitada), la velocidad de progresi3n podr3a ser independiente de la presencia de brotes superimpuestos (Confavreux y cols., 2000).

Hasta mitades del 2006 exist3an cinco tratamientos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) que han demostrado su eficacia en la EM: El IFN- $\beta$ 1-b (Interferon Beta 1-b Study Group, 1995), IFN- $\beta$  1-a subcut3neo (PRISMS study, 1998), IFN- $\beta$  1-a intramuscular (Jacobs y cols., 1996) y acetato de glatir3mero (Johnson y cols., 1995) como tratamientos de primera l3nea, y la mitoxantrona (Edan y cols., 1997; Hartung y cols., 2002) como f3rmaco de rescate. Desde junio del 2006 la EMA autoriza el uso del natalizumab en monoterapia, un anticuerpo monoclonal anti VLA-4 (Polman y cols., 2006) en pacientes con EM RR refractarios a inmunomoduladores o con formas agresivas de la enfermedad.

A3n ignoramos el efecto de estos tratamientos sobre la discapacidad a largo plazo, pero su utilidad en la fase m3s activa de la enfermedad est3 refrendada por numerosos trabajos.

En los pr3ximos a3os se conocer3 la eficacia de una gran cantidad de mol3culas, con mecanismos de acci3n m3s dirigidos, actualmente en ensayo. En este grupo destacan los anticuerpos monoclonales, que act3an en la sinapsis inmunol3gica contra mol3culas espec3ficas. Aqu3, a parte del recientemente autorizado

natalizumab, destacan otros como el anticuerpo anti CD 25 (Bielekova y cols., 2004), anticuerpo anti CD52 (Paolillo y cols., 1999) y anti receptor de la célula T (Killestein y cols., 2002).

Inmunosupresores orales de nueva generación como el FTY20 (Kappos y cols., 2006) y otros enfoques terapéuticos completamente diferentes, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (Saccardi y cols., 2005) y la vacunación con péptidos del receptor de la célula T (Bourdette y cols., 2005) se encuentran igualmente en experimentación.

Estos fármacos actúan en puntos muy dispares, pero con un objetivo común: frenar los mecanismos inflamatorios que conducen parcial o totalmente a la desmielinización y daño axonal.

La neuroprotección es también un área en investigación. Aunque los propios inmunomoduladores podrían estar provistos de esta capacidad (Biernacki y cols., 2005; Ziemssen y cols., 2005), cada vez se proponen moléculas más específicas neutralizantes de las sustancias capaces de ocasionar directamente lesión axonal, como los inhibidores del óxido nítrico (Encinas y cols., 2005) bloqueadores de los canales de calcio (Brand-Schieber y Werner, 2004) y diversos antioxidantes como las metalotioneínas (Penkowa y cols., 2003) y las estatinas (Endres, 2006). Aunque como se ha comentado previamente, la remielinización es un hecho que puede suceder espontáneamente, también se investiga en este campo con la intención de poder potenciarla. Una de las opciones más prometedoras se centra en la



posibilidad de reclutar y facilitar la diferenciación de las células precursoras de los oligodendrocitos mediante factores de crecimiento (Woodruff y cols., 2004).

Se acerca pues una etapa compleja, donde la crítica del investigador no debe verse amenazada por la necesidad apremiante de encontrar soluciones.

## **6. RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Desde la década de los 80 la resonancia magnética (RM) ha desempeñado un papel incuestionable en el diagnóstico de la EM. Hoy día es la exploración paraclínica que, de forma sencilla y reproducible, mejor nos informa sobre el dinamismo de la enfermedad.

### **6.1. Relevancia diagnóstica y pronóstica de la resonancia magnética**

En los últimos años hemos asistido a la rápida evolución conceptual que ha sufrido la RM. Esto nos ha permitido establecer el diagnóstico de la EM tras un único brote (McDonald y cols., 2001; Polman y cols., 2005), conocer mejor el sustrato patológico de las lesiones (Pike y cols., 1999; Barkhof y van Walderveen, 1999) y de la sustancia blanca y gris de apariencia normal (Chard y cols., 2002; Dehmeshki y cols., 2003; Miller y cols., 2003), aproximar un pronóstico en los momentos iniciales de la enfermedad (Dalton y cols., 2002; Tintoré y cols., 2003, Korteweg y col., 2006; Tintoré y cols., 2006) y monitorizar la eficacia de terapias (Bakshi y cols., 2005). El enfoque más pragmático de la RM se centra en el uso de técnicas convencionales (secuencias potenciadas en T2/Densidad protónica y T1 con y sin gadolinio), útiles para el diagnóstico y para caracterizar sólo parcialmente la naturaleza y grado de la

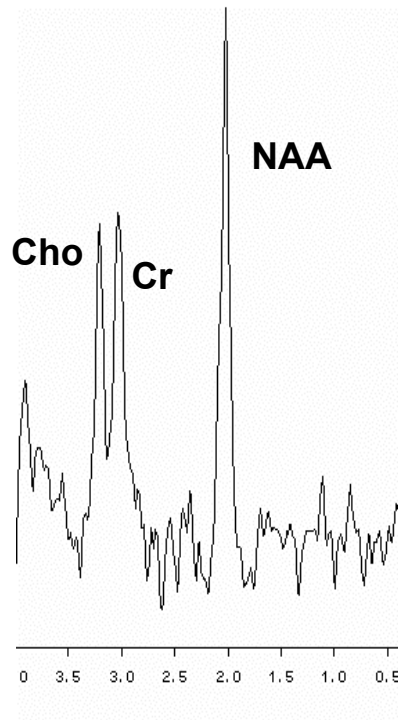
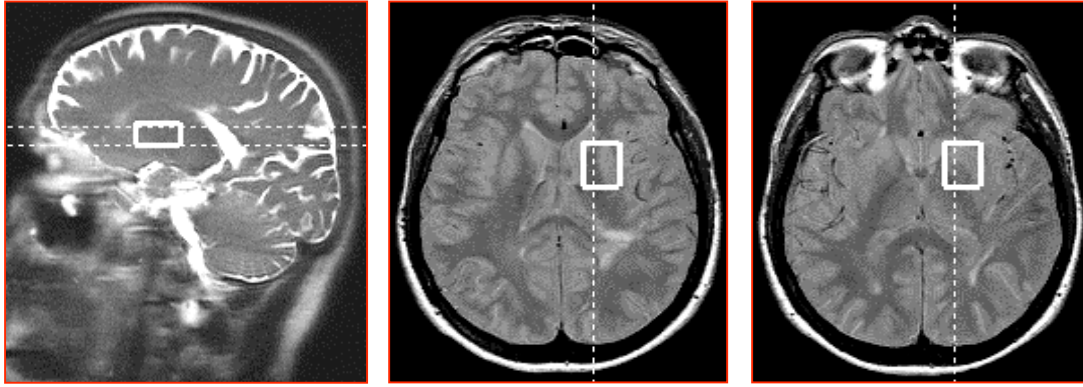
lesión. Sin embargo, la enorme heterogeneidad del sustrato patológico de las lesiones, con diferentes grados de desestructuración tisular y la coexistencia de distintos procesos neuropatológicos, como la inflamación-desmielinización y el daño axonal-gliosis, podría ser la responsable de la escasa correlación entre los parámetros radiológicos y las medidas clínicas utilizadas en la práctica diaria (Filippi y cols., 1998; Zivadinov y Leist, 2005). Esto ha llevado a usar cada vez más técnicas no convencionales como la transferencia de magnetización, técnicas de difusión, y espectroscopia por RM, para suplir las deficiencias de las primeras (Barkhof y cols., 1999; Filippi y cols., 2002).

De entre todas estas técnicas, la espectroscopia por resonancia magnética de protón nos ha interesado de forma especial, por lo que se introducirá con más detalle.

## **6.2. Espectroscopia por resonancia magnética de protón (ERM-H<sup>1</sup>)**

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica que extiende el campo de la imagen por RM al análisis bioquímico de los tejidos *in vivo*. Permite estudiar las variaciones de la frecuencia de resonancia en función del núcleo, básicamente hidrógeno-1 o fósforo-31, y para un mismo núcleo en función de la molécula de la que forme parte. El núcleo de hidrógeno-1 (H<sup>1</sup>) es el más sensible y más ampliamente distribuido en todos los tejidos, y actualmente es el más estudiado, sobretodo en neurología. Los diferentes metabolitos nos aportan información específica estructural del tejido y nos ofrecen información del tipo de alteración que subyace. En nuestro campo los de mayor utilidad son los grupos N-acetil, la creatina y fosfocreatina, la colina y el lactato (Figura 3):

- **Grupo N-Acetil.** Es la resonancia más intensa en personas sanas, principalmente compuesta por N-acetil-aspartato (NAA) y en menor proporción por el N-acetilaspargilglutamato. Estos compuestos están presentes prácticamente de forma específica en neuronas de cerebros adultos (Simmons y cols., 1991; Trapp y cols., 1998), por lo que se consideran marcadores de integridad neuronal. La alteración viene dada generalmente por un descenso en los valores del NAA, que se puede observar en cualquier patología que curse con daño o pérdida neuronal o axonal.
- **Derivados de la colina.** Es la segunda resonancia más intensa en personas sanas. Aunque esta sustancia se ha asociado a la mielina, se encuentra en similares cantidades en sustancia blanca y gris. La explicación más aceptada al aumento de la colina en la EM es la existencia de productos de degradación de la mielina, aunque una alteración en la síntesis también podría incrementarla.
- **Creatina y fosfocreatina.** Es uno de los compuestos básicos en el metabolismo del cerebro, y su concentración suele ser constante o poco variable (De Stefano y col., 1995; Cucurrella y cols., 2002). Su descenso puede relacionarse con una disminución del metabolismo energético y su incremento con la presencia de gliosis.
- **Lactato.** En condiciones normales esta resonancia es prácticamente invisible. Proporciona información sobre el metabolismo anaerobio de la zona analizada, por lo que básicamente aumenta en lesiones en las que existe un componente de isquemia (Burtscher y Holtas, 2001)



**Figura 3.** Resonancia magnética potenciada en T2. Se ha colocado un voxel para realizar un estudio espectroscópico a nivel del núcleo lenticular: El espectro de esta región muestra los picos de N-Acetil aspartato (NAA), colina (Cho) y creatina (Cr).

### **6.2.1. Utilidad actual de la ERM-H<sup>1</sup> en EM**

En secciones previas ya se han comentado las limitaciones de las técnicas convencionales de la RM en el seguimiento y monitorización de la EM. La ERM-H<sup>1</sup> ha demostrado poder suplir parte de estas deficiencias. Y ésto es posible gracias básicamente a dos particularidades: permite demostrar una alteración tisular del parénquima cerebral en regiones de apariencia normal (Davie y cols., 1997, Fu y cols., 1998; Leary y cols., 1999; Sarchielli y cols., 1999; Casanova y cols., 2003) y nos informa cualitativamente del sustrato patológico que acontece en la región (Barkhof y van Walderveen, 1999; Rovaris y Filippi, 2002). En la actualidad, la ERM-H<sup>1</sup> es una técnica limitada a la investigación, y aún no se incluye como herramienta en la práctica diaria. Sin embargo, hoy día que parte del esfuerzo se centra en la elaboración de tratamientos neuroprotectores, es probable que estas técnicas sean necesarias en la monitorización de la eficacia de los nuevos fármacos (Schubert y cols., 2002).

## **II. Fatiga y Esclerosis múltiple**

## 1. INTRODUCCIÓN

La clínica de la EM es variada, y generalmente depende de la región cerebral o medular afectada. Existen presentaciones muy típicas que se repiten en la mayoría de los pacientes, como la neuritis óptica, la clínica de tronco-cerebelo y la mielitis. Independientemente de la forma clínica de la enfermedad, existe otra serie de síntomas cuya topografía se desconoce y a los que suele atribuirse un origen multifactorial. Entre estos destaca el dolor y la fatiga, esta última muy frecuente desde etapas iniciales de la enfermedad.

La fatiga es con frecuencia el principal motivo de discapacidad en pacientes con EM, independientemente de la limitación física.

Esta situación no ha pasado desapercibida y desde la década de los 80 se viene estudiando la fatiga relacionada con la EM, siendo los últimos 10 años especialmente prolíficos. Se han dirigido trabajos con múltiples enfoques y con el reto principal de averiguar la causa de este síntoma, sin embargo, aún sabemos poco.

La presente tesis recoge un esfuerzo por estudiar la fatiga relacionada con la EM, un motivo frecuente de consulta.

A medida que hemos ido profundizando en el estudio de la fatiga, han ido surgiendo nuevos retos y dificultades, en ocasiones insalvables, que irán quedando patentes a lo largo de la exposición y que son los responsables de que a la sensación de haber ido cumpliendo objetivos se sume una constante insatisfacción.



## 2. CONCEPTO DE FATIGA EN EM

Fatiga se define como “la sensación subjetiva de falta de energía, física o mental, percibida por el paciente o por el cuidador, que interfiere con las actividades diarias” (*Fatigue guidelines*, 1998). Esta sensación desproporcionada difiere claramente, en intensidad y calidad, de la que experimentan individuos sanos tras la realización de un esfuerzo (The Canadian group, 1987).

De este primer punto deriva el primer problema: la sensación de fatiga es un síntoma, por lo tanto, absolutamente subjetivo, y la definición que tenemos enormemente laxa. Aunque se ha elaborado una serie de escalas para cuantificarla y así convertirla en algo medible, no queda claro que éstos instrumentos realmente estén reflejando bien el síntoma (Comi y cols., 2001).

Por otro lado, con frecuencia se mezcla el concepto de fatiga con el de fatigabilidad. Se defiende que ambos responden a un mecanismo diferente, siendo el primero un síntoma presente ya en reposo y que responde a un mecanismo no bien dilucidado, y la fatigabilidad haría referencia a la sensación de agotamiento que va apareciendo durante el ejercicio, tanto mental como físico, y que desaparece o mejora con el reposo. Esta segunda, en principio respondería a la lesión o disfunción de estructuras neurológicas específicas responsables de la función explorada. La mayoría de los pacientes con EM refiere los dos síntomas, y esto, nuevamente, dificulta la investigación, pues no siempre podemos separarlos. No es descartable, sin embargo, que dentro de un tiempo aceptemos que ambos aspectos son diferentes grados de una misma alteración.

Una consideración adicional sería que no toda sensación de fatiga en EM debe englobarse en el mismo concepto. La presencia de fatiga mantenida durante más de 6 semanas, más del 50% de los días, denominada *fatiga primaria*, debe diferenciarse de la fatiga de instauración aguda, normalmente relacionada con algún proceso subyacente, como una infección, trastornos del sueño o fármacos, y que se conoce como *fatiga secundaria* (Fatigue guidelines, 1998).

### **3. RELEVANCIA DE LA FATIGA EN EM**

La fatiga contribuye sin duda en la morbilidad asociada a la EM, limita la calidad de vida (Janardhan y Bakshi, 2002) e interfiere con la sensación de salud física y mental de los pacientes (Fisk y cols., 1994).

El 75%-95% de los pacientes con EM refiere fatiga extenuante y desproporcionada en algún momento de la enfermedad (Freal y cols., 1984; Krupp y cols., 1988; Bakshi y cols., 2000), y en el 15-40% la fatiga llega a suponer el síntoma más discapacitante, siendo éste un importante motivo de ausentismo laboral en personas jóvenes (Krupp y cols., 1988; Bergamaschi y cols., 1997; Fisk y cols., 1994).

Hace varios años, en un amplio grupo de pacientes con EM se ordenaron los diferentes síntomas de la enfermedad, por frecuencia de aparición y por frecuencia con la que éstos limitaban las actividades diarias. La fatiga encabezaba ambas listas, por delante de las alteraciones del equilibrio, alteraciones motoras, sensitivas, problemas esfinterianos, espasticidad y alteraciones cognitivas (Freal y cols., 1984).

#### **4. ASPECTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA FATIGA EN EM**

En la EM existe frecuentemente una mezcla de procesos que se suman, se potencian y en ocasiones, unos son causantes de otros, como sucede con la alteración esfinteriana, el dolor, las infecciones, los brotes y el insomnio. Lo esperable es que estos procesos se acompañen además de fatiga. Pero ésta se consideraría *secundaria* y su tratamiento se centra en corregir la situación subyacente. La *fatiga primaria* hace referencia a aquella que se desarrolla independientemente de los otros procesos, y es la que nos ocupa.

No obstante existen dos aspectos que merecen una mención especial y cuya implicación en la presencia o grado de fatiga no deja de discutirse: la discapacidad física acumulada y los trastornos del estado del ánimo.

##### **4.1. Discapacidad**

La EM es una enfermedad que provoca un grado variable de discapacidad física y cognitiva. Aunque resulta fácil pensar en una asociación entre secuela física y grado de fatiga, esta suposición no acaba de confirmarse. Revisando la literatura, hay tantos trabajos que apoyan esta relación (Bergamaschi y cols., 1997; Kroencke y cols., 2000; Flachenecker y cols., 2002; Pittion-Vouyovitch y cols., 2006) como los que defienden una independencia entre ambos aspectos (Krupp y cols., 1988; Vercoulen y cols., 1996; Bakshi y cols., 2000).

No obstante la discapacidad no es un factor necesario para la fatiga, ya que con elevada frecuencia es el síntoma predominante en personas que gozan de una exploración física normal.

#### **4.2. Estado de ánimo**

La relación entre el grado de fatiga y el estado de ánimo es también controvertida. Aunque en múltiples trabajos se ha demostrado una independencia entre ambos procesos (Colombo y cols., 2000; Vercoulen y cols., 1996; Krupp y cols., 1989) otros autores defienden un vínculo estrecho (Bakshi y cols., 2000, Kroencke y cols., 2000; Iriarte y cols., 2000; Ford y cols., 1998; Flachenecker y cols., 2002; Pittion-Vouyovitch y cols., 2006). Esta última idea se ve reforzada además por el hecho de que el tratamiento con algunos antidepresivos pueden mejorar el grado de fatiga (Mohr y cols., 2003).

La EM es una enfermedad donde la discapacidad y la depresión van a menudo de la mano. Entender esta asociación y su vínculo con la fatiga puede ayudarnos a conocer la fisiopatología del síntoma, sin embargo ***seguimos sin perfilar la contribución de la discapacidad y de la depresión en la presencia de fatiga en la EM.***

#### **5. CUANTIFICACIÓN DE LA FATIGA EN EM**

La fatiga es un síntoma. Cuantificar aspectos subjetivos no es sencillo pero es imprescindible para la realización de los estudios. A lo largo de todos estos años se han diseñado diferentes instrumentos de medida que permiten una cuantificación de

la fatiga y el enfoque ha sido doble: el psicométrico y el neurofisiológico. En este apartado me centraré en el primero, para volver más adelante a la neurofisiología.

En este punto encontramos otro de los problemas importantes al estudiar la fatiga: Se utilizan diferentes escalas para cuantificarla sin que haya consenso sobre una ideal.

La fatiga no guarda necesariamente un patrón idéntico en todos los pacientes, porque además de variar en gravedad, varía en calidad. La queja más común es por fatiga física, pero no es despreciable el porcentaje de pacientes con fatiga cognitiva o mental. De ahí que su estudio deba hacerse contemplando ambas esferas, aunque posiblemente no todas las escalas se ajustan a estas necesidades.

Las normas que rigen que se trabaje con una u otra escala son completamente arbitrarias y dependen de la experiencia de cada centro, pero sin duda, el uso de diferentes test dificulta la comparación de resultados entre estudios. A efectos prácticos, con lo que trabajamos no es con la sensación subjetiva del paciente, sino con una puntuación, de ahí la importancia de estar seguros de que la herramienta que utilizamos mide lo que realmente pretendemos.

Otro problema está en los puntos de corte. En algunas escalas se aceptan, también de forma arbitraria, unas puntuaciones que demarcan la ausencia de la presencia de fatiga, pero en otras no es así.

## **5.1. Principales Escalas de fatiga**

A lo largo de los últimos 10 años han ido utilizándose varias escalas antiguas, a la vez que se ha desarrollado nuevas. Algunas de las más utilizadas son la escala de gravedad de la fatiga (Krupp y cols., 1988), la escala del impacto de la fatiga (Fisk y cols., 1994), la escala modificada del impacto de la fatiga (*Fatigue guidelines*, 1998), la escala descriptiva de fatiga (Iriarte y cols., 1999), el inventario multidimensional de la fatiga (Smets y cols., 1995) y la escala analógica visual.

En nuestros trabajos hemos utilizado tres de ellas: la escala de gravedad de fatiga o *Fatigue Severity Scale* (FSS), la escala modificada del impacto de fatiga o *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS) y la escala analógica visual o *Visual Analogue Scale* (VAS).

Los motivos por haber utilizado estas y no otras quedan expuestos a continuación.

### **5.1.1. La escala de gravedad de fatiga o FSS**

La FSS, desde que apareciera la primera publicación en 1989, es sin duda la escala más utilizada en EM, y esta es la razón principal por la que se escogió como elemento de medida en nuestros trabajos. Es una escala sencilla, consta de sólo 9 ítems, cada uno con 7 posibles valores, y su puntuación total oscila del 0 al 7. Aunque algunos autores la han incluido dentro del grupo de escalas unidimensionales (Comi y cols., 2000), otros defienden su carácter multidimensional con capacidad de analizar aspectos físicos psicosociales y genéricos (Bergamaschi y cols., 1997).

El punto de corte en esta escala se ha establecido de forma arbitraria. Así la mayoría de autores utiliza la puntuación de 5.0 para diferenciar entre presencia o ausencia del síntoma (Roelcke y cols., 1997, Bakshi y cols.,2000, Flachenecker y cols.,2002).

### **5.1.2. La escala modificada del impacto de fatiga o MFIS**

La MFIS es una escala más reciente y evidentemente ésto le resta experiencia. Su elaboración corrió a cargo de un grupo de expertos en EM de la *MS National Society*, que tras revisar el estado actual de medidas psicométricas en fatiga, optaron por escoger la escala del impacto de fatiga o *Fatigue Impact Scale* (FIS) (Fisk y cols., 1994), de 40 ítems, y tras suprimir todos aquellos que consideraron redundantes y se obtuvo la MFIS (*Fatigue guidelines, 1998*).

Desde entonces todavía se ha utilizado poco, pero tras las recomendaciones de la *MS National Society*, nuestro grupo empezó a emplearla como instrumento de medida adicional a la FSS.

Sin duda, el enfoque de esta nueva escala es multidimensional, pues ofrece un acercamiento a la esfera física, cognitiva y psicosocial de la fatiga. Consta de 21 ítems, y se divide en tres subescalas: La física, con 9 ítems, la cognitiva con 10 ítems y la social con 2 ítems. La puntuación final oscila de 0 a 84.

En esta escala no existe un punto de corte establecido por los autores, aunque en un trabajo se sugiere la puntuación de 38,0 como la que mejor diferencia entre grupos (Flachenecker y cols., 2002)

### 5.1.3. La escala analógica visual o VAS

La escala VAS permite graduar fácilmente cualquier síntoma. No es específica para la fatiga y se utiliza con frecuencia para cuantificar el dolor. La versión más utilizada es la de una línea recta de 10 cm donde el paciente señala del 0 al 10 la intensidad del síntoma. La información que nos proporciona es probablemente la que más se aproxima cuantitativamente a la sensación subjetiva del paciente, aunque no permite un análisis cualitativo.

Es evidente que las escalas presentan una serie de limitaciones insalvables, pero son el único instrumento que tenemos para cuantificar el grado de fatiga. ***Teniendo en cuenta la posible heterogeneidad del síntoma deberíamos utilizar aquellas medidas que ofrezcan una visión más completa de la fatiga.***

## 6. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA FATIGA EN EM

La historia natural y el pronóstico de la fatiga relacionada con la EM se desconoce. En la literatura únicamente se recoge un estudio longitudinal de historia natural. En él se concluye no sólo la persistencia sino el empeoramiento de la fatiga a lo largo de un año (Schreurs y cols.,2002). El resto de estudios son transversales o como mucho, cuando se prueba la eficacia de un fármaco, el seguimiento es de semanas.

Conocer si la fatiga es un síntoma transitorio o persistente es importante, sobre todo de cara al diseño de los ensayos clínicos y a la información que debemos proporcionar a nuestros pacientes. De hecho esto es lo que estamos presenciando, estudios cortos que demuestran una modesta o dudosa eficacia de un fármaco y que posteriormente, no se correlaciona con el efecto esperado en la práctica diaria.



## **7. ORIGEN DE LA FATIGA EN EM**

La mayoría de trabajos han centrado su esfuerzo en estudiar un origen en el sistema nervioso central o periférico e inmunológico, sin que ninguno de ellos haya podido explicar de forma aislada y satisfactoriamente el síntoma fatiga. Sabemos, no obstante, que no depende del sexo del paciente ni de la edad, y tampoco parece influir la forma de EM (Bakshi, 2003).

A continuación revisaremos las conclusiones a las que se ha llegado en el estudio del origen de la fatiga en EM

### **7.1. ORIGEN CENTRAL DE LA FATIGA EN EM**

Resulta fácil pensar que en una enfermedad donde la totalidad de la lesión se localiza en el SNC, el grado de afectación a este nivel sea el responsable de la mayor parte de la clínica. Esto ha motivado a muchos investigadores a estudiar a fondo el SNC y la aproximación ha sido desde diversos ángulos: mediante el uso de técnicas de neuroimagen y neurofisiología.

#### **7.1.1. Origen central de la fatiga estudiado por resonancia magnética**

Si un síntoma neurológico en EM puede explicarse por una lesión localizada en una región determinada, quizá la fatiga, que forma parte del escenario clínico del 75-95% de los pacientes con EM, también pueda.

Los primeros estudios de RM utilizaron técnicas convencionales y vieron como esta hipótesis fracasaba. Desde entonces otros investigadores han insistido, mejorando las características de las técnicas y la homogeneidad de la muestra de pacientes.

#### **7.1.1.1 Estudio de la fatiga de origen central mediante técnicas convencionales de RM**

Pronto se vio la baja rentabilidad de estas técnicas para el estudio de la fatiga, por lo que no existen muchos trabajos. Se ha podido analizar la relación entre fatiga en EM y la carga de lesión total o regional en secuencias potenciadas en T2, en T1 con y sin contraste y atrofia cerebral.

##### **i. Relación entre fatiga y la carga de lesión cerebral en T2**

Los resultados son discordantes. Según la mayoría de autores no existe relación entre el grado de fatiga y la carga de lesión global en secuencias T2 (Van der Werf y cols., 1998; Bakshi y cols., 1999), pero otros defienden esta asociación y atribuyen la presencia de fatiga a una mayor carga de lesión regional a nivel de cápsula interna, lóbulo parietal y región periventricular (Colombo y cols., 2000). No obstante, la dudosa calidad metodológica del segundo estudio, y teniendo en cuenta que nunca se han reproducido estos resultados, nos obliga a interpretar los datos con mucha precaución.

## **ii. Relación entre fatiga y la carga de lesión en T1 con y sin gadolinio**

Ningún estudio ha podido demostrar una relación entre fatiga en EM y carga de lesión total o regional en secuencias potencias en T1 (Van der Werf y cols., 1998, Bakshi y cols., 1999), así como tampoco se ha observado una relación entre fatiga y el número o volumen de lesiones activas con dosis de gadolinio de 0,1 mmol/Kg (Mainero y cols., 1999; Bakshi y cols., 1999).

## **iii. Relación entre fatiga y la atrofia cerebral**

No se ha demostrado una relación entre el grado de atrofia cerebral y el de fatiga (Van der Werf y cols., 1998; Bakshi y cols., 1999).

### **7.1.1.2. Estudio de la fatiga de origen central mediante técnicas no convencionales y tomografía por emisión de positrones. Teoría de la disrupción de los circuitos córtico- subcorticales**

En el año 1997, rompiendo con toda la metodología utilizada hasta entonces, Roelcke y colaboradores llevaron a cabo un estudio con la intención de analizar el metabolismo celular cerebral en pacientes con EM y fatiga. Observaron un descenso del consumo de la glucosa en regiones prefrontales y ganglios de la base, que se relacionó con el grado del síntoma. Los autores plantearon por primera vez la idea original de una posible disrupción de los circuitos que unen determinadas estructuras corticales con subcorticales, como responsable de sus hallazgos y como posible causa subyacente del origen de la fatiga (Roelcke y cols., 1997).

Al trabajo de Roelcke le han seguido otros utilizando técnicas de RM no convencionales tales como la resonancia magnética funcional, la transferencia de

magnetización y tensor de difusión y la espectroscopia de protón. Del único estudio de resonancia magnética funcional se desprende que en pacientes con EM y fatiga existe una menor activación de determinadas estructuras corticales y subcorticales encargadas de la planificación y ejecución de tareas motoras (Filippi y cols., 2002). Estos resultados llevaron a los autores a apoyar la idea de la disrupción de los circuitos de unión córtico-subcortical. El mismo grupo de autores dio un paso más allá y estudió, mediante transferencia de magnetización y tensor de difusión, la contribución que podía tener una alteración focal de la sustancia gris en el desarrollo de la fatiga, pero los resultados fueron negativos (Codella y cols., 2002). Recientemente se ha podido demostrar una relación entre el grado de fatiga y el tiempo de relajación en T1 en la sustancia gris profunda (Niepel y cols., 2006).

La espectroscopia por resonancia magnética de protón también se ha utilizado recientemente para estudiar la fatiga en EM. Existe un único trabajo que, mediante el análisis bioquímico de la región callosa y pericallosa, ha podido determinar un mayor grado de lesión neuronal difusa en pacientes con EM y fatiga (Tartaglia y cols., 2004).

### **7.1.2. Estudio de la fatiga de origen central mediante electrofisiología**

Muchos de estos trabajos estaban en un inicio destinados a confirmar o descartar la contribución de la vertiente periférica en la fatiga, y combinaban la exploración de la vía piramidal con la exploración del sistema nervioso periférico. La mayoría de ellos concluyó con una alteración principal de las vías motoras e indemnidad de la vía periférica (Sheean y cols., 1997; Shubert y cols., 1998; Djaldetti y cols., 1996; Miller y cols., 1993): Esta alteración funcional piramidal se ha confirmado posteriormente

en otros trabajos que combinan la exploración neurofisiológica con la neuroimagen (Colombo y cols., 2000).

Trabajos más recientes y complejos que utilizan la EEG, han demostrado una hiperfunción cortical durante la ejecución del movimiento, que justifican por una alteración del balance excitador-inhibidor de los circuitos córtico-subcorticales (Leocani y cols., 2001). Esta hiperfunción cortical iría en consonancia con la idea desprendida de estudios anteriores, que defiende la necesidad de un incremento en la excitación cortical como un mecanismo compensatorio al defecto de conducción que percibe la musculatura (Ng y Kent-Braun, 1997).

El uso de nuevas técnicas de imagen ha permitido demostrar de forma repetida un vínculo entre la fatiga en EM y la lesión del parénquima cerebral. Sin embargo esta asociación está aún caracterizada pobremente. Un proceso de *diasquiasis*, debido al daño axonal o degeneración wallerinana, como el responsable de esta disrupción de circuitos córtico-subcorticales, podría ser insuficiente, y quedarse con él equivaldría a aceptar que a la fatiga en EM no le corresponde una topografía concreta. Es posible que así sea, pero cada día tenemos más evidencia de la implicación de la sustancia gris cortical y subcortical en la EM (Bakshi y cols., 2001; Filippi, 2001), y llama la atención la frecuencia con la que estructuras concretas como los ganglios de la base se han involucrado directamente en la presencia de fatiga en otras enfermedades (Chaudhuri y Behan, 2000; Chaudhuri y cols., 2003). Por este motivo ***consideramos que en la actualidad no podemos desestimar la contribución de regiones específicas del SNC en la presencia de la fatiga en la EM.***

## **7.2. ORIGEN PERIFÉRICO DE LA FATIGA**

Aunque menos, también ha habido autores que defienden la teoría de un origen periférico. Algunos estudios se han centrado en el análisis localizado en el propio músculo, mediante biopsia (kent-Braun y cols., 1997) o mediante estudio de espectroscopia muscular (kent-Braun y cols., 1994) y han encontrado alteraciones estructurales y metabólicas que han defendido como responsables del síntoma. No obstante la interpretación de estos trabajos ha sido siempre muy compleja, y a menudo los propios autores acaban considerando el problema muscular un epifenómeno de la enfermedad por inervación defectuosa y atrofia muscular por desuso. Otros autores han optado por explorar la vertiente periférica mediante técnicas neurofisiológicas, y en la mayoría de ellos únicamente se han constatado alteraciones de la vía piramidal, con indemnidad del sistema periférico (Sheean y cols., 1997; Shubert y cols., 1998; Djaldetti y cols., 1996; Miller y cols., 1993), como ya se ha comentado previamente.

## **7.3. ORIGEN BIOLÓGICO DE LA FATIGA EN EM**

### **7.3.1. Participación del sistema inmune y endocrinológico en la EM**

El sistema inmune y el endocrinológico se comunican bidireccionalmente (Dardenne y Savino, 1996; Petrovsky, 2001). Determinadas citocinas actúan como factores auto/paracrinos o endocrinos regulando el desarrollo pituitario, la secreción hormonal y ejercen un control de *feedback* sobre el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) (Hadad y cols., 2002). Interleucinas (IL) como la IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- $\alpha$ , entre otras acciones, se sabe que estimulan el eje HHS a la vez que suprimen el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y gonadal (Bumiller y cols., 1999). Por otro lado, hormonas como el cortisol, la dihidroepiandrosterona (DHEA) y la

testosterona son capaces de regular las concentraciones de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Straub y col., 2000). Esta interacción entre sistemas cobra especial relevancia en enfermedades con base inmunológica o endocrina.

En la década de los 80 se observó por primera vez en uno de los modelos experimentales de la EM, la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), el papel crucial que desempeñaba la activación del eje HHS en la recuperación clínica de la enfermedad (MacPhee y cols., 1989). Desde entonces se han sucedido trabajos que confirman la participación de este eje en el curso tanto de la EAE como de la EM (Andrieni y cols., 2002; Foster y cols., 2003; Huitinga y cols., 2003) y los resultados apuntan hacia un estado de hiperactividad del eje ante estímulos estresantes del orden de 6 veces superior en la EAE y 2,5 veces superior en la EM respecto a controles sanos (Wei y Lightman, 1997; Then Berg y cols., 1999, Gottschalk y cols., 2005). En EM no se conoce bien si esta hiperactividad es protectora o no, pero ya hay autores que sugieren una relación entre el grado de alteración de eje y la gravedad del curso clínico de la enfermedad (Then Berg y cols., 1999; Gold y cols., 2005).

### **7.3.2. Parámetros biológicos y fatiga**

La fatiga es un síntoma muy frecuente en la EM, pero inespecífico, y de hecho existen otras patologías no neurológicas en las que la fatiga forma parte del escenario clínico, como algunos tipos de cáncer, la enfermedad de Addison, el síndrome de la fatiga crónica, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, entidades que curiosamente comparten un origen inmunológico, y quizá hormonal, con la EM.

### 7.3.2.1. Inmunología y fatiga en otras entidades no neurológicas

Existen diversos estudios que aproximan el sistema inmune a la presencia de fatiga en diferentes enfermedades, aunque los resultados son dispares y la mayoría nunca se han reproducido. Se ha observado como en personas afectas de cáncer de mama, existe una relación entre la presencia de fatiga y las concentraciones de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , y otras moléculas relacionadas con la actividad proinflamatoria de citocinas como el receptor antagonista de la IL-1 y el receptor soluble del factor de necrosis tumoral tipo II (Bower y cols., 2002). Existen trabajos en pacientes con enfermedades del tejido conectivo que defienden un ambiente inflamatorio-inmune favorecedor de la presencia de fatiga, como son las elevadas concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con artritis reumatoide (Elliott y cols., 1994) y sin embargo, en el lupus eritematoso sistémico diferentes marcadores inmunológicos y de inflamación como la IL-2, IL-6, IL-10, IFN- $\alpha$ , y anticuerpos anticardiolipina no se relacionan con la fatiga (Omdal y cols., 2002). En el síndrome de fatiga crónica la implicación del sistema inmune es evidente, pero de qué manera participa en el desarrollo de la enfermedad se desconoce. Tras múltiples estudios, muchos de ellos con resultados contradictorios, se ha llegado a aceptar que en el síndrome de fatiga crónica existe un incremento de la expresión de marcadores de activación de linfocitos T, un descenso en la estimulación linfocitaria por determinados mitógenos, y una disfunción de la actividad *natural Killer* (Klimas y cols., 1990; Barker y cols., 1994; Gerrity y cols., 2004; Tomoda y cols., 2005; Cho y cols., 2006). No obstante se desconoce si estas alteraciones sólo son epifenómenos o están implicados directamente en la enfermedad.



### **7.3.2.2. Inmunología y fatiga en EM**

La fatiga puede aparecer en cualquier momento de la EM, pero es frecuente que se exacerbe coincidiendo con la presencia de brotes. Este conocimiento, sumado a la reacción sistémica que provoca la administración de citocinas proinflamatorias (Schuler y cols., 1998) es lo que llevó a pensar en una relación entre el grado de fatiga y la presencia de algún marcador de actividad inflamatoria. La evidencia en el área de la EM es escasa, pero se ha observado una relación entre fatiga y determinadas subpoblaciones linfocitarias y citocinas con actividad pro-inflamatoria como el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  (Iriarte y cols., 2000; Heesen y cols., 2006).

Por otro lado se han estudiado las concentraciones urinarias de neopterinina (marcador de la actividad macrofágica) y las concentraciones séricas de la proteína C reactiva y de la molécula soluble de adhesión intercelular (ICAM)-1 sin encontrar ninguna relación con la fatiga (Giovannoni y cols., 2001). No obstante, estos datos no se han reproducido nunca.

### **7.3.2.3. Endocrinología y fatiga en otras entidades**

La relación entre el sistema inmune y endocrinológico existe, aunque desconocemos el nexo. Es probable que éste haya sido el razonamiento para iniciar muchas de las líneas de investigación entre fatiga y hormonas, y es en este campo donde los resultados parecen más consistentes. Algunos productos con conocida capacidad inmunomoduladora como el cortisol y la DHEA se han relacionado con la fatiga en diferentes entidades. Así, por ejemplo, se ha demostrado una relación entre el grado de fatiga en pacientes con cáncer y la bajas concentraciones séricas de cortisol y de DHEA (Bower y cols., 2002; Shafqat y cols., 2005) y en la

enfermedad de Addison, se ha visto como el tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides es insuficiente para controlar la sensación de fatiga, pero al añadir suplementos de DHEA el síntoma mejora sustancialmente (Hunt y cols., 2000). De forma similar se ha descrito una mejoría de la fatiga tras la administración de DHEA en pacientes con lupus eritematoso sistémico (Van Vollenhoven y cols., 1994). En el síndrome de la fatiga crónica, también se ha involucrado el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal y la existencia de un hipocortisolismo y una evidente disfunción del eje (Parker y cols., 2001; Cleare, 2004; Di Giorio y cols., 2005) es la teoría más aceptada. La DHEA también se ha relacionado con esta enfermedad, aunque de manera más controvertida, pues algunos autores defienden que estos pacientes tendrían unas concentraciones basales de DHEA inferiores (Scott y cols., 1999; Maes y cols., 2005) mientras en otros trabajos se observa lo contrario (Cleare y cols., 2004).

#### **7.3.2.4. Endocrinología y fatiga en EM**

Llama la atención la ausencia de investigación en este área. Pese a la información precedente, no se ha explorado la relación entre fatiga en EM y hormonas. Sin embargo, existe un trabajo, al que posiblemente por razones metodológicas no se le ha otorgado relevancia, en el que con la intención inicial de valorar la evolución de la discapacidad en la EM tras la administración de suplementos de DHEA, se observó una rápida e inesperada mejoría de la sensación de fatiga (Calabrese, 1990). En ese momento se sugirió por primera vez una implicación de esta hormona en la presencia de la fatiga en pacientes con EM. Recientemente se ha observado en un pequeño grupo de pacientes con EM, que las concentraciones basales se

DHEA son inferiores que en controles sanos (Ramsaransing y cols., 2005), aunque en pacientes con fatiga, desconocemos qué sucede.

Estudios de otros ejes endocrinológicos, no han mostrado un vínculo entre fatiga y la hormona luteinizante, folículo estimulante, estradiol u hormonas tiroideas (Wei y Lightman, 1997).

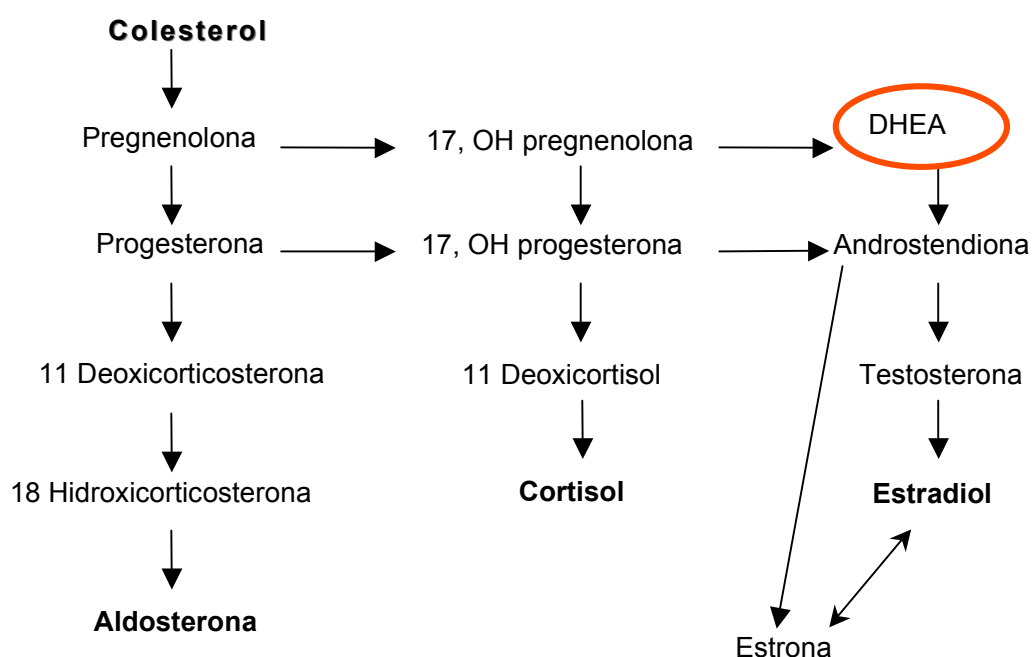
La estructura y mecanismo de acción de la DHEA merece en esta tesis un análisis más detallado.

### **Dihidroepiandrosterona**

La DHEA es una prehormona esteroidea que se secreta básicamente en las glándulas suprarrenales, pero también se libera en pequeñas cantidades en el cerebro, la piel, testículos y ovarios. Se sintetiza a partir de la pregnenolona, y rápidamente se sulfata a su éster, la DHEA sulfato (DHEAs), que es la principal forma circulante en plasma (figura 4). Las concentraciones de DHEAs circulantes en adultos fluctúan entre 150-200mg/dl en mujeres y 200-400 mg/dl en hombres.

Generalmente el pico máximo hormonal se logra a la edad de 20-25 años y posteriormente empieza a declinar, de forma que a partir de los 50 años las concentraciones han descendido a la mitad. Este descenso se acompaña de una reducción de estrógenos y andrógenos y se ha relacionado con la aparición de algunas enfermedades dependientes de la edad, como la resistencia a la insulina, la obesidad o algunas neoplasias (Barret-Connor y cols., 1986; Ebeling y Koivisto, 1994), aunque evidentemente queda por resolver si existe una implicación causal.

Desde un enfoque neurológico, a parte de servir de precursor para la síntesis de otras hormonas esteroideas, a la DHEA se le atribuyen otras funciones, aunque el mecanismo de acción no se conozca bien. Se le considera un neuroesteroide de acción central, con una potente capacidad antiglucocorticoidea. De forma adicional se ha demostrado su capacidad para antagonizar la acción del GABA mediante la unión al receptor del GABA tipo A (Mellon,1994), y su influencia positiva sobre la cognición, memoria y estado de ánimo (Hunt y cols., 2000).



**Figura 4.** Síntesis y degradación de DHEA

Tras revisar la implicación de los diferentes marcadores biológicos en el desarrollo de la fatiga, se identifica una serie de elementos cuyo estudio estaría justificado. Desde un punto de vista inmunológico, los datos positivos que tenemos hoy día son escasos, y quizá lo único que sigue motivando el estudio de su relación con la fatiga sea la implicación directa del sistema inmune en el desarrollo de la EM. Sin embargo lo que hemos aprendido del sistema endocrinológico es que, de forma repetitiva, existe una hormona, la DHEA, que parece implicarse de forma más directa en la sensación de fatiga en múltiples enfermedades. ***No obstante, seguimos sin conocer la implicación del sistema endocrinológico en la fatiga relacionada con EM.***

## **8. TRATAMIENTO DE LA FATIGA EN EM**

### **8.1. Manejo no farmacológico, primer escalón terapéutico**

Ante todo, una anamnesis detallada es imprescindible. Hay que buscar posibles factores precipitantes como las infecciones, fármacos de reciente introducción, incremento de la temperatura ambiental, trastornos del sueño primarios o debidos a espasticidad, problemas esfinterianos o trastornos del estado de ánimo. La mejoría de estas situaciones puede verse gratificada con una mejoría en la fatiga (*Fatigue guidelines*, 1998).

Cuando no existe ningún factor precipitante y la fatiga es leve, las estrategias se centran en intentar modificar el estilo de vida: redistribuir el horario de las tareas e intercalarlo con descansos frecuentes, reducir la ingesta de cafeína, propiciar

ambientes frescos y mantener un nivel de actividad física. (Bakshi, 2003; Surakka y cols., 2004; Mathiowetz y cols., 2005;)

Cuando esto no es suficiente se puede optar por los fármacos.

## **8.2. Manejo farmacológico**

Actualmente no hay ningún fármaco aprobado por la EMEA ni por la *Food and Drug Administration* para el manejo de la fatiga en EM.

En los últimos años se han probado diversos tratamientos, mostrando alguno de ellos eficacia, pero generalmente discreta y limitada en el tiempo.

Algunos de los más utilizados son:

*Amantadine*. Es un agente dopaminérgico cuyo mecanismo de acción en la fatiga se desconoce. Ha demostrado una eficacia modesta en algunos ensayos (Murray, 1985; The Canadian Group 1987, Rosenberg, 1988; Chiba y cols., 1992; Krupp y cols., 1995), pero tras un metanálisis efectuado por la Cochrane se concluyó que no existía evidencia suficiente para su recomendación en EM (Taus y cols., 2003).

*Pemoline*. Es un estimulante del SNC que también se ha probado sin mucho éxito. Su eficacia es menor que la de la amantadina y no está desprovisto de efectos secundarios importantes (Weinshenker y cols., 1992; Krupp y cols., 1995). Su prescripción carece de suficiente base científica.

*3,4-diaminopiridina ó 4-aminopiridina*. Son bloqueadores de los canales de potasio y en algún trabajo han demostrado un modesto beneficio (Polman y cols., 1994; Sheean y cols 1998, Romani y cols., 2004).

*Modafinilo*. Es un fármaco que actúa como promotor del estado de vigilia, pero se diferencia tanto química y farmacológicamente como por su mecanismo de acción de otros psicoestimulantes, pues no actúa como agente dopaminérgico y no provoca una activación difusa SNC, sino que su acción es a nivel subcortical, en el hipotálamo (Robertson y Hellriegel, 2003). La indicación aprobada de este fármaco es la narcolepsia. En los últimos cinco años se ha probado en la fatiga relacionada con la EM, con resultados muy contradictorios. (Rammohan y cols., 2002; Zifko y cols., 2002; Téllez y Montalban, 2004; Stankoff y cols., 2005).

De forma más anecdótica se han ensayado otros fármacos cuyos efectos aún no se han replicado, como la aspirina (Wingerchuk y cols., 2005) y la acetyl-L carnitina (Tomassini y cols., 2004).

El tratamiento de cualquier proceso debe ir encaminado a corregir el problema subyacente, cuando éste se conoce. En el manejo de la fatiga tenemos dos grandes problemas: la aproximación terapéutica que hacemos es posiblemente sólo sintomática, pues desconocemos cuál es el problema a reparar, y cuando conseguimos una eficacia farmacológica, está claramente limitada en el tiempo. Impera seguir estudiando el posible origen de la fatiga en EM, ***pero paralelamente debemos ir conociendo mejor la historia natural del síntoma para saber qué podemos y debemos pedirle al tratamiento ideal.***

### **III. Identificación de los objetivos de estudio de esta tesis**



A lo largo del texto hemos ido señalando algunos puntos de interés, pendientes de resolver, y cuya profundización podría contribuir en la mejora del conocimiento que hoy tenemos de la fatiga en EM:

Utilizamos diferentes escalas para valorar el mismo síntoma, sin haber identificado cual puede ofrecernos una información más detallada

Desconocemos la historia natural de la fatiga y los factores que influyen en su cambio

Desconocemos la implicación real del sistema endocrinológico en la fatiga relacionada con la EM

Desconocemos si a la fatiga le corresponde una topografía cerebral concreta, o es producto de una alteración difusa

## **1. OBJETIVOS**

**1º** Conocer la frecuencia y características de la fatiga en nuestra población de pacientes con EM, mediante la administración de dos escalas, la escala de gravedad de fatiga y la escala modificada del impacto de fatiga, y analizar cual de las dos nos proporciona una información más detallada.

**2º** Describir la evolución de la fatiga en pacientes con EM y analizar qué factores se relacionan y predicen sus variaciones.

**3º** Estudiar la relación existente entre fatiga en pacientes con EM y el sistema endocrinológico mediante la determinación de las concentraciones séricas de cortisol, dihidroepiandrosterona activa (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAs).

**4º** Estudiar mediante espectroscopia por resonancia magnética de protón, la región de los ganglios de la base y la sustancia blanca frontal, y analizar si la presencia de daño neuronal aislado en alguna de estas regiones se relaciona con el grado de fatiga en EM.

Para contestar cada uno de los objetivos de la presente tesis hemos llevado a cabo cuatro trabajos.

## **2. TRABAJOS REALIZADOS PARA CONTESTAR A LOS OBJETIVOS:**

1. *“Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?”* (¿Permite la escala modificada del impacto de fatiga una cuantificación más completa de la fatiga relacionada con EM?). *Mult Scler* 2005;11:198-202

2. *“Fatigue in multiple sclerosis persists over time. A longitudinal study”* (La fatiga en esclerosis múltiple persiste a lo largo del tiempo. Estudio longitudinal). *J Neurol* 2006 [Epub ahead of print]

3. *“Fatigue in progressive MS is associated with low levels of dehydroepiandrosterone”* (La fatiga en esclerosis múltiple se asocia a concentraciones bajas de dihidroepiandrosterona) *Mult Scler* 2006; 12:487-494

4. *“The basal ganglia: a possible substrate for fatigue in MS”* (Los ganglios basales: un sustrato posible para la fatiga en EM) *Sometido a revisores*

## Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?

N Téllez\*, J Río, M Tintoré, C Nos, I Galán and X Montalban

Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Edif. EUI, planta 2, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

**Background:** As a symptom of multiple sclerosis (MS), fatigue is difficult to manage because of its unknown etiology, the lack of efficacy of the drugs tested to date and the absence of consensus about which would be the ideal measure to assess fatigue. **Objective:** Our aim was to assess the frequency of fatigue in a sample of MS patients and healthy controls (HC) using two fatigue scales, the Fatigue Severity Scale (FSS) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) with physical, cognitive and psychosocial subscales. We also studied the relationship fatigue has with depression, disability and interferon beta. **Methods:** Three hundred and fifty-four individuals (231 MS patients and 123 HC) were included in this cross-sectional study. Fatigue was assessed using the FSS and MFIS. Depression was measured by the Beck Depression Inventory (BDI), and disability by the Expanded Disability Status Scale (EDSS). A status of fatigue was considered when the FSS  $\geq 5$ , of non-fatigue when the FSS  $\leq 4$ , and scores between 4.1 and 4.9 were considered doubtful fatigue cases. **Results:** Fifty-five percent of MS patients and 13% of HC were fatigued. The global MFIS score positively correlated with the FSS in MS and HC ( $r = 0.68$  for MS and  $r = 0.59$  for HC,  $p < 0.0001$ ). Nonetheless, the MFIS physical subscale showed the strongest correlation score with the FSS ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.0001$ ). In addition, a prediction analysis showed the physical MFIS subscale to be the only independent predictor of FSS score ( $p < 0.0001$ ), suggesting other aspects of fatigue, as cognition and psychosocial functions, may be explored by the FSS to a lesser extent. Depression also correlated with fatigue ( $r = 0.48$  for the FSS and  $r = 0.7$  for the MFIS,  $p < 0.0001$ ) and, although EDSS correlated with fatigue as well, the scores decreased after correcting for depression. Interferon beta showed no relationship with fatigue. **Conclusions:** Fatigue is a frequent symptom found in MS patients and clearly related with depression. Each fatigue scale correlates with one another, indicating that they are measuring similar constructs. Nevertheless, spheres of fatigue as cognition and psychosocial functions are probably better measured by the MFIS, although this hypothesis will need to be confirmed with appropriate psychometrical testing. Multiple Sclerosis (2005) 11, 198–202

**Key words:** fatigue; Fatigue Severity Scale (FSS); Modified Fatigue Impact Scale (MFIS); MS

### Introduction

Fatigue is often found in patients with multiple sclerosis (MS) and frequently becomes a very life limiting symptom.<sup>1</sup> The US National Multiple Sclerosis Society (NMSS) defines fatigue as 'a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired activities'.<sup>2</sup> Several aspects seriously factor in on the difficult management of the symptom. The unknown etiology of fatigue, the lack of efficacy of the various drugs tested to date, together with the lack of consensus about which is the ideal measure to assess it, increase such difficulty. Because of the subjectivity in describing fatigue as a symptom, self-report instruments are probably the most

useful tools that can be used to assess it. Nowadays, there are several scales that quantify fatigue. However, to assume that these scales actually measure the symptom is still to be fully elucidated.<sup>3</sup> After reviewing the literature, there are two scales we believe it is worth looking into, namely, the Fatigue Severity Scale (FSS) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). The FSS was proposed by Krupp *et al.* in 1989,<sup>4</sup> it consists of nine items and is probably the most widely used. Although the FSS has been classified as a unidimensional scale<sup>3</sup> with a capacity to analyse the impact of fatigue in the daily living of patients, three items are related to physical exercise, three items to the psychosocial environment and the remainder three are more generic.<sup>5</sup> The MFIS, derived from the original 40-item Fatigue Impact Scale,<sup>6</sup> is a 21-item scale recently developed by the US NMSS. It has been classified as multidimensional scale and is intended to analyse different aspects of fatigue by assessing impact on physical, cognitive and psychosocial functioning. The combination of nine items for physical status (pMFIS), ten items for cognitive status (cMFIS), and two items for psychosocial function status (psMFIS), renders the global score of the MFIS.<sup>2</sup>

A description of other fatigue scales frequently used can be found in a paper by Comi and colleagues.<sup>3</sup> The FSS has

\*Correspondence: Dr. Nieves Téllez, MD, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Edif. EUI, planta 2, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail: ntellez@vhebron.net

Received 29 March 2004; revised 26 August 2004; accepted 5 November 2004

been chosen to measure fatigue in many MS studies<sup>5,7–16</sup> and clinical trials.<sup>17,18</sup> In contrast, there is little information in the literature as for the MFIS; in 2002, Flache-necker and colleagues studied different rating scales in a sample of MS patients and, for the first time in the literature, the MFIS was used in a comparative analysis. Relevant information derived from this work was, in the first place, the good correlation found between the FSS and the MFIS, plus the ideal cut-off values of 4.6 for the FSS and 38 for the MFIS to better discriminate fatigued from non-fatigued patients.<sup>10</sup> These results, however, have yet to be reproduced.

We conducted a large cross-sectional study. The primary objective was to assess fatigue in our MS and healthy control (HC) populations. We also studied the impact on fatigue from the clinical course of MS, depression and disability. Immunomodulatory treatment intake was also recorded. We then compared two fatigue scales, the FSS and the MFIS, in MS patients and HC.

### Subjects and methods

Over a period of eight months, MS patients not involved in any clinical trial at the time, who believed themselves capable to answer questionnaires without external aid, and HC (represented by patients' relatives or caregivers without psychiatric disorders or history of other major medical illness) were invited to participate in the study at our outpatient MS clinic. On the visit day, they were given questionnaires to be filled in while in a non-private, waiting room environment, although with no communication between participants. Questionnaires from patients found to be in relapse after completion were excluded from analysis. Fatigue was assessed using two scales, the FSS and the MFIS; depression was quantified with the Beck Depression Inventory (BDI).<sup>19</sup> All scales used were translated versions from source language into Spanish. The questionnaires were always completed in the same order starting with the FSS, then the MFIS, and finally the BDI; at the same appointment, we assessed the EDSS. Demographics and clinical data such as disease duration, activity in terms of number of relapses, and immunomodulatory treatment intake were recorded.

Based on earlier studies, we considered a status of 'fatigue' when the FSS score was  $\geq 5$ , and a status of 'non-fatigue' when the score was  $\leq 4$ ;<sup>7,12</sup> and scores between

4.1 and 4.9 were considered 'doubtful fatigue'. We considered presence of depression when the BDI score was above 13 and major depression when the score was  $\geq 30$ .<sup>19</sup>

### Statistics

Statistical analysis was performed with the SPSS package (SPSS Inc, Chicago, IL) v.11.5 for MS-Windows. None of the variables, tested in a Kolmogorov Smirnov test, followed a normal distribution. Comparison between phenotypes was done using a Mann–Whitney U test. Because of the abnormal distribution of the scales, for study correlations we used the Spearman rank coefficient (*r*). A multiple regression analysis using the forward stepwise method was used to analyse the predictive value of each MFIS subscale for the FSS as well as the relation between fatigue and clinical variables as EDSS, BDI, and disease duration. Level of significance was set at  $p < 0.05$ .

### Results

Two hundred and forty-seven MS patients and 123 HC agreed to participate in the study and filled in the questionnaires.

After the follow-up visit, 16 patients were excluded from analysis because of a concomitant relapse. Hence, 354 individuals were finally included (231 patients and 123 HC). The patient group comprised 223 individuals with clinically definite MS according to the Poser Criteria<sup>20</sup> and eight patients with a first attack suggestive of demyelinating disease. The MS course was relapsing–remitting (RRMS) in 164 patients, secondary progressive (SPMS) in 47, and primary progressive (PPMS) in 12. The small number of PPMS patients included was due to the fact that at the time most in our patient population were enrolled in a clinical trial.<sup>18</sup> As for immunomodulatory treatment, 117 patients were on interferon beta and the remainder 114 were untreated. Table 1 summarizes demographic and clinical data.

### MS patients group

Fatigue was present in 127 patients (55%) and absent in 70 (30.3%). The remaining 14.7% was represented by patients with doubtful fatigue.

**Table 1** Demographic and clinical data

	Overall patients (n = 231)	HC (n = 123)	RRMS (n = 164)	SPMS (n = 47)
Sex (W/M,%)	69.2/30.7	55.3/44.7	74.4/25.6	61.7/38.3
Age (mean, SD)	37.1 ± 10	39.3 ± 12.2	35.0 ± 9.7	42.6 ± 9.7
EDSS (median, range)	2.0 (0–8.5)	–	1.5 (0–6.5)	6.0 (4.0–8.5)
Relapse rate (2 years)	0.44	–	0.48	0.47
Disease duration (mean, SD)	9.6 ± 7.2	–	8.5 ± 6.6	14.5 ± 7.9

N.B. PPMS patients and CIS were included in the overall patient group.

W, women; M, men; HC, healthy controls; RRMS, relapsing remitting MS; SPMS, secondary progressive MS.

Median FSS score was 5.2 (range 1.2–7.4) and the median MFIS score was 33.0 (range 0–82). Depression was found in 67 patients (68.7%) and major depression was found in 5 (2.6%). Fatigue was significantly more frequent in progressive than in relapsing forms of MS. Fatigue was observed in 51% of the RRMS patients and the median FSS score was 5.0 (range 1.2–7.4); 74.5% of the SPMS patients were fatigued and the median FSS score was 5.8 (range 1.8–7.0). Statistical differences in depression were also found between secondary progressive and relapsing forms, showing that the SPMS group had higher BDI scores. Table 2 summarizes fatigue and depression scores in the MS and HC groups.

Fatigue and depression scores did not differ between patients on interferon beta and untreated patients.

#### HC group

Fatigue was present in 16 individuals (13%) and absent in 86 (70%). The remaining 17% had doubtful fatigue. Median FSS score was 3.3 (range 1–6.7) and median MFIS score was 11.0 (range 0–58). Depression was found in 9.7% of the individuals.

#### Correlation studies

Correlation between the global MFIS and the FSS scores was strong ( $r=0.68$ ,  $p<0.0001$ ). MFIS subscales also correlated with the FSS as follows: pMFIS  $r=0.75$ , cMFIS  $r=0.44$ , and psMFIS  $r=0.62$ ;  $p<0.0001$ .

Fatigue positively correlated with depression. Global MFIS showed stronger correlation scores with depression than the FSS ( $r=0.70$  for the MFIS and  $r=0.48$  for the FSS). Taken separately, each MFIS subscale showed higher correlation scores with the BDI than did the FSS. When controlling for EDSS, correlations between fatigue and depression remained positive; EDSS showed mild correlations with fatigue scales ( $r=0.45$  for the FSS and  $r=0.33$  for the MFIS,  $p<0.0001$ ). When controlling for BDI, correlation scores between fatigue and EDSS decreased ( $r=0.30$ ,  $p<0.0001$  for the FSS and  $r=0.15$ ,  $p=0.02$  for the MFIS). Results are summarized in Table 3.

#### Prediction studies

Multiple linear regression analysis between FSS as a dependent variable and each MFIS subscale as independent variables showed the pMFIS, but not the cMFIS or the psMFIS, as an independent predictor of the FSS score

(Beta 0.82,  $p<0.0001$ ). Additional analyses considering depression, EDSS and disease duration as independent variables identified EDSS (Beta 0.30,  $p<0.0001$ ) and BDI (Beta 0.37,  $p<0.0001$ ) scores as independent predictors of the FSS score ( $p=0.001$ ). As regards the MFIS, we identified the EDSS, the BDI and disease duration as independent predictors of all the MFIS subscales: [pMFIS (EDSS: Beta 0.14,  $p=0.01$ ; DBI: Beta 0.57,  $p<0.0001$ ; and disease duration: Beta 0.16,  $p=0.003$ ); for the cMFIS (EDSS: Beta  $-0.12$ ,  $p=0.03$ ; DBI: Beta 0.61,  $p<0.0001$ ; and disease duration: Beta 0.19,  $p=0.001$ ); for the psMFIS (EDSS: Beta 0.14,  $p=0.01$ ; DBI: Beta 0.52,  $p<0.0001$ ; and disease duration: Beta 0.14,  $p=0.01$ )].

## Discussion

In the present work, we report the results of a large study conducted with the aim of analysing different aspects of fatigue in MS patients and HC. Our major finding was that the two fatigue scales, the FSS and the MFIS, strongly correlated with one another, indicating that they are both measuring related features.

We found that 55% of MS patients had fatigue. These results are in agreement with previous studies using the same FSS cut-off point.<sup>7,19</sup> Additionally, also similarly to other studies, we found higher levels of fatigue in SPMS than in RRMS.<sup>5,13</sup>

Concerning aspects that can impact fatigue, we analysed depression, disability and treatment with interferon beta. The role depression and disability play in the development of fatigue remains a controversial issue. Although many studies have shed some light on this, the fact that each used a different measuring scale for the same objective makes comparisons between different studies unfeasible. Depression has been positively correlated with fatigue in several studies,<sup>12–14,21</sup> but other authors have obtained opposite results.<sup>4,8,22</sup> Our study reveals a clear relationship between fatigue and depression. Although the MFIS showed a slightly stronger relation than the FSS, we can assert that the two fatigue scales are taking depression into consideration. On the other hand, few authors have found disability to be related with fatigue, although most report weak correlation scores when controlling for other variables as depression, age or disease duration.<sup>12,13</sup> Our results show that fatigue is slightly

**Table 2** Median scale scores and comparison between groups

Scales	All patients (n = 231)	HC (n = 123)	p	RRMS (n = 164)	SPMS (n = 47)	P
BDI	8.0 (4.0–14.0)	5.0 (2.0–8.0)	<0.0001	8.0 (3.3–5.8)	10.5 (7.0–16.0)	0.009
FSS	5.2 (3.7–6.0)	3.3 (2.6–4.2)	<0.0001	5.0 (1.2–7.4)	5.8 (5.0–6.3)	0.0001
MFIS	33.0 (16.0–45.0)	11.0 (5.0–21.5)	<0.0001	32.0 (13.0–45.5)	37.5 (28.0–54.0)	0.01
pMFIS	18.0 (9.0–25.0)	5.0 (1.0–9.2)	<0.0001	17.0 (7.0–24.0)	22.0 (17.0–28.0)	0.001
cMFIS	10.0 (4.0–20.0)	5.0 (2.0–10.0)	<0.0001	10.0 (4.0–20.0)	9.5 (5.75–21.5)	0.4
psMFIS	3.0 (1.0–5.0)	1.0 (1.0–3.0)	<0.0001	3.0 (1.0–5.0)	5.0 (3.0–7.0)	<0.0001

N.B. PPMS patients and CIS were included in the all patients group. Interquartile ranges (25–75%) are in brackets.

BDI, Beck Depression Inventory; FSS, Fatigue Severity Scale; MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; pMFIS, physical MFIS subscale; cMFIS, cognitive MFIS subscale; psMFIS, psychosocial MFIS subscale.



**Table 3** Spearman rank coefficients (*r*) between fatigue-BDI and fatigue-EDSS in MS patients

	<i>FSS</i>	<i>MFIS</i>	<i>pMFIS</i>	<i>cMFIS</i>	<i>PsMFIS</i>
BDI	0.48	0.70	0.64	0.60	0.59
EDSS	0.45	0.33	0.40	0.17	0.37

All *p* values are <0.0001.

EDSS, Expanded Disability Status Scale; BDI, Beck Depression Inventory; FSS, Fatigue Severity Scale; MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; pMFIS, physical MFIS subscale; cMFIS, cognitive MFIS subscale; psMFIS, psychosocial MFIS subscale.

related to disability and when controlling for other potentially confounding variables as depression, correlations between fatigue and disability were even weaker. Concerning interferon beta, several studies have pointed to fatigue as a treatment side-effect.<sup>23–25</sup> In our analyses, in agreement with other studies,<sup>10</sup> we found no differences in fatigue and depression between interferon treated patients and untreated patients.

The MFIS has been proposed by the NMSS as a good measuring tool that has proven validity and reliability in assessing the impact of fatigue on activities of daily living, inasmuch as it analyses the physical, cognitive and psychosocial spheres of MS.<sup>2</sup> However, as the MFIS panel has already pointed out, despite the expert consensus applied to the development of the scale, it had never been previously used in large trials and its clinical relevance remained to be fully tested.

Recently, for the first time, Flachenecker and colleagues conducting a large study have demonstrated how the new MFIS correlates with the well known FSS.<sup>10</sup> We have also tested both scales and confirm the earlier results. Since the FSS score strongly correlates with the global MFIS score, it can be said that both scales are measuring similar constructs. Interestingly, taking into account that the physical MFIS subscale showed the strongest correlation score with the FSS and that the linear regression analysis revealed that the physical MFIS subscale was the only independent predictor as to the FSS score, we argue that, first, the FSS is basically analysing the impact of fatigue on physical aspects of the daily living and that, secondly, the psychosocial and cognitive aspects of fatigue are probably better analysed by the MFIS than the FSS. Nonetheless, to confirm these hypotheses, the analysis of the psychometrical properties of each scale is mandatory.

The cognitive aspect of fatigue may occasionally be one of the most limiting spheres in the management of the symptom, but there is little knowledge about it and specific literature is scarce. Whilst earlier studies using different neuropsychological batteries found no differences in cognitive fatigue between patients and HC,<sup>26,27</sup> other studies did find differences.<sup>28,29</sup> Krupp *et al.* showed significant differences over the testing session between patients and HC, but neuropsychological measure scores between both groups did not differ at baseline.<sup>28</sup> Our results, based on self-report measures (cognitive MFIS subscale), show statistical differences on cognitive fatigue between patients and HC (Table 1). However, to our knowledge this cognitive subscale of

fatigue has not as yet been psychometrically tested to correctly interpret data concerning cognitive fatigue.

We have assessed fatigue according to the scale scores and, although it could represent a study limitation as it would have also been relevant to approach the subjective feeling of fatigue, it has been proven that the Visual Analogical Scale, which quantifies the subjective feeling of the symptom, correlates with the FSS.<sup>4</sup> On the other hand, the main limitation of our study derives from the methodology used. The fatigue scales used here were directly translated from the source language into Spanish, with no formal validation and no psychometrical testing. Because it is highly suspected that even validated scales are probably not assessing the actual subjective symptom of fatigue, in our study we realize the method used made appropriate analysis of the symptom even more difficult. The interpretation of the results is thus limited.

In conclusion, the results of our study show that fatigue is a frequent symptom in MS patients, though more so in progressive than in relapsing forms of the disease. Moreover, we show that depression and, to a lesser degree, disability but not immunomodulatory treatment are related to the presence of fatigue. As repeatedly pointed out, fatigue seems to be a multidimensional symptom in which different aspects play different roles to a varying degree depending on the scenario. Thus, the study of fatigue needs to be dealt in a more comprehensive manner, as different spheres of this symptom may need different therapeutic approaches. Although the MFIS subscales have not been independently or fully studied as yet, it seems that the MFIS could offer more detailed information about the psychosocial and cognitive spheres of fatigue. Nevertheless, the study of the psychometrical properties of the scales will be needed to confirm this.

### Acknowledgements

The authors thank Mr. Joseph Graells for language editing in the preparation of the manuscript.

### References

- 1 Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; **65**: 135–38.
- 2 Fatigue guidelines development panel of the multiple sclerosis council for clinical practice guidelines. Fatigue and multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
- 3 Comi G, Leocani I, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; **248**: 174–79.
- 4 Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; **46**: 1121–23.
- 5 Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997; **12**: 247–51.

- 6 Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; **21**: 9–14.
- 7 Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W *et al.* Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 1997; **48**: 1566–71.
- 8 Colombo B, Martinelli Boneschi F, Rossi P, Rovaris M, Naderia L, Filippi M *et al.* MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 2000; **274**: 506–509.
- 9 Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Corsi M, Rossi P *et al.* Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement—EEG evidence. *NeuroImage* 2001; **13**: 1186–92.
- 10 Flachenecker P, Kämpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P *et al.* Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; **8**: 523–26.
- 11 Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; **57**: 676–81.
- 12 Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K *et al.* Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; **6**: 181–85.
- 13 Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000; **6**: 131–36.
- 14 Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; **45**: 33–38.
- 15 Sheean GL, Murray NMF, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997; **120**: 299–315.
- 16 Bakshi R, Miletich R, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M *et al.* Fatigue in multiple sclerosis: cross sectional correlations with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999; **53**: 1151–53.
- 17 Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L *et al.* Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double blind randomized parallel trail of amantadine, pemoline and placebo. *Neurology* 1995; **45**: 1956–61.
- 18 Montalban X, Brieva L, Tintoré M, Borrás C, Río J, Nos C *et al.* Single centre, DBPC, randomised trial of interferon beta 1b in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: An exploratory phase II study. *Mult Scler* 2002; **8**: S62.
- 19 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 561–71.
- 20 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; **13**: 227–31.
- 21 Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000; **6**: 124–30.
- 22 Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM *et al.* Fatigue in patients with multiple sclerosis: a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996; **53**: 642–49.
- 23 Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 1996; **46**: 552–54.
- 24 Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, Imperiale D, Verdun E, Oggero A *et al.* Long term recombinant interferon alpha treatment in MS with special emphasis to side effects. *Mult Scler* 1996; **1**: 366–71.
- 25 Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler* 1999; **5**: 317–22.
- 26 Johnson S, Gudrun L, DeLuca J, Korn L, Natelson B. The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *App Neuropsychol* 1997; **4**: 145–53.
- 27 Paul R, Beatty W, Schneider R, Blanco C, Hames K. Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *App Neuropsychol* 1998; **5**: 143–48.
- 28 Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; **55**: 934–39.
- 29 Kujala P, Portin R, Reconsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **59**: 77–82.



N. Téllez  
J. Río  
M. Tintoré  
C. Nos  
I. Galán  
X. Montalban

# Fatigue in multiple sclerosis persists over time

## A longitudinal study

Received: 7 November 2005  
Received in revised form: 2 February 2006  
Accepted: 3 February 2006  
Published online: 13 June 2006

N. Téllez (✉) · J. Río, MD ·  
M. Tintoré, MD · C. Nos, MD · I. Galán,  
MD · X. Montalban, MD  
2ª planta EUI Unitat de Neuroimmunología  
Clínica Hospital  
Universitari Vall d'Hebron Ps  
Vall d'Hebron 119-120  
08035 Barcelona, Spain  
Tel.: +34-93/2746202  
Fax: +34-93/2746084  
E-Mail: ntellez@vhebron.net

■ **Abstract** *Background and objective* Fatigue is one of the most frequent symptoms in multiple sclerosis (MS) but there is a lack of knowledge about its behaviour over time. The aim of our study was to investigate changes in fatigue in a large cohort of MS patients and to determine the relationship between changes in disability and depression with changes in fatigue severity. *Methods* We studied fatigue in 227 MS consecutive patients and again after one year. During the clinical interview, we recorded the patient's degree of disability using the Expanded Disability Status Scale and relapses; fatigue was measured by means of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) and Fatigue Severity Scale (FSS) and depression was measured by the Beck Depression Inventory (BDI). *Results* After a mean follow-up of 18 months, 86.8% of

patients who were fatigued at study onset remained in a fatigued status, whereas 25% of those without fatigue at onset had become fatigued at the end of follow-up. We observed that only variations on BDI scores positively correlate with variations on fatigue scales, mainly with MFIS ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.0001$ ). An increase of BDI score was the factor that best predicted the increase of fatigue over time. No differences in the increase of fatigue were found between patients with and without progression of disability during the follow-up period, or between patients with or without relapses. *Conclusions* Fatigue in MS persists over time. Changes in mood status but not in disability are related to changes in fatigue in MS patients.

■ **Key words** multiple sclerosis · MS · fatigue

## Introduction

Fatigue is a common and disabling symptom in MS and has been reported in over 50% of the patients [1–4]. Mechanisms, such as central nervous system damage, endocrine status and clinical aspects have been postulated as the cause of this symptom although none of them has entirely explained fatigue [5, 9, 20, 24]. Regarding clinical aspects, depression and

disability have been the parameters most frequently reviewed, but despite the large number of studies, conclusions are still controversial [2, 6, 11, 12, 16, 17, 26, 28, 30].

Another major concern about fatigue in MS is its natural history. Fatigue may be either a transient phenomenon, frequently associated with or preceding a clinical relapse or may be a persistent symptom present throughout the patient's life [13, 22]. It is

unclear whether transient and chronic fatigue are different types or whether they share a common pathophysiology. Furthermore, there is a lack of knowledge about the behaviour of fatigue over time, and although there are some studies addressing this issue [7] it is not conclusive whether changes in disability or depression are related to changes in fatigue.

In clinical practice, a single assessment of fatigue should be considered incomplete, since the evolution of fatigue through time is also essential to identify the potential cause-effect factor and to individualize the therapeutic approach.

The aim of our study was to assess the evolution of fatigue over time in a large cohort of MS patients as well as to determine the relationship between changes in both disability and depression with changes in fatigue severity.

## Patients and methods

We prospectively studied fatigue in 227 consecutive MS patients from our outpatient clinic with the intention to reanalyse them after one year. On the first day visit of the study, self-questionnaires were given to be filled in, and although patients completed the questionnaires in a non-private waiting room they were instructed to avoid communication between other participants. Fatigue was measured by means of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) and the Fatigue Severity Scale (FSS). The MFIS has been recommended by the US MS Council as the main outcome measure for assessing MS related fatigue and it has proven validity and reliability in assessing the impact of fatigue on daily living activities [8]. Moreover, its Spanish version has shown no cultural or linguistic differences [15]. The FSS has been shown to have a high degree of internal consistency, validity, and sensitivity to changes in clinical condition [18]. Depression was measured using the Beck Depression Inventory (BDI) [3]. Patients were followed up every three months, and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was assessed at each visit point [19]. Twelve months after the first assessment, fatigue and depression were reanalysed. Relapses during the following period were also collected.

Patients found to be in relapse during the baseline or final visit were excluded from the analysis.

Based on previous literature, patients were labelled as “fatigued” when the FSS score was equal or higher than 5.0, and “non-fatigued” patients when the FSS score was equal or lower than 4.0 [2, 24, 28]. Patients with FSS 4.1–4.9 were felt to have borderline fatigue status and thus were not included in the group analysis, however their scores were retained for the correlation analysis.

We compared evolution of fatigue in those patients with and without disability progression. Progression was defined by an increase of at least 1 EDSS point during follow-up, confirmed 6 months later and at the final visit.

## Statistics

Statistical analysis was performed with SPSS package (SPSS Inc, Chicago, IL) v.11.5 for MS-Windows. The variables were tested in a Kolmogorov Smirnov test and none followed a normal distribution. Descriptive data are reported as median and interquartile range. Comparison between baseline and final evaluation was done using a

Wilcoxon Rank Test, and for study correlations we used the Spearman rank coefficient ( $\rho$ ). Level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

Two hundred and twenty seven MS patients were analysed at the first time point. Seven of them were lost to follow-up, and after one year, we had been able to reassess a total of 220 (95.5%) MS patients. Nevertheless, fourteen of them were finally excluded because they were having a relapse during the final assessment. Thus our final sample consisted of 206 (90.7%) MS patients reanalysed.

We found no differences in terms of age, disease duration, baseline FSS, baseline MFIS and baseline DBI, between patients who completed the reanalysis ( $n = 206$ ) and those that were not finally restudied ( $n = 21$ ).

Mean age of the final group of patients was  $36. \pm 10.1$  years, median time since diagnosis was 7.0 years (range between 1–37). Sixty eight percent of them were women, 73.3% of the patients were relapsing-remitting MS, 3.4% had a clinical isolated syndrome, 18.4% were secondary progressive MS, and 4.9 % primary progressive MS.

Regarding treatment, 136 patients (66%) in the first analysis and 132 (64%) in the second were receiving immunomodulatory treatment. In the first assessment, 69% of patients with fatigue were on treatment, compared to 54% of non fatigued patients. In the second time point, 57.5% of those patients with fatigue were receiving immunomodulatory treatment, compared 60.4% of patients with no fatigue. Differences between groups were non significant. Only 12 and 11 patients were taking symptomatic treatment for fatigue in the first and second assessment respectively.

### ■ Fatigue persists over time

Among the 206 MS patients reanalysed, we found 114 (55%) had fatigue in the first assessment ( $FSS \geq 5$ ). Conversely, only 62 (30%) of 206 patients were non fatigued ( $FSS \leq 4$ ) and the remaining 15% were considered doubtful cases.

The study of those 21 patients that were not re-analysed (because lost of follow up or because having a relapse) showed a similar percentage of groups: 57,1% with fatigue, 28.6% without fatigue and 14.3% borderline cases.

After a mean follow-up of 18 months (range 12 – 26 months), 99 (86.8%) of 114 patients with baseline fatigue remained in the fatigue group, and only 6 out

**Table 1** Baseline and final mean scores in the different scales of fatigue, depression and disability for the total cohort of patients.

Scales	Baseline evaluation	Final evaluation	P
FSS	5.2 (3.7–6.1)	5.3 (4.1–6.1)	0.08
MFIS	34.0 (16.5–45.5)	34.5 (18.0–50.0)	0.1
pMFIS	19.0 (9.0–25.0)	19.0 (9.7–26.0)	0.4
cMFIS	10.0 (4.0–20.0)	12.0 (3.0–22.0)	0.07
psMFIS	3.0 (1.0–5.0)	4.0 (1.0–6.0)	0.2
BDI	8.0 (4.0–14.0)	7.0 (3.0–13.0)	0.3
EDSS	2.2 (1.5–4.0)	2.5 (1.5–4.0)	<0.0001

BDI: Beck Depression Inventory, FSS: Fatigue Severity Scale, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, pMFIS: physical MFIS subscale, cMFIS: cognitive MFIS subscale, psMFIS: psychosocial MFIS subscale. EDSS: Expanded Disability Status Scale. Results are expressed in medians (percentiles 25%–75%)

of 114 (5.2%) patients that were initially fatigued changed to the non-fatigued group. Concerning the group of patients with no baseline fatigue, 36 out of 62 patients (58.1%) remained without fatigue one year later while 16 of 62 patients (25%) converted to the fatigued group in the second assessment.

Patients with persistent fatigue were significantly more disabled and more depressed compared with patients without persistent fatigue ( $p < 0.0001$ ) (data not shown).

Table 1 shows the mean scores of the fatigue scales, BDI, and EDSS in the first and second assessments. We observed the mean FSS score increase over time although in a no significant manner ( $p = 0.08$ ). In addition the mean depression score was stable during the follow-up period, and as we could expect the EDSS experienced a significant increase ( $p < 0.0001$ ).

### ■ Changes in depression correlates with changes in fatigue over time

We performed a correlation analysis in order to establish the relationship between change in fatigue, disability, and mood status; table 2 shows these results. We observed that only variations on BDI scores positively correlated with variations on fatigue scales, mainly with MFIS ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.0001$ ). Correlations between MFIS subscales (physical, cognitive and psychosocial) are also shown in Table 2.

### ■ Disability progression is not related to changes in fatigue

We analysed the behaviour of fatigue over time in patients with disability progression and in those without progression. Fifty five (26.7%) patients fulfilled our criteria of disability progression. There were no differences in terms of age, sex and disease dura-

**Table 2** Spearman rank coefficient (rho) between changes in fatigue scores and changes in disability and depression

Scales	rho	P
$\Delta$ MFIS - $\Delta$ BDI	0.49	<0.0001
$\Delta$ MFISp / $\Delta$ BDI	0.40	
$\Delta$ MFISc / $\Delta$ BDI	0.48	
$\Delta$ MFISps / $\Delta$ BDI	0.34	
$\Delta$ MFIS - $\Delta$ EDSS	0.01	ns
$\Delta$ MFISp / $\Delta$ EDSS	0.07	
$\Delta$ MFISc / $\Delta$ EDSS	-0.03	
$\Delta$ MFISps / $\Delta$ EDSS	0.02	
$\Delta$ FSS - $\Delta$ BDI	0.31	<0.0001
$\Delta$ FSS - $\Delta$ EDSS	0.01	ns

BDI: Beck Depression Inventory, FSS: Fatigue Severity Scale, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, pMFIS: physical MFIS subscale, cMFIS: cognitive MFIS subscale, psMFIS: psychosocial MFIS subscale

**Table 3** Differences in fatigue and depression scales between patients with and without disability progression

	Progression (n = 55)	No progression (n = 151)	p
Baseline FSS	5.3 (4.0–6.3)	5.2 (3.6–6.0)	0.3
Final FSS	5.5 (3.8–6.21.5)	5.3 (4.2–6.1)	0.7
Change FSS	-0.1 (-0.5–0.6)	0.1 (-0.5–0.6)	0.4
Basal MFIS	36.5 (19.0–46.0)	32.0 (15.5–45.0)	0.4
Final MFIS	38.0 (18.0–56.0)	34.0 (17.0–47.0)	0.2
Change MFIS	0.0 (-8.0–11.0)	1.0 (-6.0–10.0)	0.8
Basal BDI	8.5 (4.0–16.0)	8.0 (4.0–14.0)	0.6
Final BDI	7.0 (2.0–14.0)	7.5 (3.2–13.0)	0.8
Change BDI	-1.0 (-4.0–4.0)	-1.0 (-3.0–2.0)	0.7

Data are expressed in mean scores (standard deviation). BDI: Beck Depression Inventory, FSS: Fatigue Severity Scale, MFIS: Modified Fatigue Impact Scale, pMFIS: physical MFIS subscale, cMFIS: cognitive MFIS subscale, psMFIS: psychosocial MFIS subscale. Results are expressed in medians (percentiles 25%–75%)

tion between patients with progression and those without progression during the study period. Table 3 shows the different scores in depression and fatigue scales, and the change over time in depression and fatigue scores between patients with and without progression. Although the time course was short, no differences were found between both groups

We also analysed the relation between fatigue and disease activity (relapses during follow-up). Forty nine (24%) patients HAD at least one relapse between the first and the final evaluation. Comparative analysis between groups demonstrated neither existed differences in fatigue and depression status nor in fatigue and depression changes between patients with and without relapses.

## Discussion

Our major finding is that fatigue is a persistent symptom in patients with MS. We have observed that

---

most fatigued patients remain with fatigue after a short follow-up time. Moreover, we have also demonstrated the overall fatigue score persist stable or showed only mild increase over time.

Another important finding observed in our study is the relationship between the increase of fatigue, using both scales, and the increase in depression. There has been a long-standing debate about the association between fatigue, depression and physical disability. Although most studies are based on cross-sectional data, it seems that MS related fatigue and depression are indeed related [2, 13, 16, 28, 30]. There are few longitudinal studies in the literature exploring the behaviour of fatigue over time and the prognostic factors related. A recent longitudinal study, with 98 MS patients using a different fatigue scale, the Multidimensional Fatigue Inventory, has showed that baseline BDI score was a predictor of physical fatigue one year later [23]. In our study, however, we assessed fatigue by using the FSS and the MFIS, and we observed that the only predictor of fatigue increase within a one-year period was change in BDI score.

Fatigue and depression often occur together in MS patients during the course of the disease. One explanation for this association is that these are related entities sharing common underlying mechanisms. Different studies have showed that depression in MS may be related to brain lesions [1, 14, 23, 25]. In addition functional imaging studies have linked depression to hypometabolism and dysfunction in specific areas [25] and similarly, a FDG-PET study implicated frontal disconnections in the pathophysiology of MS fatigue. This study would suggest that fatigue in MS is associated with frontal cortex and basal ganglia dysfunction that could result from demyelination of the frontal white matter [24]. Taken together, the above studies lead to the hypothesis that cortical-subcortical disconnection or other neuroanatomical relationships due to the MS disease process may underlie both fatigue and depression aspects in some patients. It is therefore reasonable to hypothesize that depression and fatigue are related with white matter damage interrupting limbic and frontal systems [2].

We did not find relationship between change in fatigue score and change in disability measured by EDSS. Previous work attempting to correlate fatigue in MS and EDSS has led to controversial results [6, 10, 12, 21, 29, 30]. A recent longitudinal study suggested that physical fatigue was related to physical disabili-

ties [27]. However, the authors used a quality of life scale (Sickness Impact Profile) to assess disability, and thus there are no data about disability measured by EDSS.

On the other hand, as other authors have argued, it would seem reasonable to think that fatigue worsens as disability progresses. Another study showed that fatigue gets worse in patients with a sustained increase of at least one EDSS point over two years compared with non-progressors [7]. Our work, with a more strict progression criterion showed neither differences in the fatigue status score nor in the change in fatigue over time between patients with disability progression and those without it, nevertheless the follow-up was too short to study disability progression. This observation led us to consider that disability plays a minor role in the development of fatigue in MS patients. In the above-mentioned study it was also found that increase in FSS was associated with an increasing number of exacerbations in the previous years [7]. However, we did not find any association between relapses and fatigue during the follow-up period.

Despite our results, it is evident that depression or disability do not completely explain fatigue in MS. Fatigue is probably the result of a combination of different mechanisms, that take part in different degree depending on the moment we study. For such a reason it would be necessary to have a combination of measures to assess fatigue in all its dimensions [11, 28]. Identification of these mechanisms may result in new treatment options aimed to improve management of fatigue.

Regarding the effect of immunomodulatory treatment over MS related fatigue, there is little information in the literature and results are contradictory [31, 32]. Although the present study was not properly designed to obtain this information, we observed no differences between patients under immunomodulation and treatment free patients. In addition, the scarce number of patients taking symptomatic drugs to treat fatigue did not allow us to explore this area.

In summary, our study demonstrates that patients with fatigue remain stable or their fatigue score increases during a short time follow-up. This observation may be useful in the design of future clinical trials focused on MS fatigue treatment. Additionally, increase of fatigue over time is related with change in mood status supporting the hypothesis that both, fatigue and depression, could share common mechanisms.

## References

1. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z, Kinkel PR (2000) Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 11:1153–1158
2. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR (2000) Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 6:181–185
3. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh Jk (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–57
4. Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V (1997) Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 12:247–251
5. Calabrese VP, Isaacs ER, Regelson W (1990) Dedydroepiandrosterone in multiple sclerosis: positive effects on the fatigue syndrome in a non-randomized study. In: Kalimi M, Regelson W (eds), *The biological role of dedydroepiandrosterone (DHEA)*. Walter de Gruyter, New York 95–100
6. Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C (1995) Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 92:353–355
7. Cookfair DL, Fisher J, Rudick R, Jacobs L, Herndon R, Richert J (1997) Fatigue severity in low disability MS patients participating in a phase III trial of Avonex (IFN $\beta$ -1a) for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 48:A173
8. Fatigue Guidelines Development Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998) *Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Paralyzed Veterans of America. Washington, DC
9. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G (2002) Functional magnetic resonance imaging study correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeurImage* 15:559–567
10. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ (1994) The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 21:9–14
11. Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, Hippel C, Reiners K, Toyka KV, Kesselring J (2002) Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 8:523–526
12. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK (1984) Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 65:135–138
13. Geisser B (1985) Multiple sclerosis: current concepts in management. *Drugs* 29:88–95
14. Honer W G, Hurwitz T, Li D K, Palmer M, Paty D W (1987) Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol* 44:187–190
15. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J (2005) Evaluation of the modified fatigue impact scale in four different European countries. *Mult Scler* 11:76–80
16. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR (2000) Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 6:131–136
17. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC (1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 45:435–437
18. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46:1121–1123
19. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444–1452
20. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli V, Comi G (2001) Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 13:1186–1192
21. Moller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag A (1994) Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 89:117–121
22. Murray TJ (1985) Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 12:251–254
23. Pujol J, Bello J, Deus J, Cardoner N, Marti-Vilalta JL, Capdevila A (1997) Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 49:1105–1110
24. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmman A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL (1997) Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 48:1566–1571
25. Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, Koudriavtseva T, Padovani A, Millefiorini E, Di Biasi C, Gualdi GF, Salvetti M, Lenzi GL (1996) Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry* 39:970–975
26. Sandyk R, Awerbuch GI (1994) Pinel calcification and its relationship to the fatigue of multiple sclerosis. *Intern J Neuroscience* 74:95–103
27. Schreurs KMG, de Ridder DTD, Bensing JM (2002) Fatigue in multiple sclerosis. Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosom Res* 53:775–781
28. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X (2005) Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler* 11:198–202
29. van der Werf SP, Jongen PJ, Lycklama a Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G (1998) Fatigue in multiple sclerosis: Interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 160:164–170
30. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G (1996) The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 53:642–649
31. Neille LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL (1996) Side effect profile of interferon-beta in MS: results of an open label trial. *Neurology* 46:552–554
32. Fatigue in progressive MS is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. Téllez N, Comabella M, Julià E, Río J, Tintoré M, Brieva L, Nos C, Montalban X. *Mult Scler* (in press)



# Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone

Nieves Téllez, Manuel Comabella, Eva Julià, Jordi Ríó, Mar Tintoré, Luís Brieva, Carlos Nos and Xavier Montalban

**Background and objective** Fatigue is one of the most limiting symptoms in multiple sclerosis (MS) and the mechanisms underlying its origin are poorly understood. Our aim was to test whether fatigue in MS is associated with endocrine markers.

**Methods** We longitudinally studied 73 progressive MS patients. Fatigue was assessed at baseline and at 3, 6, 12 and 24 months using the Fatigue Severity Scale (FSS). Given the longitudinal design of our study, patients were labelled as sustained fatigued when FSS scores were  $>5.0$  at all time points, and as non-fatigued when FSS scores were  $\leq 5.0$  at all time points. Serum levels of dehydroepiandrosterone (DHEA), its sulphated conjugate (DHEAS) and cortisol were measured at each time point.

**Results** Twenty-nine patients scored  $>5.0$  in the FSS at all time points, and 9 patients (12.3%) scored  $\leq 5.0$  at all time points. Mean baseline levels of DHEAS and DHEA were lower in MS patients with sustained fatigue when compared to patients without fatigue ( $P=0.01$  and  $P=0.03$  respectively). Analysis of DHEAS and DHEA over time showed significantly lower hormone levels in patients with fatigue [ $F(1,31)=6.14$ ,  $P=0.019$  for DHEAS;  $F(1,32)=6.63$ ,  $P=0.015$  for DHEA].

**Conclusions** Fatigue in progressive MS could be related to low serum levels of DHEA and DHEAS. Our results suggest that these hormones should be considered as biological markers of fatigue in MS patients and that hormone replacement may thus be tested as an option to treat fatigue in MS patients. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 487–494. [www.multiplesclerosisjournal.com](http://www.multiplesclerosisjournal.com)

---

**Key words:** dehydroepiandrosterone; DHEA; fatigue; MS; multiple sclerosis

## Introduction

Multiple sclerosis (MS)-related fatigue, and has been reported in more than 50% of patients [1]. In the recent past, several studies have been conducted trying to elucidate the aetiology of fatigue in MS, but the mechanisms underlying the symptom remain uncertain and continue to be a challenge for investigators. Mood status and disability have been largely discussed as potential contributing factors in MS fatigue, although results are still contradictory [2]. On the other hand, the central nervous system (CNS) is continuously being studied to clarify its role in fatigue and several studies have shed some light [3–6]. Additionally, other authors have focused on the role of the peripheral nervous

system and muscle dysfunction and have also demonstrated a connection with MS-related fatigue at this level [7,8].

Although different drugs have been recommended, they have shown modest, time-limited or non-existent efficacy, and there are no agents currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) to treat fatigue in MS.

Fatigue is a non-specific symptom, interestingly often seen in other non-neurological diseases such as systemic lupus erythematosus [9], chronic fatigue syndrome [10] (CFS), cancer [11] and Addison's disease [12]. Regarding CFS, many studies suggest an immune dysfunction, but few abnormalities have been consistently reported in this entity. These include increased expression of activation

---

Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain

**Author for correspondence:** Nieves Téllez Lara, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Edif. EUI 2<sup>a</sup> planta, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Pg. Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: [ntellez@vhebron.net](mailto:ntellez@vhebron.net)

Received 31 August 2005; accepted 9 December 2005

markers in T lymphocytes, and deficiencies in natural killer cell function [13,14]. In neuroendocrine studies, evidence points to hypocortisolism in about one-third of patients with CFS, which appears to originate from a CNS source rather than a primary adrenal site [15]. As regards Addison's disease, hormones have been identified as contributing factors in the persistence of fatigue, and dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy has been demonstrated to improve mood and fatigue in these patients [16].

The results from studies on fatigue in MS are controversial, and the putative role of immunologic and endocrine markers is still to be elucidated [17–19].

Because both the endocrine and the immunologic systems have been independently purported as underlying factors in the development or persistence of fatigue in different entities, the aim of the present study was to compare levels of DHEA, DHEAS and cortisol between MS patients with and without fatigue.

## Methods

### Patients

Seventy-three patients with progressive MS (49 primary progressive forms according to Lublin and Reingold and 24 transitional progressive forms according to Thompson *et al.* [20,21]) were included in this study. No patients had received steroids in the previous two months and two of them received 3 g of 6-metil-prednisolone during the study period, and as part of a phase II trial they had been randomly assigned to receive interferon beta-1b (IFN $\beta$ ) or placebo for 24 months [22]. Demographics and baseline clinical characteristics are summarized in Table 1.

Fatigue and depression were assessed before the initiation of treatment and after 3, 6, 12 and 24

**Table 1** Demographic and baseline clinical characteristics of MS patients

Characteristics	IFN $\beta$	Placebo	P value
<i>n</i>	36	37	—
Age (years) <sup>a</sup>	49.3 (7.5)	49.0 (8.8)	ns
Female/male (% women)	22/14 (61.1)	15/22 (40.5)	ns
Duration of disease (years) <sup>a</sup>	10.5 (6.2)	11.0 (6.7)	ns
EDSS <sup>b</sup>	6.0 (6.3–4.0)	6.0 (6.0–4.0)	ns

<sup>a</sup>Data are expressed as mean (SD).

<sup>b</sup>Data are expressed as median (interquartile range).

EDSS, Expanded Disability Status Scale[43]; IFN $\beta$ , interferon beta-1b.

months of treatment. To measure fatigue we used the Fatigue Severity Scale (FSS), which has been shown to have a high degree of internal consistency, validity and sensitivity to changes in clinical condition [23]. Depression was assessed by means of the Beck Depression Inventory (BDI) [24]. Because the cut-off score in the FSS to consider fatigue in previous cross-sectional studies was 5.0 [25–27], in our work patients with FSS scores >5 were labelled as fatigued. Given the longitudinal design of our study, we stratified patients into those in whom fatigue was present throughout the study period (FSS higher than 5.0 at all time points) and those in whom fatigue was absent for the whole of the study period (FSS scores equal to or lower than 5.0 at all time points).

### Endocrine markers

The relationship between endocrine markers and fatigue was analysed at baseline and at months 3, 6, 12 and 24.

Blood samples were collected by antecubital venipuncture in the morning between 10: 00 a.m. and 13: 00 p.m. after overnight fasting. Serum was isolated following centrifugation and stored in aliquots at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use.

Serum DHEA was measured with a competitive radioimmunoassay (RIA) method (Immunochem, Beckman Coulter Company, Marseille, France). Briefly, samples (300  $\mu\text{L}$ ) were extracted with ethyl ether (3 mL) and the aqueous and organic phases were vortexed vigorously and kept at  $-18^{\circ}\text{C}$  until the aqueous phase was frozen. The organic phase was carefully separated and evaporated under a nitrogen stream. The dry extracts were reconstituted with RIA buffer (3 mL); 100  $\mu\text{L}$  of the redissolved extracts and standards were taken in duplicate for RIA.  $^{125}\text{I}$ -labelled DHEA was used as tracer and antibody-coated tubes were used to separate free from bound hormone. The DHEA antiserum provided showed 100% cross-reactivity with DHEA and DHEAS and low cross-reactivities with other naturally occurring steroids, such as androsterone (7.1%), androstenedione (0.013%), testosterone (0.016%), aldosterone (<0.01%), progesterone (1.13%) and estradiol (<0.01%). The detection limit of the assay was 0.3 ng/mL. Recovery values obtained by adding known quantities of DHEA to three different pools ranged from 94% to 110%. The intra- and inter-assay coefficients of variation were 7.2% and 10.6% respectively.

Serum DHEA-sulphate (DHEAS) was analysed with the IMMULITE 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), a continuous random access, solid-phase immunoassay autoanalyser

that employs chemiluminescent enzyme detection and an efficient centrifugal wash. The DHEAS IMMULITE assay is a competitive immunoassay with a calibration range from 15 to 1000 mcg/dL and a sensitivity of 3 mcg/dL. The antibody used in the IMMULITE 2000 is highly specific for DHEAS, with a cross-reactivity of 100% for DHEAS and 0.057% for DHEA. Cross-reactivity against other steroid compounds were lower than 0.1%. The intra- and interassay coefficients of variation were 5.8% and 9.3% respectively.

Serum cortisol was assayed with the ADVIA Centaur System (Bayer Diagnostics, Fernwald, Germany), a fully automated immunoassay analyser. The detection technology is based on direct chemiluminescence, using acridinium ester as the chemiluminescent label and paramagnetic particles as the solid phase. The ADVIA is a competitive immunoassay with a calibration range from 0.9 to 75 mcg/dL and a sensitivity of 0.2 mcg/dL. The antibody used is highly specific for cortisol with a cross-reactivity of 100%. Other steroid compounds showed cross-reactivity of less than 0.1%. The intra- and interassay coefficients of variation were 4.9% and 7.5% respectively.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using the SPSS 11.5 package (SPSS Inc, Chicago, IL) for MS Windows. As depression has been related to fatigue in MS [25–27] and mean BDI scores were significantly different between patients with and without fatigue, the statistical analysis was adjusted for depression.

Partial correlations were used to assess linear association between levels of hormones and fatigue scores at the different study time points. A linear regression model controlling for depression was used to compare levels of hormones between MS patients with and without fatigue. For the analysis

of fatigue over time, and the effect of IFN $\beta$  on levels of hormones, a repeated measures analysis of variance was used for main effects of group (MS patients with sustained fatigue versus patients without fatigue; IFN $\beta$ -treated patients versus placebo), time of follow-up and group by time interactions, introducing depression as a covariate. In case of obtaining a significant Mauchly's test of sphericity, the Greenhouse–Geisser estimate was considered for Mauchly's test *P* values between 0.05 and 0.01, and the lower-bound estimate for *P* values below 0.01.

Correlations between levels of DHEA and DHEAS were assessed by the Spearman rank correlation coefficient. Prediction study was performed by a logistic regression analysis.

Overall, the level of critical significance was considered to be *P* < 0.05. Descriptive data are presented as mean values [standard deviation (SD)] unless otherwise stated.

### Results

Twenty-nine patients scored >5.0 in the FSS at all time points, and 9 patients (12.3%) scored  $\leq$ 5.0 at all time points. A summary of demographic and baseline clinical characteristics of MS patients with and without fatigue is shown in Table 2.

Depression was the only clinical variable associated with fatigue status (Table 2), as mean BDI scores were higher in the subgroup of patients with sustained fatigue (*P* = 0.02). Hence, statistical analysis was adjusted for depression. FSS scores were similar in MS patients treated with IFN $\beta$  compared with those receiving placebo at all time points (data not shown). To further rule out IFN $\beta$  as a confounding factor, serum levels of hormones were analysed in both the placebo and treated group and no statistically significant group by time interactions were observed for DHEA [*F*(4,244) = 0.89, *P* = 0.47] and DHEAS [*F*(4,248) = 2.12, *P* = 0.08].

**Table 2** Demographic and baseline clinical characteristics of MS patients classified based on the presence of fatigue

Characteristics	Whole MS group	MS subgroup with sustained fatigue	MS subgroup without fatigue	<i>P</i> value
<i>n</i>	73	29	9	–
Female/male (% women)	37/36 (50.7)	20/9 (70.0)	5/4 (55.6)	ns
Age (years) <sup>a</sup>	49.1 (8.1)	50.1 (8.1)	45.0 (7.7)	ns
Duration of disease (years) <sup>a</sup>	10.8 (6.4)	9.8 (4.0)	9.7 (6.2)	ns
EDSS <sup>b</sup>	6.0 (6.0–4.0)	6.0 (6.5–4.0)	6.0 (6.0–3.5)	ns
BDI <sup>a</sup>	11.5 (6.3)	13.3 (6.0)	7.7 (7.3)	0.02
PP/TP (% PP)	49/24 (67.1)	21/9 (70.0)	5/4 (55.6)	ns

<sup>a</sup>Data are expressed as mean (SD).

<sup>b</sup>Data are expressed as median (interquartile range).

EDSS, Expanded Disability Status Scale; PP, primary progressive MS; TP, transitional progressive MS; ns, *P* value statistically non-significant.



Nevertheless, a significant group by time interaction was observed for cortisol [ $F(4,256)=3.47$ ,  $P=0.009$ ]. Post hoc analyses of the individual time points in patients receiving IFN $\beta$  revealed a statistically significant increase in the serum levels of cortisol at months 3, 6, 12 and 24 compared with baseline (data not shown). Therefore, cortisol levels were only analysed in the placebo group.

Among patients with sustained fatigue ( $n=29$ ), 14 received placebo and 15 received IFN $\beta$ . In those without fatigue ( $n=9$ ), 3 received placebo and 6 were treated with IFN $\beta$ .

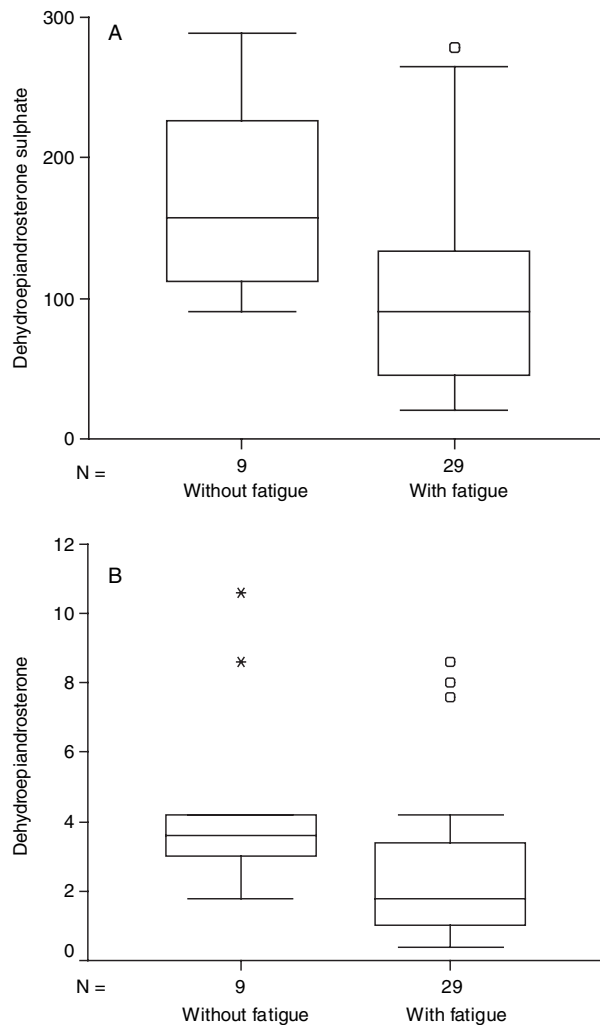
### Baseline levels of hormones and fatigue scores

We compared levels of hormones between patients with sustained fatigue and patients without fatigue. As shown in Figure 1, mean baseline serum levels of DHEAS and DHEA were lower in MS patients with fatigue compared to those without fatigue. Median (interquartile range) serum DHEAS levels in patients with and without fatigue are 90.1 mcg/dL (45.2–134.0) and 157.0 mcg/dL (112.0–226.0) respectively. Median serum DHEA levels in patients with and without fatigue are 1.8 ng/ml (1.0–3.4) and 3.6 ng/ml (3.0–4.2) respectively. Fifty percent of patients were on IFN $\beta$ . Adjusted differences of the mean serum levels of DHEAS and DHEA between MS patients with sustained fatigue and patients without fatigue was statistically significant ( $P=0.01$  and  $P=0.03$  respectively). Differences in levels of cortisol between patients with and without fatigue were not significant. As shown in Figure 2, correlation studies between baseline levels hormones and the FSS score in this subgroup of patients revealed the concentration of DHEA is inversely correlated with fatigue ( $r=-0.47$ ,  $P=0.003$ ) and the DHEAS showed a trend ( $r=-0.27$ ,  $P=0.09$ ).

### Levels of hormones and fatigue scores over time

In order to investigate differences in the hormone levels over time between MS patients with and without fatigue, a repeated measures analysis was performed.

As shown in Figure 3, DHEAS and DHEA serum levels were lower in MS patients at all time points, as indicated by a significant effect of group for fatigued versus non-fatigued patients [ $F(1,31)=6.14$ ,  $P=0.019$  for DHEAS;  $F(1,32)=6.63$ ,  $P=0.015$  for DHEA]. Post hoc analysis of the individual time points showed significant differences for DHEAS at months 6 ( $P=0.003$ ), 12 ( $P=0.03$ ) and 24 ( $P=0.007$ ), and for DHEA at months 12 ( $P=0.01$ ) and 24 ( $P=0.002$ ). A trend was also observed at baseline



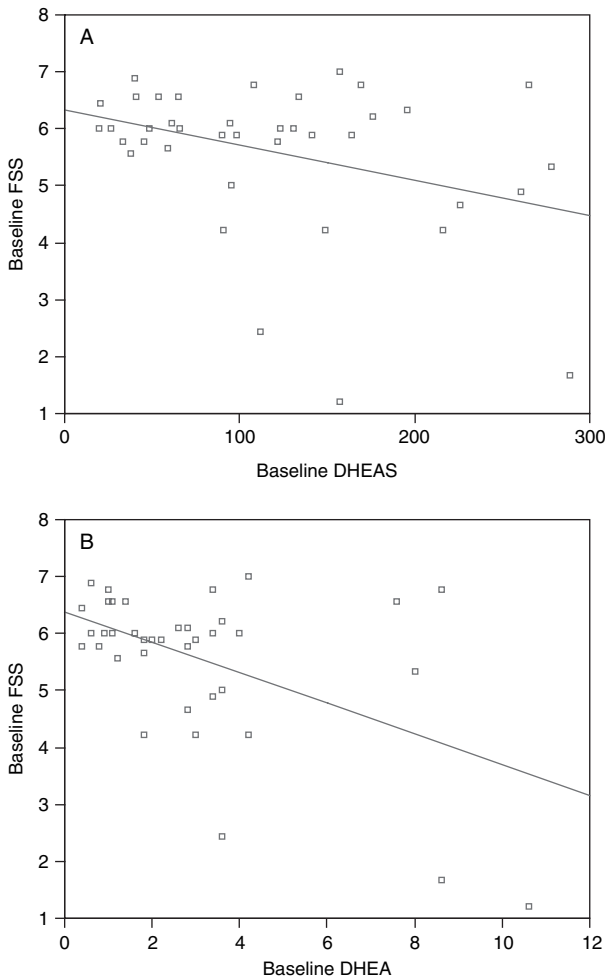
**Figure 1** Comparison of DHEAS (A) and DHEA (B) serum levels at baseline between MS patients with sustained fatigue and patients without fatigue. Boxes represent the 75th and 25th percentiles divided horizontally by the median. Whiskers are drawn to the nearest value not beyond a standard span (1.5 and 3  $\times$  the interquartile range) from the 75th and 25th percentiles; points beyond (outliers and extremes) are drawn individually. The horizontal line represents the median value of the healthy control group.

for DHEAS ( $P=0.07$ ) and at month 6 for DHEA ( $P=0.05$ ).

No significant effect of group for fatigued versus non-fatigued patients was observed in cortisol levels.

### Cross-sectional analysis of entire population

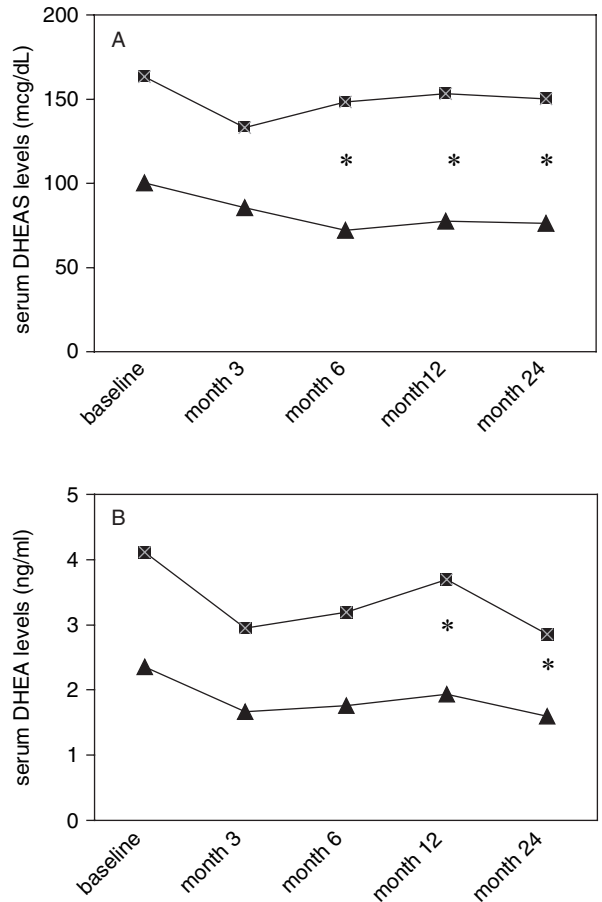
The classification of MS patients into those with sustained fatigue and those without fatigue excluded patients with changing FSS scores over time. Analysis of the whole MS group ( $n=73$ )



**Figure 2** Correlation study between baseline levels of DHEAS (A) and DHEA (B) with baseline score in the FSS.

showed that the percentage of patients with fatigue at months 3, 6, 12 and 24 was 68.5%, 67%, 67.1% and 74% respectively. The cross-sectional comparative analysis of biological markers between patients with fatigue (FSS <5.0) and without fatigue (FSS ≤ 5.0) revealed again that patients with fatigue had lower levels of DHEA and DHEAS than the non-fatigued at every time point. Cortisol did not differ between groups.

Linear association between fatigue scores and serum levels of hormones in the whole MS group showed an inverse relation between DHEA and FSS scores at baseline and month 24 ( $r = -0.31$ ,  $P = 0.009$ ;  $r = -0.33$ ,  $P = 0.009$  respectively) with a trend in month 3 and month 12 ( $r = -0.22$ ,  $P = 0.07$  in both time points). DHEAS was inversely correlated with the fatigue scores at months 12 and 24 ( $r = -0.27$ ,  $P = 0.02$ ;  $r = -0.28$ ,  $P = 0.02$  respectively). Cortisol levels did not correlate at any time point with fatigue scores. There were positive correlations between DHEA and cortisol at month



**Figure 3** Comparison of DHEAS (A) and DHEA (B) serum levels over time between MS patients with sustained fatigue and patients without fatigue. Patients were grouped into fatigued (triangles,  $n = 8$ ) and non-fatigued [squares,  $n = 27$  (DHEA),  $n = 28$  (DHEAS)] as described in methods. The x-axis shows the study time points. The y-axis represents mean serum levels of DHEA and DHEAS. For DHEAS: \* $P = 0.003$  at month 6;  $P = 0.03$  at month 12;  $P = 0.007$  at month 24. For DHEA: \* $P = 0.01$  at month 12;  $P = 0.002$  at month 24. Fifty percent of patients were on IFN $\beta$ .

3 ( $r = 0.34$ ,  $P = 0.004$ ), at month 12 ( $r = 0.3$ ,  $P = 0.01$ ) and month 24 ( $r = 0.26$ ,  $P = 0.04$ ) with no relation with DHEAS.

**Prediction studies**

In order to study the prediction development of fatigue, we performed a logistic regression analysis. We observed that baseline levels of DHEA predicted 28 of the 38 MS patients that developed sustained fatigue or no fatigue over the follow-up period (74%,  $P = 0.038$ ). Additionally, baseline levels of DHEAS predicted 31 of the 38 MS patients that developed sustained or no fatigue over the same follow-up period (80%,  $P = 0.009$ ).

### Correlation between levels of DHEA and DHEAS

A strong positive correlation was observed between levels of DHEA and DHEAS at all study time points (correlation coefficient range: 0.58–0.78,  $P < 0.0005$ ).

### Discussion

The major finding in our study is the presence of low serum levels of DHEA and DHEAS in MS patients with fatigue compared with those without fatigue. Of note, DHEA and DHEAS levels in patients with fatigue remained low over time. In our study, we classified patients based on either the presence of sustained fatigue or absence of fatigue throughout the study period. This classification excluded patients with changing FSS scores at different time points, hence decreasing the number of patients for the analysis. Nevertheless, this probably allowed us to better discriminate between MS patients with fatigue constantly present over time and patients in whom fatigue was clearly absent.

As for cortisol, levels were similar between patients with and without fatigue.

DHEA is a  $C_{19}$  adrenal steroid, basically synthesized in adrenal glands from pregnenolone and then sulphated to its ester DHEAS, which is the predominant form circulating in plasma. DHEAS is later reconverted to the active form DHEA by intracellular sulphatases. Low levels of DHEA and DHEAS have been reported in diseases with a suspected immunological basis in which fatigue is part of the clinical scenario. In patients with CFS, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, levels of DHEA and DHEAS are significantly lower compared with healthy controls [28–30]. It is noteworthy that DHEA replacement has been shown to improve fatigue in patients with Addison's disease, systemic lupus erythematosus and postmenopausal women [16,31,32]. Regarding MS, in 1990 Calabrese and co-workers reported, as a fortuitous finding, how MS patients spontaneously improved their feeling of fatigue after receiving treatment with DHEA. The authors initially intended to study the effects of DHEA on motor and sensory disabilities, but soon found a positive and unexpected effect of DHEA on fatigue [33].

Concerning our results, the first challenging issue arising from these is the lower levels of DHEA and DHEAS found in the subgroup of MS patients with fatigue. We considered three hypotheses. First, adrenal atrophy due to chronic corticosteroid therapy is known to be associated with greater impairment of DHEA and DHEAS levels

[34]. Nevertheless, this could be ruled out as none of the MS patients involved in our study was receiving chronic corticotherapy. A second hypothesis rises from a suspected alteration of the homeostasis between the immune and the endocrine systems, leading to an abnormal activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. The proinflammatory cytokine network has been named as potentially responsible for the HPA axis alteration and an inverse relation has been observed between levels of DHEA and cytokines [35–37], but we did not study this hypothesis. In line with recent studies where hyper-reactivity of the HPA axis has been observed, low levels of DHEA could participate, by means a positive feedback, leading to the hyper-reactivity of the axis argued by Gottschalk and co-workers [38]. A third possibility is related to locations of DHEA synthesis. A proportion of steroids, including DHEA, could be locally produced in glial cells of the CNS [39]. Thus, diseases with CNS damage such as MS could lead to decreased DHEA production. Supporting this theory, several non-conventional MR imaging studies have demonstrated a relationship between fatigue in MS and CNS damage [3,5,6].

Another question derived from our results is the mechanism by which lower levels of DHEA or DHEAS may be associated with fatigue. Apart from a peripheral role of these hormones as steroid precursors, DHEA and DHEAS have also been considered centrally acting neurosteroids with suggested potential roles in cognition, mood and memory in humans [16]. In rodent CNS, DHEA has been demonstrated to increase synaptosomal glutamate release, which is the main excitatory neurotransmitter. An appropriate glutamatergic tonus modulates several CNS functions such as learning and memory, and some of the glutamate receptors implicated in these tasks are sensitive to steroids.

IFN $\beta$  treatment had no effect on levels of DHEA and DHEAS, although cortisol levels show a trend to increase after treatment. In concurrence with our results, Limone *et al.* found an increase in ACTH and cortisol levels in relapsing–remitting MS after receiving treatment with IFN $\beta$ , although these differences did not reach statistical significance [40]. Finally, as opposed to other authors [41], we found no significant effects of IFN $\beta$  on the fatigue status of our patients.

Additionally, we found a highly significant correlation between levels of DHEAS and DHEA. As DHEA assays are more expensive and time-consuming than DHEAS assays, determination of DHEAS levels may be sufficient in future studies to monitor fatigue in MS patients.

One of the limitations of the present study is how fatigue has been measured. Although the FSS

has been shown to have a high degree of internal consistency, validity and sensitivity to changes in clinical condition [17], other scales have been shown to have better properties to explore fatigue [26]. Another point that could be difficult to interpret in the longitudinal analysis is derived from the small number of patients included in the non-fatigue subgroup. A less strict classification would obviously allow an increase in the number of non-fatigued patients, but the homogeneity would be much altered.

To summarize, fatigue is associated with low levels of DHEA and DHEAS in progressive MS patients. There are two clinical implications of our results. On the one hand, serum levels of DHEAS or DHEA may be used as a biological marker of fatigue in MS patients. On the other hand, as long-term daily oral administration of DHEA or 10% DHEA cream are safe [32,42], the replacement of DHEA could be tested as a therapeutic option in patients with MS and fatigue. These findings may not be specific for progressive MS patients, and in order to extend our results to the other forms of MS and to better explore and characterize the whole HPA axis, a new study is in progress.

## Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Spanish Fundación LAIR (no. 40103). The authors thank Isabel M<sup>a</sup> Cárdenas Sedas and Lidia Rodríguez Jiménez for technical assistance with cortisol and DHEAS immunoassays. The authors thank M<sup>a</sup> José Vicente and Rosalía Horno for work with the patients, Josep Graells for language editing of the manuscript and Dr Roland Martin's for suggestions.

## References

1. **Fatigue guidelines development panel of the multiple sclerosis council for clinical practice guidelines.** Fatigue and multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Paralyzed Veterans of America, 1998.
2. **Bakshi R.** Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; **9**: 219–27.
3. **Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapiere Y et al.** The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; **61**: 201–207.
4. **Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P et al.** Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 2001; **13**: 1186–92.
5. **Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W et al.** Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of

- multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 1997; **48**: 1566–71.
6. **Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G et al.** Functional magnetic resonance imaging study correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2002; **15**: 559–67.
7. **Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW.** Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; **17**: 835–41.
8. **Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG.** Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994; **17**: 1162–69.
9. **Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G.** Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol* 2002; **29**: 482–86.
10. **Evangard B, Schacterle RS, Komaroff AL.** Chronic fatigue syndrome: new insights and old ignorance. *J Intern Med* 1999; **246**: 455–69.
11. **Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL.** Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002; **64**: 604–11.
12. **Lovas K, Husebye ES.** Replacement therapy in Addison's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; **4**: 2145–49.
13. **Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA.** Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; **28**: 1403–10.
14. **Barker E, Fujimura SF, Fadem MB, Landay AL, Levy JA.** Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; **18**: S136–41.
15. **Parker AJR, Wessely S, Cleare AJ.** The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; **31**: 1331–45.
16. **Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA et al.** Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4650–56.
17. **Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ.** Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; **57**: 676–81.
18. **Iriarte J, Subirá ML, Castro P.** Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000; **6**: 124–30.
19. **Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P.** Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 2004; **10**: 165–69.
20. **Lublin FD, Reingold SC.** Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; **46**: 907–11.
21. **Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M et al.** Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; **120**: 1085–96.
22. **Montalban X.** Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; **10**: S62–64.
23. **Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD.** The Fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; **46**: 1121–23.
24. **Beck S, Ward C, Mendelson M.** An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 561–71.
25. **Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K et al.** Fatigue in multiple



- sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; **6**: 181–85.
26. **Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X.** Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler* 2005; **11**: 198–202.
  27. **Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR.** Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000; **6**: 131–36.
  28. **Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG.** Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 1999; **54**: 129–37.
  29. **Vogl D, Falk W, Dörner M, Scholmerich J, Straub RH.** Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones. *J Rheumatol* 2003; **30**: 269–75.
  30. **Tengstrand B, Carlstrom K, Fellander-Tsai L, Häfstrom I.** Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J Rheumatol* 2003; **30**: 2338–43.
  31. **Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL.** An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 1305–10.
  32. **Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Candas B.** Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 3498–505.
  33. **Calabrese VP, Isaacs ER, Regelson W.** Dehydroepiandrosterone in multiple sclerosis: positive effects on the fatigue syndrome in a non-randomized study. In: Kalimi M, Regelson W eds. *The biological role of dehydroepiandrosterone (DHEA)*. Walter de Gruyter, 1990: 95–100.
  34. **Cutler GB, Edward Davis S, Johnsonbaugh RE, Lynn Loriaux D.** Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; **49**: 604–609.
  35. **Straub RH, Vogl D, Gross V, Lang B, Scholmerich J, Andus T.** Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 2197–202.
  36. **Duan RS, Link H, Xiao BG.** Dehydroepiandrosterone therapy ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats. *J Clin Immunol* 2003; **23**: 100–106.
  37. **Du C, Guan Q, Khalil MW, Sriram S.** Stimulation of TH2 responses by high doses of dehydroepiandrosterone in KLH-primed splenocytes. *Exp Biol Med* 2001; **22**: 1051–60.
  38. **Gottschalk M, Kumpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F.** Fatigue and regulation of the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; **62**: 277–80.
  39. **Dudas B, Hanin I, Rose M, Wülfert E.** Protection against inflammatory neurodegeneration and glial cell death by 7beta-hydroxy epiandrosterone, a novel neurosteroid. *Neurobiol Dis* 2004; **15**: 262–68.
  40. **Limone P, Ferrero B, Calvelli P, Del Rizzo P, Rota E, Berardi C et al.** Hypothalamic–pituitary–adrenal axis function and cytokine production in multiple sclerosis with or without interferon-beta treatment. *Acta Neurol Scand* 2002; **105**: 372–77.
  41. **Neilley LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL.** Side effect profile of interferon-beta in MS: results of an open label trial. *Neurology* 1996; **46**: 552–54.
  42. **Acacio BD, Stanczyk FZ, Mullin P, Saadat P, Jafarian N, Sokol RZ.** Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 2004; **81**: 595–604.
  43. **Kurtzke JF.** Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; **33**: 1444–52.

# The Basal Ganglia: A Possible Substrate for Fatigue in MS

Nieves Téllez<sup>1</sup>, Julio Alonso<sup>2</sup>, Jordi Ríó<sup>1</sup>, Mar Tintoré<sup>1</sup>,  
Carlos Nos<sup>1</sup>, Xavier Montalban<sup>1</sup>, Alex Rovira<sup>2</sup>

(1) Unitat de Neuroimmunologia Clínica. (2) Unitat de Resonancia Magnètica (IDI), Servei de Radiologia.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Spain

---

## Abstract.

**Background and objective:** Although the origination of fatigue in Multiple Sclerosis (MS) remains uncertain, the use of non-conventional magnetic resonance techniques has increased the current understanding of it. We aimed to study the relationship between fatigue in MS and the presence of focal dysfunction in the basal ganglia and frontal white matter. **Methods:** Forty-one relapsing remitting MS patients with mild disability and 20 healthy controls were included in the study. We assessed fatigue with the Fatigue Severity Scale, the Modified Fatigue Impact Scale and the Visual Analogue Scale. Patients were classified as “fatigued” when they referred a subjective feeling of fatigue and the FSS was  $\geq 5.0$  and/or the MFIS  $> 38$ . Patients with no subjective fatigue were classified as “non-fatigued” when one of the following occurred: FSS score between 4.0-4.9 and MFIS  $< 38$  or FSS  $< 4.0$ . Proton magnetic resonance spectra were obtained from two different regions: the frontal white matter and the lentiformis nucleus. The relationship between fatigue and NAA/Cr, NAA/Cho and Cho/Cr ratios were analysed. **Results:** A significant decrease in NAA/Cr in the lentiformis nucleus region in patients with fatigue was observed. No differences between groups were found in the frontal white matter. **Conclusions:** Although an intrinsic basal ganglia dysfunction does not seem to explain MS related fatigue by itself, a decreased NAA/Cr ratio in the lentiformis nucleus found in fatigued MS patients would point to this regional dysfunction as a possible contributing factor to the development of fatigue in MS.

**Keywords:** MS, Multiple Sclerosis, Fatigue, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy

---

## Introduction

Fatigue in multiple sclerosis (MS) is one of the most frequent and limiting symptoms of the disease (1). In the recent past, a broad set of aspects have been approached as contributing factors. Presently, however, there is no compelling evidence as to the main mechanism underlying the symptom. Mood status and disability have been largely discussed as potential contributing factors in MS fatigue, although results are still contradictory (2-5). The central nervous system (CNS) is continuously being studied to clarify its role in fatigue. Although no relationship has been found between fatigue and data from conventional magnetic resonance (MR) images (6-8), the use of non-conventional techniques has shed some light into the matter. In 1997, Roelcke et al first suggested a disruption of distinct cortico-subcortical circuits based on a PET-study with fatigued relapsing remitting (RR) MS patients, where they found cerebral glucose hypometabolism in the premotor cortex and basal ganglia (9). Support for this dysfunction could also be found in other studies using EEG and functional MR and proton MR spectroscopy (1H-MRS) (10-12).

Nevertheless, whether the underlying factor for fatigue could be a local dysfunction in specific cortical or subcortical structures has not yet been fully elucidated. Thus,

our aim was to investigate whether a local dysfunction in the basal ganglia and frontal white matter could be implicated in the presence of fatigue in MS.

## Patients and methods

**Subjects.** Twenty-one patients with RRMS according to the Poser criteria (13), EDSS score between 0 and 3.0, age between 18 and 55 years, and with a subjective feeling of fatigue lasting for at least 6 weeks, plus age-, disease duration-, and EDSS- matched RRMS patients with no subjective fatigue were included in the study. Patients on relapse or steroid treatment in the past three months or with a history of immunomodulatory drug therapy were not included. Twenty-one age-matched healthy controls (HC) were also included. All subjects included in the study gave written informed consent.

**Clinical assessment.** Neurological assessment and EDSS scoring were performed. To quantify fatigue, the Visual Analogue Scale (VAS), the Fatigue Severity Scale (FSS) (14), and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), with the physical (pMFIS), cognitive (cMFIS), and psychosocial subscales (psMFIS), were used (1). To assess depression, we used the Beck Depression Inventory (BDI) (15). Patients were asked to fill the self-questionnaires always in the same order, while in a private waiting room. All subjects were studied between 4:00 PM and 6:00 PM to minimize the day-time variability in symptoms.

Patients with a subjective feeling of fatigue that lasted for at least 6 weeks were classified as “fatigued” only when the

Corresponding author:

Dr. Nieves Téllez  
Unitat de Neuroimmunologia Clínica  
Edif. Antiga EUI, planta 2  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Pg. Vall d'Hebron 119-129  
08035 Barcelona. Spain  
Phone: +34932746202  
Fax: +34932746084  
e-mail: ntellez@vhebron.net

FSS score was  $\geq 5$  (3,5,9) and/or the MFIS  $\geq 38$  (3). Patients with no subjective fatigue were classified as “non-fatigued” when one of the following occurred: the FSS score was 4.9-4.0 and the MFIS  $< 38$  or the FSS  $< 4.0$ . Patients not fulfilling these criteria were considered doubtful cases and were excluded from the comparative analysis, but stayed on study and were included in correlation studies.

MR study. The MR imaging and <sup>1</sup>H-MRS study were performed at the same session one hour after the clinical assessment by one of the investigators who was blinded as to the patients fatigue status.

MR exams were performed in about 60 minutes on a 1.5 T Magnetom Vision Plus superconductive magnet (Siemens, Erlangen, Germany) with a standard, circularly polarised, transmitter/receiver head coil. Transversal proton density-/T<sub>2</sub>-weighted spin-echo (3000ms/14-85ms/1 = TR/TE/acquisition) and sagittal half Fourier acquisition single shot turbo spin-echo (11.9ms/95ms/1/180 = TR/TE/acquisitions/flip angle) pulse sequences were initially performed to obtain images to position spectra. Images were obtained with interleaved imaging mode, a thickness of 4 mm with a distance between slices of 0.8 mm, a field of view of 250 mm and a matrix of 256 x 256 with a 6/8 rectangular field of view for the transversal images. Proton spectra were acquired with a 90°-180°-180° spin-echo based pulse sequence (16) preceded by three gaussian chemical-shift selective water suppression pulses (17). A total of 1024 data points over a spectral width of 1000 Hz were collected for each spectrum, with a TR of 1600 ms, a TE of 135 ms and 192 acquisitions.

We studied two regions with <sup>1</sup>H-MRS, the frontal white matter and the lentiformis nucleus (compounded by the putamen and the globus pallidus).

Four spectra were registered in MS patients: 2 spectra centered in the right and left frontal white matter and 2 spectra centered in the right and left nucleus lentiformis. Two spectra were registered in HC. Hence, we alternatively analysed either the right or left frontal white matter and either the right or left nucleus lentiformis. Voxel sizes were defined according to the region studied. Thus, a volume of interest (VOI) measuring 2.0x2.0x2.0 cm<sup>3</sup> (sagittal, coronal, transversal) was used for the frontal region and a VOI measuring 1.8x2.4x1.2 cm<sup>3</sup> (sagittal, coronal, transversal) was used for the lentiformis nucleus. (Figure 1). Prior to recording the spectrum, the homogeneity of the magnetic field over the VOI was optimized by shimming on the water signal in two steps; the first was an automatic global shim and the second an automatic localized shim (courtesy of Siemens, Erlangen, Germany) to optimize the three linear gradient coils and Z<sub>2</sub> over the selected voxel. After setting the water signal on resonance, the suppression pulse was automatically adjusted to reduce the water signal.

The <sup>1</sup>H-MRS data analysis was performed on a Silicon Graphics Octane workstation (Silicon Graphics Inc., Mountain View, CA, USA) by means of the MRUI

2

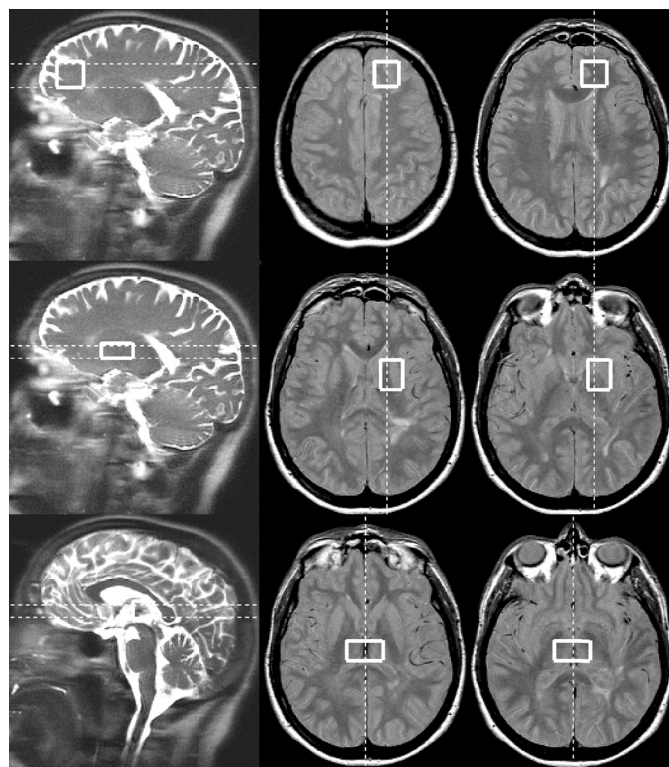


Figure 1. Sagittal and transversal T<sub>2</sub>-weighted images showing the position of the voxel in the frontal, nucleus lentiformis and thalamus regions from which spectra were obtained.

software, a graphic user interface for MRS signal processing (18). The time domain data were analysed with the variable projection method (VARPRO) (19) after removing the residual water signal with the Hankel Lanczos singular value decomposition algorithm (18). VARPRO was implemented assuming that N-acetylaspartate (NAA) at 2.02 ppm, creatine/phosphocreatine (Cr) at 3.02 ppm, and choline-containing compounds (Cho) at 3.2 ppm metabolite resonances had equivalent line widths, as the overall line width is predominantly determined by shimming. Results for each spectrum are expressed in terms of metabolite ratio. Chemical shift for each resonance is referenced to the protons of the methyl group of the creatine signal at 3.02 ppm. Those spectra with poor field magnetic homogeneity or water suppression in the VOI were later excluded from the analysis.

The average values of the two spectra, right and left, recorded in the frontal and basal ganglia were used in the statistical analysis. In the event of one side spectra, right or left, being excluded we used the metabolite ratio values of the side included for analysis. The volume of lesion inside the voxel was assessed with the standard NUMARIS software. Lesion area visualised as an hyperintense region in T<sub>2</sub>-weighted images was measured by outlining them manually and lesion volume was obtained by adding the areas from the different slices where the lesion was visible and multiplying the value by the thickness.

*Statistics:* The statistical analysis was performed with the SPSS 11.5 package (SPSS Inc, Chicago, IL) for MS-Windows. Variables were tested in a Kolmogorov Smirnov test. All variables but the EDSS and the psMFIS

Télez N. et al – MS related fatigue and MR spectroscopy

**Table 1.** Demographic and clinical baseline data

	<b>F Patients (n 17)</b>	<b>NF patients (n 13)</b>	<b>P</b>
<b>Age in years (mean, SD)</b>	38.5 (7.6)	37.8 (9.8)	0.7
<b>Sex (% Women)</b>	76.4	78.1	0.3
<b>Disease duration in years (mean, SD)</b>	9.3 (7.3)	7.0 (6.2)	0.1
<b>EDSS (median, range)</b>	2.5 (1.0-3.0)	1.5 (0-3.0)	0.01

**F patients:** fatigued patients, **NF patients:** Non-fatigued patients. **EDSS:** Expanded Disability Status Scale. **HC:** Healthy controls

subscale followed a normal distribution. Demographic data and scales scores were compared between groups using a t-test study, except for the EDSS and the psMFIS for which we used a Mann-Whitney U test. Comparison of metabolites ratios between groups (MS patients with fatigue, MS patients without fatigue and HC) was done by an analysis of variance. We previously analysed the homogeneity of variances using the levene test, and a post hoc analysis with Scheffé correction was later applied. In order to eliminate the potential confusing factor of some variables we performed a covariance analysis controlling simultaneously for the effects of lesion volume inside the voxel, BDI and EDSS.

Correlation studies were done using a Pearson correlation test, except for the EDSS for which we determined Spearman rank coefficients. Level of significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

**Clinical data.** Forty-one patients were included. Twenty-one referred subjective fatigue, but only 17 fulfilled the criteria we determined for "fatigue". Of the 20 that referred no subjective fatigue, 13 fulfilled the "non-fatigue" criteria. Eleven patients were finally classified as doubtful cases. Table 1 summarizes baseline clinical and demographic data. Twenty-one HC were analysed. One was finally

excluded because of the presence of asymptomatic white matter lesions in the MR imaging.

Fatigued patients showed significantly higher scores in all fatigue and depression scales. In fatigue scales, HC subjects showed significantly lower scores than MS patients. Results are summarized in Table 2.

**MR data.** As mentioned above, some spectra were excluded from analysis because of poor field magnetic homogeneity in the VOI. We finally included 17 frontal white matter and 16 lentiformis nucleus cases in fatigued patients and 12 frontal white matter and 12 lentiformis cases non-fatigued. As for the HC group, we included 19 frontal white matter and 16 lentiformis cases.

We quantified the lesion volume inside the voxel in all regions and found no significant differences between fatigued and non-fatigued patients (data shown in Table 3).

Patients with fatigue had lower mean NAA/Cr ratio values. Compared with the non-fatigued group, we found a 4.5% decrease in frontal white matter ( $p = 0.2$ ) and 8.1% decrease in the lentiformis nucleus region ( $p = 0.006$ ).

Although differences in the voxel lesion volume did not reach significance, volume was higher in patients with fatigue. Furthermore, EDSS and BDI were also higher in the fatigued group. The covariance analysis of NAA/Cr ratio controlling simultaneously for the effects of

**Table 2.** Mean scores fatigue and depression scales. Comparison between MS and HC subjects

<b>Scales</b>	<b>F patients (n 17)</b>	<b>NF patients (n 13)</b>	<b>P</b>	<b>MS patients (n 41)</b>	<b>HC (n 20)</b>	<b>P</b>
<b>FSS</b>	5.9 (0.7)	3.6 (1.15)	<0.0001	4.8 (1.5)	3.2 (1.2)	<0.00017
<b>MFIS</b>	48.0 (20.6)	18.7 (12.4)	<0.0001	35.2 (22.9)	18.3 (11.9)	<0.0001
<b>psMFIS</b>	24.1 (8.2)	8.6 (6.2)	<0.0001	16.9 (10.6)	7.1 (5.4)	<0.0001
<b>cMFIS</b>	19.2 (12.7)	8.5 (6.6)	0.008	15.1 (11.7)	9.6 (7.4)	0.07
<b>psMFIS</b>	4.0 (0-8)	1.0 (0-7)	0.002	2.0 (0-8)	1.0 (0-6)	0.06
<b>VAS</b>	6.0 (1.7)	2.3 (1.7)	<0.0001	4.2 (2.3)	2.8 (1.7)	0.02
<b>BDI</b>	12.2 (8.9)	5.6 (6.4)	0.02	9.8 (9.1)	5.2 (3.4)	0.008

**F patients:** fatigued patients, **NF patients:** Non-fatigued patients. **FSS:** Fatigue Severity Scale, **MFIS:** Modified Fatigue Impact Scale, **psMFIS:** physical MFIS subscale, **cMFIS:** cognitive MFIS subscale, **psMFIS:** psychosocial MFIS subscale, **BDI:** Beck Depression Inventory. **VAS:** Visual Analogue Scale  
Standard deviation are in parentheses



Table 3. Regional volume lesion and metabolite ratios. Comparison between patients and HC

	F patients	NF patients	HC
<b>Frontal white matter (n)</b>	17	12	19
Mean lesion volume (cc)	0.12 ( $\pm$ 0.18)	0.09 ( $\pm$ 0.020)	-
NAA/Cr	1.67 ( $\pm$ 0.17)	1.73 ( $\pm$ 0.12)	1.77 ( $\pm$ 0.19)
NAA/Cho	1.48 ( $\pm$ 0.24)	1.53 ( $\pm$ 0.17)	1.45 ( $\pm$ 0.24)
Cho/Cr	1.14 ( $\pm$ 0.17)	1.14 ( $\pm$ 0.12)	1.15 ( $\pm$ 0.33)
<b>Nucleus lentiformis (n)</b>	16	12	16
Mean lesion volume (cc)	0.03 ( $\pm$ 0.05)	0.01 ( $\pm$ 0.04)	-
NAA/Cr (*)	1.36 ( $\pm$ 0.09)	1.48 ( $\pm$ 0.10)	1.47 ( $\pm$ 0.13)
NAA/Cho	1.86 ( $\pm$ 0.30)	1.92 ( $\pm$ 0.50)	1.88 ( $\pm$ 0.40)
Cho/Cr	0.81 ( $\pm$ 0.13)	0.76 ( $\pm$ 0.14)	0.81 ( $\pm$ 0.20)

F patients: fatigued patients, NF patients: Non-fatigued patients, HC: Healthy control

(\*) Anova test with Scheffé correction showed differences between F patients and NF patients ( $p = 0.04$ ), and between F patients and HC ( $p = 0.04$ ). The rest of parameters showed no significant differences

lesion volume inside the voxel, BDI and EDSS, showed differences between groups in lentiformis nucleus NAA/Cr remained significant ( $p = 0.015$ ).

Correlation studies between NAA/Cr ratio in the lentiformis nucleus region and fatigue scales showed the best inverse correlation score in the VAS ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.004$ ). We also found correlations with the physical MFIS subscale ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.04$ ), and a trend with the FSS ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.07$ ).

In the frontal white matter we found no association between fatigue and metabolite ratios or between metabolite and disability or disease evolution time (data not shown).

NAA/Cho and Cho/Cr ratios did not show association with fatigue scales or other clinical variables.

Comparisons between spectroscopic data from HC subjects and patients were also performed. In the control group compared with fatigued patients, NAA/Cr values were 5.6% higher in the frontal white matter and 7.4% higher in the lentiformis nucleus region. Differences between fatigued patients and HC reached statistical significance in the lentiformis nucleus ( $p = 0.04$ ). There was no statistical significance between the HC and the non-fatigued MS groups.

## Discussion

Our major observation on the present study was the reduction in the NAA/Cr ratio in the lentiformis nucleus region of RRMS patients with fatigue.

The cortico-subcortical circuit damage and the widespread axonal dysfunction have consistently been suggested as a

CNS substrate for the cause of fatigue in MS (9-12). More recently, however, the authors of a magnetization transfer and diffusion tensor study failed to demonstrate a role of grey matter pathology as a cause for fatigue (20).

Undertaking the interpretation of our findings is complex, as a decrease in the NAA/Cr ratio can equally be the result of a NAA decrease or Cr increase. We focused mainly on the NAA/Cr ratio decrease, because on the one hand we found no changes in the Cho/Cr ratio and, on the other, the Cr concentration in the brain tends to be relatively resistant to change except in cases of destructive lesions (21-23). Furthermore, data in the literature regarding the Cr concentrations in normal appearing regions or volumes containing lesions have yielded contradictory results with increases, decreases, or no changes with respect to controls (24-26). It might be suggested that the main reason for a decrease in the NAA/Cr ratio in the lentiformis nucleus could be a focal basal ganglia dysfunction, contributing toward the presence of fatigue. Notwithstanding this, we might take into consideration some altered neighbouring structures, such as the internal capsula, which would be taking part in the process.

Several works encouraged us to argue for the basal ganglia seeming to be directly factoring in on the feeling of fatigue. Fatigue can temporarily represent the most disabling symptom in Parkinson's disease (27). Furthermore, various studies have interestingly demonstrated the appearance of fatigue after surgery or other interventionist procedures to treat Parkinson's disease. Whether the development of fatigue after these procedures is directly related to the destruction of these specific areas has not been fully proven, but posteroventral pallidotomy has been associated with the development of fatigue (28,29). Recently, Hua and coworkers analysed the side effects of radiophrequency pallidotomy in 1,116 patients. Interestingly, they found fatigue to be the most frequent side effect, 18% after unilateral radiophrequency pallidotomy and 35% after bilateral pallidotomy (30).

We also found fatigue was related with the EDSS, even if only mildly. Reports in the literature show controversial results as to the association between fatigue and disability (2,5). In order to avoid this confounding factor, we initially selected non- to mildly disabled patients. Regardless of this, differences in EDSS between the finally included as fatigued and non-fatigued patients did occur. The spectroscopic VOI was centered in the lentiformis nucleus region including the internal capsula, with its corticospinal tracts from the different cortical areas. The existence of a diffuse axonal dysfunction and wallerian degeneration could be considered to factor in, at least partially, on the NAA/Cr ratio decrease at this level.

Another finding of our study was the lack of significant differences in metabolites in the frontal white matter between RRMS patients and HC. The NAA/Cr ratio has been pointed to as a surrogate marker of neuronal dysfunction or axonal loss in MS and several authors have

demonstrated significant decreases in the normal appearing white and gray matters in moderate-to-severely disabling RRMS compared to HC (31,32). Nevertheless, the lack of differences between RRMS and HC in normal appearing gray matter metabolites has also been addressed elsewhere (33). Additionally, it has also been shown that the whole brain NAA in young adult patients with RRMS did not significantly differ from that of HC, regardless of the time of disease evolution (34). Although our patients did not have benign MS, they all were non- to mildly disabled in spite of time of disease evolution. Furthermore, they had had no relapses at least in the three months previous to study inclusion and had never been treated with disease modifying agents, pointing to a more benign disease course. The lack of significant differences in frontal white matter metabolites between the RRMS and the HC groups is in agreement with the relative preservation of NAA argued by Davie et al, where the authors found no differences in normal appearing white matter NAA nor in chronic high signal lesion NAA between a subgroup of patients benign MS and the HC group (26).

The present study aimed to highlight how a dysfunction of specific CNS regions in some patients could partly contribute to the presence of fatigue. Mild differences are seen between groups, despite the small number of patients in the final analysis. Further studies with larger cohorts are warranted in order to draw more definite conclusions. Nonetheless, assuming the multifactorial origin of fatigue, our results would support the hypothesis that a specific dysfunction or involvement of the basal ganglia or surrounding areas could be factoring in on the presence of related fatigue in patients with MS.

### Acknowledgements

The authors thank the dedicated assistance of S. Gelabert, M.D. Blasco and J.F. Corral during the project, Ma Jose Vicente and Rosalia Horno for their work and attention given to the patients and Mr. Joseph Graells for language editing of the manuscript.

We also thank the Fundació d'Esclerosi Múltiple (FEM) and the REDCIEN (03/06)

We specially thank the collaboration of our patients and healthy control volunteers.

The MRUI software package was kindly provided by the participants of the EU Network programmes: Human Capital and Mobility, CHRX-CT94-0432 and Training and Mobility of Researchers, ERB-FMRX-CT970160.

### References

1. Fatigue guidelines development panel of the multiple sclerosis council for clinical practice guidelines. Fatigue and multiple sclerosis. Evidence-Based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington (1998) DC: Paralyzed Veterans of America
2. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6:181-185
3. Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523-526
4. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131-136
5. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS?. *Mult Scler* 2005;11:198-202
6. Mainero C, Faroni J, Gasperini C, et al. Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:454-8
7. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross sectional correlations with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999;53:1151-1153
8. Van der Werf SP, Jongen PJH, Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 1998;160:164-170
9. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 1997;48:1566-1571
10. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, et al. Functional magnetic resonance imaging study correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2002;15:559-567
11. Leocani L, Colombo B, Magnani G, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 2001;13:1186-1192
12. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:201-207
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231
14. Krupp LB, La Rocca 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
15. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961;4:561-571

16. Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann NY Acad Sci* 1987;508:333-348
17. Haase A, Frahm J, Hänicke W, Matthaei D. 1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol* 1985;30:341-344
18. Van den Boogaart, Vanhamme L. MRUI Manual v. 96.3. A user's guide to the Magnetic Resonance User Interface Software Package. Delft Technische Universiteit
19. Van der Veen JWC, de Beer R, Luyten PR, van Ormondt D. Accurate quantification of in vivo 31-P NMR signals using the variable projection method and prior knowledge. *Magn Reson Med* 1988;6:92-9833.
20. Codella M, Rocca MA, Colombo B, Martinelli-Boneschi F, Comi G, Filippi M. Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol Sci* 2002;194:71-74
21. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann. Neurol* 1995;38:901-909
22. Cucurella MG, Rovira A, Grivé E, Tintore M, Montalban X, Alonso J. Serial proton spectroscopy, magnetization transfer ratio and T2 relaxation in pseudotumoral demyelinating lesions. *NMR Biomed* 2002;15:284-292
23. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003;13:582-591
24. Husted CA, Goodin DS, Hugg JW, et al. Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter detected by in vivo 31P and 1H spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1994;36:157-165
25. Davies SEC, Newcombe J, Williams SR, McDonald WI, Clark JB. High resolution proton NMR spectroscopy of multiple sclerosis lesions. *J Neurochem* 1995;64:742-748
26. Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH. 1H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:736-742
27. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2016-2018
28. Ghika J, Ghika-Schmid F, Fankhauser H, et al. Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of parkinson's disease: neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999;91:313-321
29. Hariz MI, De Salles AA. The side effects and complications of posteroventral pallidotomy. *Acta Neurochir* 1997;68:42-48
30. Hua Z, Guodong G, Qinchuan L, Yaqun Z, Qinfen W, Xuelian W. Analysis of complications of radiophrequency pallidotomy. *Neurosurgery* 2003;52:89-99
31. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 2003;121:103-113
32. Wylezinska M, Ciffeli A, Jezzard P, Palace J, Alecci M, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003;60:1949-1954
33. Adalsteinsson E, Langer-Gould A, Homer RJ, et al. Gray matter N-Acetyl aspartate deficits in secondary progressive but not in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1941-1945
34. Gonen O, Catalaa I, Babb JS, et al. Total brain N-acetylaspartate. A new measure of disease load in MS. *Neurology* 2000;54:15-19

## **IV. Metodología**

## **1. METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EL PRIMER Y SEGUNDO TRABAJO**

### **1.1. Diseño**

Ambos trabajos son prospectivos, transversal el primero y longitudinal el segundo.

La metodología es comparable en ambos.

### **1.2. Identificación de los pacientes**

Para llevar a cabo el primer estudio, en el año 2001, y durante un periodo de 8 meses, entregamos cuestionarios de fatiga y depresión a los pacientes a medida que llegaban a nuestra Unidad. Los cuestionarios se rellenaban antes de la visita médica y después se devolvían al neurólogo. Para el segundo trabajo repetimos el proceso un año después.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión/exclusión:

#### **1.2.1. Criterios de inclusión**

1. Pacientes diagnosticados de EM según de criterios de Poser (Poser y cols.,1983), o afectos de un primer brote sugestivo de enfermedad desmielinizante (CIS, del inglés *clinically isolated syndrome*)
2. Obtención del consentimiento informado
3. Autonomía para rellenar los cuestionarios
4. Edad superior a 18 años

### **1.2.2. Criterios de exclusión**

1. Presencia de brote en el momento de la visita
2. Estar recibiendo tratamiento con corticoides en el momento del estudio
3. Padecimiento de otra enfermedad neurológica o psiquiátrica importante

### **1.3. Identificación del los voluntarios sanos**

Como parte del primer estudio, y durante el mismo periodo de tiempo, entregamos los cuestionarios de fatiga y depresión a voluntarios sanos, mayores de edad, que acudían en calidad de acompañante de los pacientes y que aceptaban participar.

### **1.4. Cuantificación de la fatiga y la depresión**

Se administraron las siguientes escalas:

1. Escala de gravedad de fatiga o *Fatigue Severity Scale* (FSS)
2. Escala modificada del impacto de fatiga o *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS)
3. Escala de depresión de Beck o *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck y cols., 1961).

### **1.5. Procedimientos durante la valoración neurológica**

1. Recogida de los cuestionarios rellenos
2. Interrogatorio sobre brotes y tratamiento desde la última visita
3. Exploración física, cuantificación del EDSS y sistemas funcionales (Kurtzke, 1983)

4. Recogida de los siguientes datos: Edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, número de brotes en el último año (este último para el segundo estudio)

### **1.6. Definición de fatiga y depresión**

**Fatiga:** puntuación en la escala FSS mayor o igual a 5.0.

**Ausencia de fatiga:** puntuación en la escala FSS menor o igual a 4.0 (Roelcke y cols., 1997; Bakshi y cols 2000)

Los pacientes con puntuaciones entre 4,1 y 4,9 se consideraron casos dudosos y se excluyeron del análisis comparativo.

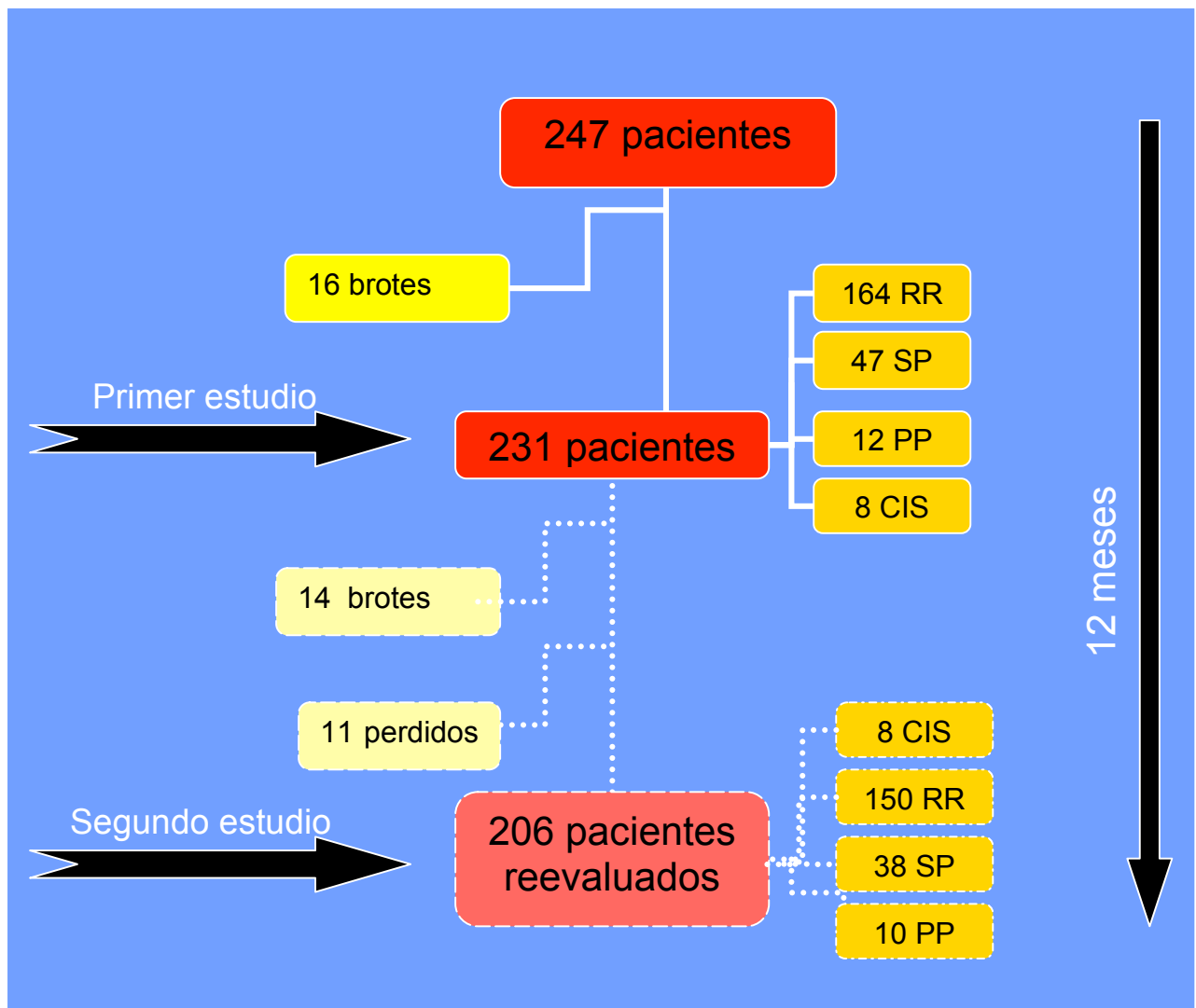
**Depresión:** puntuación en la escala BDI superior a 13

**Depresión mayor:** puntuación en la escala de BDI superior a 30 (Beck y Ward, 1961)

### **1.7. Muestra de individuos seleccionados**

Durante el periodo de reclutamiento 247 pacientes aceptaron participar en el estudio. De éstos, 16 fueron posteriormente excluidos por presentar un brote en el momento de la visita. Al final, 231 pacientes fueron incluidos en el primer estudio. De forma paralela estudiamos un grupo de 123 voluntarios sanos.

Para el segundo trabajo, un año más tarde repetimos el mismo procedimiento. Coincidiendo con el momento de la visita entregamos nuevamente los cuestionarios. De los 231 pacientes iniciales pudimos reevaluar a un total de 220 (95,2%). Los 11 restantes se consideraron pérdidas de seguimiento. Catorce de los 220 se excluyeron por presentar sintomatología sugestiva de brote durante la visita, por lo que 206 (88,3%) pacientes fueron finalmente incluidos en la revaloración del año (figura 5).



**Figura 5.** RR: forma de EM remitente recurrente; SP: secundariamente progresiva, PP: primariamente progresiva, CIS: síndrome clínico aislado.



## **2. METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EL TERCER TRABAJO**

### **2.1. Diseño**

Análisis retrospectivo de un estudio longitudinal de 24 meses de duración, con seguimiento trimestral.

### **2.2. Identificación de los pacientes**

Para este trabajo se utilizó el grupo de pacientes con EM primariamente progresiva (Lublin y Reingold, 1996) y transicional progresiva (Thompson y cols., 1997) que había participado en el ensayo clínico fase II, doble ciego y controlado con placebo, que se llevó a cabo en nuestra Unidad, con la intención de analizar la seguridad y eficacia del interferón  $\beta$  1-b (IFN  $\beta$ ) en estas formas de la enfermedad (Montalban, 2004).

### **2.3. Criterios de inclusión**

1. Diagnóstico de EM primariamente progresiva o transicional progresiva.
2. Edad superior o igual a 18 años
3. EDSS entre 3,0 y 6,0
4. Obtención del consentimiento informado

### **2.4. Criterios de exclusión**

1. Haber recibido tratamiento inmunomodulador previamente
2. Haber recibido tratamiento con corticoides durante los 2 meses previos
3. Cualquier otra enfermedad concomitante relevante

## **2.5. Cuantificación de la fatiga y la depresión**

1. Escala de gravedad de fatiga (FSS) (Krupp y cols., 1988)
2. Escala de depresión de Beck (BDI) (Beck y Ward, 1961)

## **2.6. Procedimientos durante la valoración neurológica**

Los procedimientos se ajustaron a los especificados en el protocolo del ensayo clínico en el que participaban. Las valoraciones fueron trimestrales durante un periodo de 27 meses.

1. Visita de selección. Revisión de criterios de inclusión y exclusión y firma de consentimiento informado.
2. Visita basal de randomización del paciente a los diferentes brazos de tratamiento: IFN- $\beta$  1-b *versus* placebo.

Además en todas las visitas se practicó:

1. Revisión de la correcta administración del fármaco
2. Cumplimentación de los cuestionarios de fatiga y depresión
3. Anamnesis sobre síntomas nuevos y tratamientos
4. Exploración física con cuantificación del EDSS
5. Recogida de datos: Sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad (sólo en la visita basal)
6. Extracción sanguínea en ayunas, mediante punción antecubital, dentro del margen horario de 10:00-13:00 h

## **2.7. Definición de fatiga en un estudio longitudinal**

En los estudios transversales las definiciones de fatiga vienen dadas por el punto de corte de las escalas en el momento del estudio, y en la literatura no existe precedente para clasificar la fatiga de forma longitudinal.

En nuestro trabajo teníamos una misma muestra de pacientes analizada en 5 tiempos diferentes. Utilizamos de nuevo el punto de corte de 5,0 de la escala FSS para definir ausencia o presencia de fatiga (Roelcke y cols., 1997; Bakshi y cols 2000). Consideramos que la mejor manera para diferenciar a los pacientes con fatiga mantenida durante los dos años, de aquellos con constante ausencia de fatiga fue el mantener una puntuación por encima o por debajo de 5,0 en todos los tiempos del estudio. Así:

**Fatiga mantenida:** cuando la puntuación en la escala FSS fue superior o igual a 5,0 en todos los tiempos.

**Ausencia de fatiga de forma mantenida:** cuando la puntuación en la escala FSS fue inferior 5,0 en todos los tiempos

Treinta y cinco pacientes en los que las puntuaciones fluctuaron por encima y debajo de 5,0 en los diferentes tiempos analizados se consideraron casos dudosos y se eliminaron del análisis comparativo.

## **2.8. Parámetros endocrinológicos analizados**

Para nuestro trabajo determinamos la concentración sérica de: DHEA, DHEA-sulfato y cortisol.

El análisis de la DHEA se realizó mediante RIA (del inglés *radioimmunoassay*) (Immunotech, Beckman Coulter Company, Marseille, France).

La DHEAs y el cortisol se analizaron mediante quimioluminiscencia (IMMULITE 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA para la DHEAs y ADVIA Centaur System, Bayer Diagnostics, Fernwald, Germany en el caso del cortisol)

La información más detallada se encuentra en el apartado de *métodos* del tercer trabajo

## **2.9. Tiempos analizados**

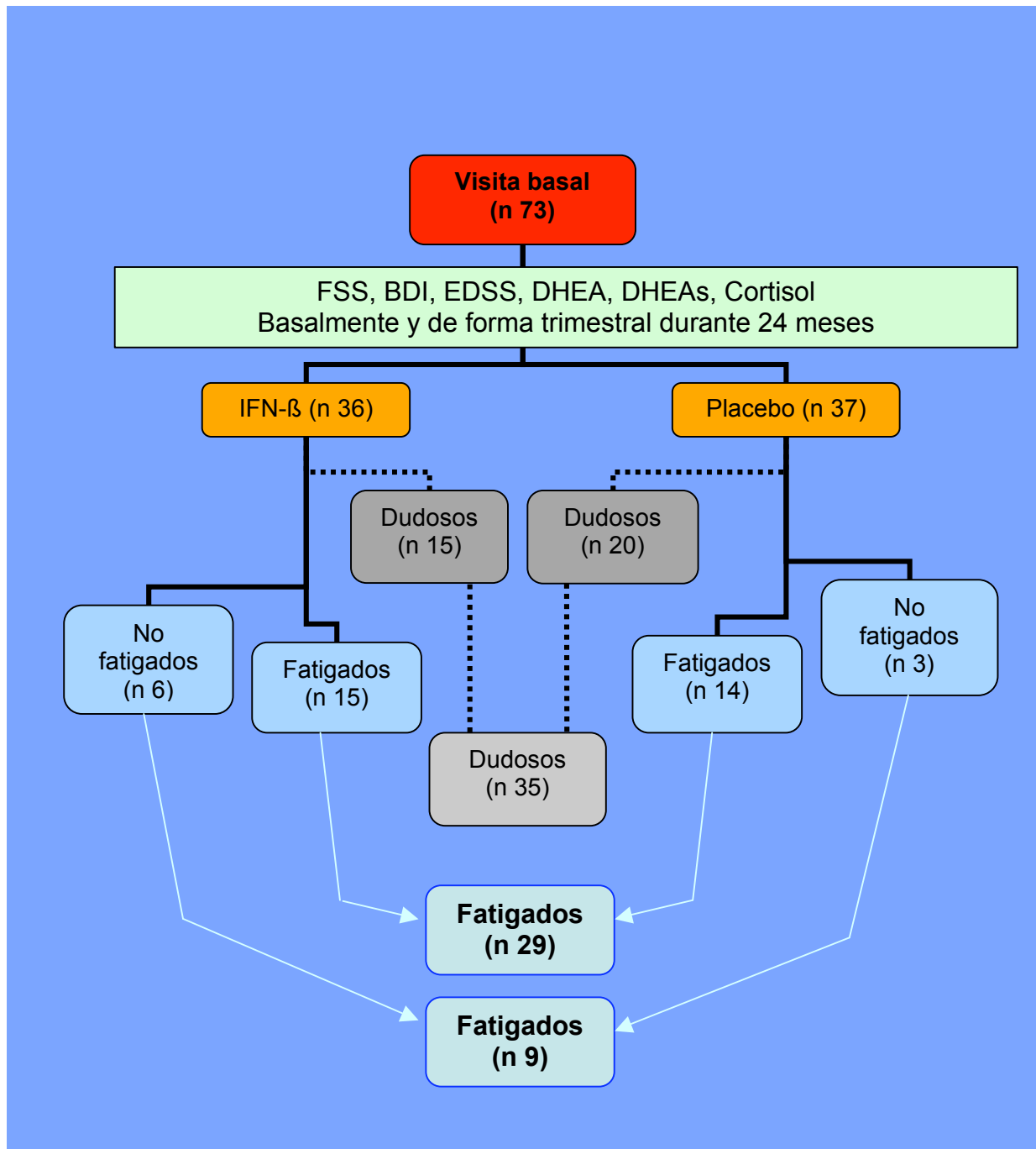
Para este trabajo analizamos las variables clínicas y biológicas obtenidas en los tiempos: basal, 3, 6, 12 y 24 meses.

## **2.10. Muestra de pacientes seleccionados y procedimiento**

Se incluyó un total de 73 pacientes con EM progresiva.

En la visita de randomización se asignó de forma ciega el tratamiento con IFN- $\beta$  a 36 pacientes y placebo a 37.

Del total, 29 pacientes se ajustaron a nuestra definición de “fatiga mantenida”, y 9 pacientes cumplían criterios de “ausencia mantenida de fatiga”. Los 35 restantes pertenecieron al grupo de casos dudosos (figura 6).



**Figura 6.** FSS: escala de gravedad de fatiga; BDI: escala de depresión de Beck; EDSS: escala de estado de discapacidad; DHEA: dihidroepiandrosterona; DHEAs: dihidroepiandrosterona sulfato.

### **3. METODOLOGÍA UTILIZADA PARA EL CUARTO TRABAJO**

#### **3.1. Diseño**

Estudio prospectivo y transversal de pacientes y voluntarios sanos (CS)

#### **3.2. Identificación de los pacientes**

Se seleccionó de forma prospectiva a un grupo homogéneo de pacientes, que se ajustaban a los siguientes criterios:

#### **3.3. Criterios de inclusión**

1. Pacientes diagnosticados de EM según de criterios de Poser (Poser y cols.,1983)
2. Forma de EM remitente-recurrente según Lublin y Reingold (Lublin y Reingold, 1996)
3. Edad entre 18 y 55 años
4. EDSS inferior o igual a 3,0
5. Obtención del consentimiento informado

#### **3.4. Criterios de exclusión**

1. Brote o tratamiento con corticoides en los últimos tres meses
2. Haber recibido tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor previamente
3. Presencia de otra enfermedad neurológica o psiquiátrica concomitante
4. Gestación o cualquier contraindicación para la realización de una resonancia magnética
5. Padecer una depresión mayor, según la puntuación en escala de depresión.

### **3.5. Identificación de voluntarios sanos**

De la misma manera que en el grupo de pacientes, se invitó a los acompañantes a participar en el estudio.

### **3.6. Criterios de inclusión del grupo de voluntarios sanos**

1. Edad entre 18 y 55 años
2. Ausencia de enfermedades relevantes
3. Obtención del consentimiento informado

### **3.7. Criterios de exclusión del grupo de voluntarios sanos**

1. Estar recibiendo tratamiento con corticoides orales o tópicos
2. Gestación o cualquier contraindicación para la realización de una resonancia magnética
3. Resonancia magnética anormal

### **3.8. Cuantificación de la fatiga y la depresión**

Se utilizaron las siguientes escalas:

1. Escala de gravedad de fatiga (FSS) (Krupp y cols., 1988)
2. Escala modificada del impacto de fatiga (MFIS) (*Fatigue guidelines*, 1998)
3. Escala análogica visual (VAS)
4. Escala de depresión de Beck (BDI) (Beck y ward, 1961)

### **3.9. Procedimientos durante la valoración neurológica**

Todas las visitas se llevaron a cabo en el margen horario comprendido entre las 16:00 y las 17:00 para minimizar las variaciones horarias de la fatiga entre individuos.

1. Cumplimentación de los cuestionarios de fatiga y depresión
2. Interrogatorio sobre brotes y tratamiento desde la última visita (sólo en el grupo de pacientes)
3. Exploración física y cuantificación del EDSS y sistemas funcionales (sólo en el grupo de pacientes)
4. Información sobre la presencia o ausencia de sensación subjetiva de fatiga
5. Se recogió información sobre: edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad.

### **3.10. Definición de fatiga y depresión**

#### **Fatiga:**

1. sensación subjetiva de fatiga durante las últimas 6 semanas y
2. puntuación en la escala FSS superior o igual a 5,0, (Roelcke y cols., 1997; Bakshi y cols 2000) ó
3. puntuación en la escala de MFIS superior o igual a 38 (Flachenecker y cols., 2002)

#### **No fatiga:**

1. ausencia de sensación subjetiva de fatiga y



2. puntuación en la escala FSS entre 4,1-4,9 y puntuación en la MFIS inferior a 38, ó
3. puntuación en la escala FSS inferior a 4,0 (Roelcke y cols., 1997; Bakshi y cols 2000)

**Depresión:** puntuación en la escala BDI superior a 13 (Beck y ward, 1961)

**Depresión mayor:** puntuación en la escala de BDI superior a 30 (Beck y ward, 1961)

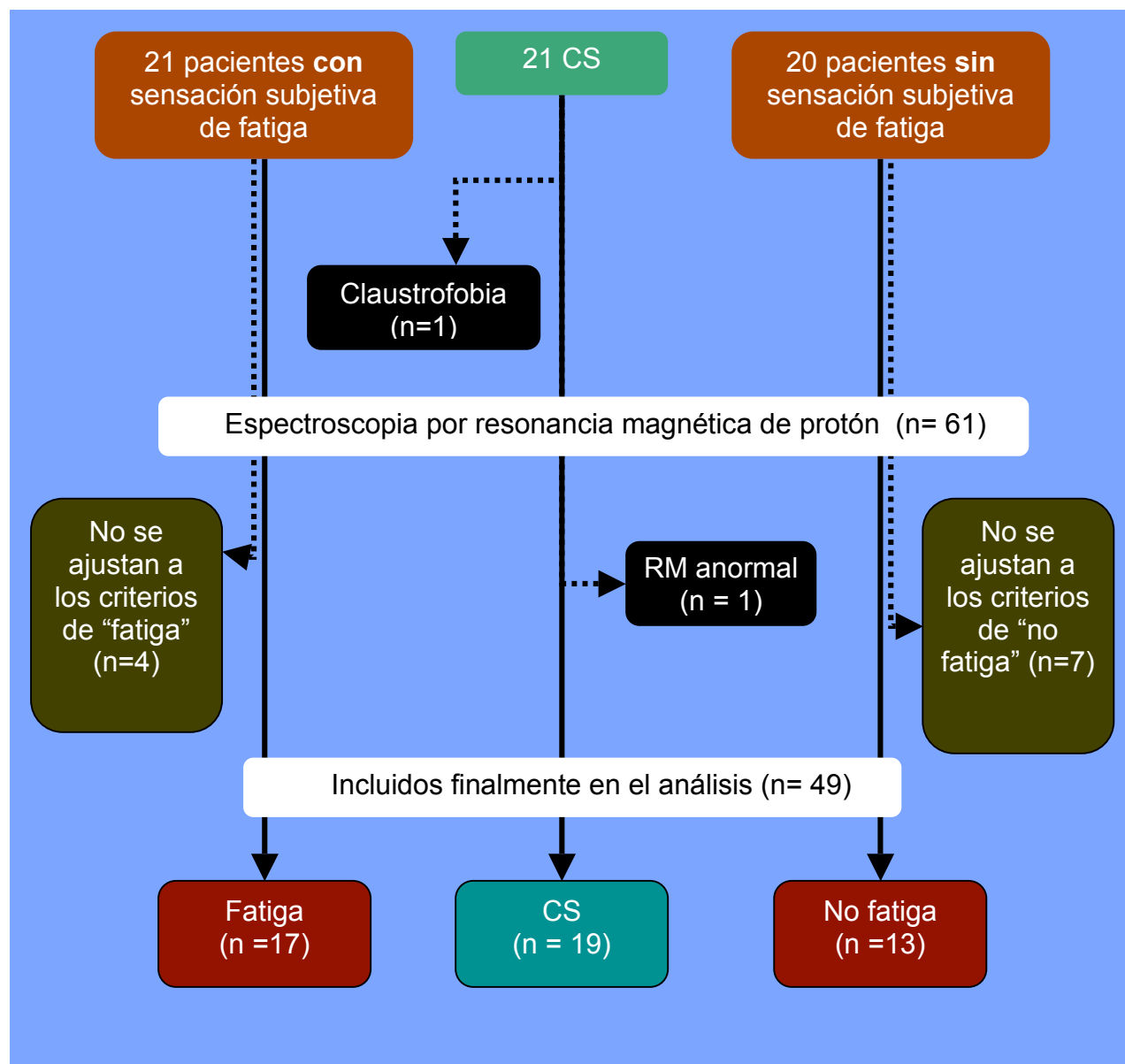
### **3.11. Muestra de pacientes y voluntarios sanos seleccionados**

Durante el año 2002 identificamos 41 pacientes. Veintiuno refería sensación subjetiva de fatiga y los 20 restantes no. Ambos grupos de pacientes fueron seleccionados apareándolos por edad, EDSS y tiempo de evolución de la enfermedad. De forma paralela seleccionamos 21 voluntarios sanos, apareados por edad al grupo de pacientes.

Todos los individuos, tras la valoración clínica, completaron el estudio de espectroscopia por resonancia magnética de protón, a excepción de un voluntario sano que tuvo que abandonar la exploración por claustrofobia.

En el grupo de pacientes, de los 21 con fatiga subjetiva, sólo 17 se ajustaron a nuestros criterios de "fatiga" para el estudio. Entre los que referían ausencia de fatiga subjetiva, sólo 13 se ajustaron a nuestra definición de "no fatiga". Los pacientes que no cumplían los criterios en cada grupo no se incluyeron en el análisis comparativo.

En el grupo de voluntarios sanos, un individuo tuvo que ser excluido del análisis por presentar alteraciones en la RM (figura7).



**Figura 7:** CS: controles sanos; RM: resonancia magnética

### 3.12. Protocolo de espectroscopia por resonancia magnética de protón

Tras la finalización de la valoración clínica, todos los individuos fueron conducidos al Servicio de Radiología de nuestro hospital, IDI (de Institut de Diagnòstic per la Imatge).

En todos los casos, el estudio de espectroscopia se inició dentro de las 2 horas siguientes a la cumplimentación de los cuestionarios de fatiga y de la valoración clínica.

Para este trabajo se utilizó un aparato de 1,5 tesla, Magnetom Vision Plus (Siemens, Erlangen, Germany). Para posicionar el espectro en las regiones de interés, se practicó una secuencia spin-echo de densidad protónica/T2 transversal (3000ms/14-85ms/1 = TR/TE/acquisición) y sagital (11.9ms/95ms/1/180=TR/TE/acquisición/flip angle). El posicionamiento de cada espectro se llevó a cabo siempre por la misma persona, que se mantuvo ciega para las variables clínicas de los pacientes.

La descripción más detallada del protocolo se encuentra en la sección *métodos* del cuarto trabajo.

#### 3.12.1. Regiones de interés analizadas

- **Sustancia blanca frontal.** Para este estudio posicionamos dos voxels, uno en el lado derecho y otro en izquierdo. El volumen definido para cada voxel fue 2.0x2.0x2.0 cm<sup>3</sup> (sagital, coronal y transversal). En el caso de los pacientes,

cuando había lesión visible en la sustancia blanca, se intentó colocar el voxel lo más lejos posible, pero cuando no se pudo excluir la lesión, quedó incluida en el voxel para después calcular su volumen.

- **Ganglios de la base.** Analizamos el núcleo lenticular (formado por putamen y globo pálido). Posicionamos dos voxels, derecha e izquierda, centrados en el núcleo lenticular, y el volumen de cada uno fue  $1.8 \times 2.4 \times 1.2 \text{ cm}^3$  (sagittal, coronal, transversal).

En ambas regiones se puso un interés especial para identificar lesiones hiperintensas en T2. Cuando se incluyó lesión dentro del voxel, ésta se delimitó manualmente, se exploró el número de cortes en los que era visible y se multiplicó por el grosor de cada corte. De esta manera obtuvimos el volumen lesional dentro de cada voxel. Esta variable se tuvo en cuenta posteriormente en el análisis estadístico.

En el grupo de voluntarios sanos se estudiaron las mismas regiones anteriormente expuestas, pero en vez de incluir siempre derecha e izquierda de la sustancia blanca frontal y del núcleo lenticular, se analizó un lado u otro de forma alternativa.

### **3.12.2. Metabolitos estudiados**

Cuantificamos el N-Acetil aspartato (NAA), la creatina-fosfocreatina (Cr) y la colina (Cho) en cada región. Los resultados se expresaron en cocientes NAA/Cr, NAA/Cho y Cho/NAA.

### **3.12.3. Exclusión de espectros**

Tanto la región de sustancia blanca frontal como la de los ganglios de la base pueden ser de difícil análisis espectroscópico. Esto se debe a la interferencia de las estructuras adyacentes (predominantemente hueso y líquido cefalorraquídeo) que pueden ser responsables de la obtención de una escasa homogeneidad del campo magnético dentro del voxel. Cuando esto sucede, el análisis contaminado de ese voxel debe excluirse. En nuestro trabajo nos vimos obligados a excluir algún análisis, tanto en el grupo de pacientes como el de controles sanos.

Los datos se detallan en la sección *Resultados* del cuarto trabajo.

## **V. Síntesis de los resultados e implicación práctica**

## 1. ESTUDIO DE LA FATIGA EN NUESTRA POBLACIÓN. COMPARACIÓN DE ESCALAS

En nuestra muestra de individuos encontramos que la fatiga, cuantificada mediante la FSS y MFIS, está presente en el 55% de los pacientes, frente al 13% en CS.

El 68% de los pacientes presenta depresión según la escala BDI, siendo sólo el 2,8% casos de depresión mayor. El grado de fatiga, se correlacionó de forma evidente con el grado de depresión ( $r = 0,48 - 0,70$  en función de la escala de fatiga analizada,  $p < 0,0001$ ).

El estudio de correlaciones entre discapacidad y fatiga también mostró relación entre ambas variables ( $r = 0,33-0,45$  en función de la escala de fatiga analizada,  $p < 0,0001$ ) aunque ésta disminuía de forma evidente al controlar el análisis para la variable depresión ( $r = 0,10-0,30$ ,  $p = 0,02$ ).

El análisis comparativo entre aquellos que recibían IFN- $\beta$  y los que no, no reveló diferencias en cuanto a la frecuencia de fatiga o depresión.

La puntuación global de ambas escalas de fatiga se correlacionó de forma positiva ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,0001$ ). Si embargo en un análisis más detallado entre la FSS y las diferentes subescalas de la MFIS observamos que la mejor correlación era con la subescala física ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,0001$ ).

En un estudio de predicción, en el que consideramos la FSS como variable dependiente, y las diferentes subescalas de la MFIS como independientes,

observamos que la puntuación de la subescala física era la que mejor predecía la puntuación de la FSS (Beta 0.82,  $p < 0.0001$ ),

### **Implicación práctica de estos resultados**

La fatiga es frecuente en nuestra población de pacientes con EM.

La limitación que presentan las escalas de fatiga para cuantificar lo que realmente pretendemos es obvia. Si además nuestro enfoque se limita a un análisis simple del problema es probable que el manejo del síntoma sea incompleto. ***La aplicación de escalas que permitan una valoración multidimensional, nos puede ayudar a comprender mejor los sistemas implicados en la fatiga y a una aproximación terapéutica más individualizada.***



## **2. HISTORIA NATURAL EVOLUTIVA DE LA FATIGA Y SUS FACTORES IMPLICADOS**

Al año del primer estudio pudimos reevaluar a 220 pacientes (89%). De ellos, 206 se incluyeron finalmente en el estudio tras un periodo medio de tiempo de 18 meses (rango 12-26 meses). De este grupo, 114 presentaban fatiga en el primer análisis, y el 86.8% de ellos persistía con fatiga tras un año de seguimiento, mientras que únicamente el 5,2% de los pacientes con fatiga inicial cambió al grupo de no fatigados. Sesenta y dos pacientes no presentaban fatiga inicialmente, y el 58,1% de ellos persistía sin fatiga al año, pero el 25% había cambiado al grupo de pacientes fatigados

Aquellos pacientes que se encontraban en el rango de puntuación entre 4,1 y 4,9, en alguno de los tiempos se consideraron casos dudosos y no se incluyeron en los porcentajes mencionados.

Durante el periodo de seguimiento, la puntuación media de la escala de fatiga FSS y MFIS se incrementó aunque sin llegar a la significación estadística.

La puntuación en la escala de depresión se mantuvo estable durante el seguimiento, mientras que la discapacidad se incrementó de forma significativa (media del EDSS inicial  $2,2 \pm 2,1$ ; EDSS final  $2,5 \pm 2,1$ ,  $p < 0,0001$ ).

El siguiente paso fue estudiar qué factores contribuían en el cambio de la fatiga a lo largo del tiempo. Analizamos el incremento medio en la escala de discapacidad y depresión a lo largo del año de seguimiento y a través de un estudio de

correlaciones observamos que únicamente el incremento en la depresión se correlacionaba positivamente con el incremento en la fatiga, medida tanto por la FSS como por la MFIS, (rango de coeficientes de correlación:  $r = 0,31-0,49$ ,  $p < 0,0001$ ). El incremento en la discapacidad o la tasa de brotes durante el año previo no se relacionó con el cambio en el grado de fatiga.

Además llevamos a cabo un estudio de predicción, incluyendo el incremento de la discapacidad y depresión como variables independientes y el incremento de la fatiga a lo largo del tiempo como dependientes, y obtuvimos que el incremento en la puntuación de la escala de depresión era el mejor predictor de los incrementos en la fatiga.

### **Implicación práctica de estos resultados**

A lo largo de la evolución de la EM es frecuente la aparición de síntomas depresivos. Además, observamos que la sensación de fatiga está estrechamente ligada a la depresión, aún cuando el propio paciente no es consciente de un deterioro de su estado de ánimo. Esta idea se ve ahora reforzada por los resultados de este estudio. Parece que ambos síntomas van en paralelo, persisten a lo largo del tiempo y el incremento de uno, predice el empeoramiento del otro.

Sin embargo, con la discapacidad se pierde este paralelismo, indicando que aunque posiblemente la discapacidad contribuye en el concepto de “estado de fatiga” no participa de la historia natural evolutiva de ésta, de la misma forma que lo hace el estado del ánimo.

Las potenciales implicaciones de estos resultados son básicamente dos: ***El diseño de futuros ensayos clínicos sobre fatiga en EM, puesto que es un síntoma que persiste en el tiempo, deberían contemplar periodos de seguimiento más amplios. Además sería aconsejable revalorar el beneficio del tratamiento antidepresivo como medida adicional a los tratamientos ya en uso para la fatiga.***

### 3. RELACIÓN ENTRE FATIGA Y PARÁMETROS ENDOCRINOLÓGICOS

De la muestra inicial de 73 pacientes con EM, 29 presentaron fatiga mantenida y 9 ausencia de fatiga durante los dos años del estudio.

Observamos que el grupo de pacientes con fatiga presentó puntuaciones basales superiores en la escala de depresión ( $p = 0,02$ ). Por este motivo, todo el análisis estadístico comparativo y de correlaciones se llevó a cabo controlando para esta variable.

Otro de los puntos que era necesario aclarar antes de seguir con el estudio, fue la posible interferencia del IFN- $\beta$ . Observamos que éste no influía a lo largo del tiempo, ni en la presencia de fatiga ni en la concentración sérica de las diferentes moléculas, a excepción del cortisol, cuyos niveles se incrementaron de forma significativa en el grupo que había recibido el fármaco activo [ $F(4,256)=3.47$ ,  $p = 0.009$ ]. Por ello, el cortisol únicamente se determinó en el subgrupo de pacientes que recibió placebo.

Las concentraciones séricas basales de DHEA y DHEAs fueron significativamente inferiores en el grupo con fatiga mantenida.

Un análisis de correlaciones mostró una relación inversa entre la puntuación basal de la escala de fatiga FSS y las concentraciones basales de DHEA ( $r = -0,47$ ,  $p = 0,003$ ). Con la DHEAs los valores mostraron una tendencia ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,09$ ).

Observamos además que los pacientes con fatiga mantenida presentaban concentraciones de DHEA y DHEAs persistentemente inferiores al grupo sin fatiga durante los dos años del estudio

De forma adicional también observamos que las concentraciones séricas de DHEA se correlacionan con las de DHEAs en todos los tiempos del estudio (rango del coeficiente de correlación: 0.58 - 0.78,  $p < 0.0005$ )

El cortisol no mostró ningún tipo de relación con la fatiga.

### **Implicación práctica de estos resultados**

Las concentraciones de DHEA y su forma sulfatada están disminuidas en los pacientes con EM PP y fatiga. Aunque el mecanismo responsable de este descenso hormonal se desconoce, dada la interrelación hormonal-inmunológica, podría estar implicada la red de citocinas proinflamatorias como demuestran algunos trabajos (Straub *et al.*, 1998; Duan *et al.*, 2003; Du *et al.*, 2001), Actualmente conocemos que la administración prolongada de estas hormonas en otras enfermedades está exenta de efectos secundarios relevantes (Labrie *et al.*, 1997; Acacio *et al.*, 2004), por lo que la implicación de estos resultados se centra básicamente **en las posibilidades terapéuticas de esta hormona para combatir la fatiga en EM.**

#### 4. RELACIÓN ENTRE FATIGA Y UNA TOPOGRAFÍA CEREBRAL

En este trabajo estudiamos una muestra de pacientes muy homogénea, con discapacidad leve.

El principal hallazgo espectroscópico fue que en el grupo de pacientes con fatiga, el cociente obtenido de NAA/Cr a nivel del núcleo lenticular, era un 8,31% inferior respecto al grupo de pacientes sin fatiga ( $p = 0,006$ ), y un 7,4% inferior respecto al de los voluntarios sanos ( $p = 0,04$ ).

No observamos diferencias a nivel de la sustancia blanca frontal entre los tres grupos de individuos.

Esto nos sugería que, al margen de la contribución de factores como la discapacidad y la depresión, una alteración intrínseca, a nivel del núcleo lenticular, podía estar participando en la presencia de fatiga en este subgrupo de pacientes con EM de evolución menos agresiva.

#### **Implicación práctica de estos resultados**

Cada vez tenemos mayor certeza del origen multifactorial de la fatiga en EM, pero desconocemos en qué medida participa cada uno de los factores implicados. Si hay una población que merece una atención especial es aquella con un comportamiento más benigno de la EM, y en la que la fatiga puede ser importante. ***Los hallazgos de nuestro trabajo podrían estar indicando una dirección de estudio para comprender mejor la fisiopatología de la fatiga en estas formas de la enfermedad.***

## **VI. Discusión**

La presente tesis recoge tres aspectos diferentes de la fatiga relacionada con la EM: Su forma de cuantificación, su evolución en el tiempo y dos enfoques sobre el origen de la misma.

De forma llamativa cabe mencionar que dos de los trabajos presentados, el estudio evolutivo de la fatiga y el estudio de parámetros hormonales relacionados con el síntoma, nos han permitido obtener información original, hasta la fecha desconocida.

La fatiga es muy frecuente en la EM, y a menudo es el síntoma principal y más discapacitante de la enfermedad. Como sucede con todos los aspectos subjetivos, su cuantificación es compleja, pues inevitablemente estará supeditada a múltiples factores, difíciles de controlar. Esto es, la percepción de síntomas desagradables varía interindividualmente, en función del umbral de cada persona (Guignard, 2006). Con la fatiga sucede lo mismo. Este factor, inherente al comportamiento humano, es probablemente imposible de controlar y puede complicar la interpretación de los resultados de los estudios. Además de este componente, desde el inicio se discute la implicación de otros aspectos, como el grado de discapacidad y el estado del ánimo en la percepción real de la fatiga. Aunque los resultados son dispares, la depresión parece relacionarse estrechamente al grado de fatiga (Bakshi y cols., 2000; Kroencke y cols., 2000; Iriarte y cols., 2000; Ford y cols., 1998; Flachenecker y cols., 2002; Pittion-Vouyovitch y cols., 2006) pero existen más dudas con la discapacidad (Krupp y cols., 1988; Vercoulen y cols., 1996; Bergamaschi y cols., 1997; Kroencke y cols., 2000; Bakshi y cols., 2000; Flachenecker y cols., 2002; Pittion-Vouyovitch y cols., 2006). En nuestra población hemos observado que más



del 50% de los pacientes presenta fatiga y que ésta se relaciona básicamente con el estado de ánimo.

Estos hallazgos nos recuerdan que a la hora de cuantificar la fatiga siempre deberíamos tener en cuenta el estado anímico del paciente.

Desde 1988, el instrumento más utilizado para cuantificar la fatiga en la EM es la escala de gravedad de fatiga o FSS (Comi y cols., 2001; Bakshi, 2003). Por su brevedad y sencillez se ha considerado una herramienta apropiada, hasta que han ido apareciendo nuevas escalas. En los últimos años se otorga una relevancia especial al origen multifactorial de la fatiga y por tanto a aquellas escalas con una dimensión múltiple, capaces de identificar y medir los diferentes aspectos del síntoma. De echo, se habla de escalas uni o multidimensionales (Comi y cols., 2001) y se incluye a la FSS dentro del primer grupo.

En 1998, un equipo de expertos de la Sociedad de EM de los Estados Unidos tomó como modelo la escala del impacto de fatiga (FIS) (Fisk y cols., 1994) y elaboró su modificada, la MFIS, con capacidad para cuantificar de forma sencilla aspectos relacionados con el impacto social, cognitivo y físico de la fatiga en EM (*Fatigue guidelines*, 1998). Desde entonces, esta escala ha empezado a utilizarse cada vez más (Gillson y cols 2002, Rammohan y cols 2002, Flachenecker y cols 2002; Stankoff y cols., 2005; Gottschalk y cols., 2005; Chwastiak y cols., 2005). El interés creciente por ella ha llevado a realizar recientemente una valoración transcultural que ha permitido demostrar la ausencia de diferencias lingüísticas o culturales en

las propiedades psicométricas del instrumento entre cuatro lenguas, el belga, el eslovaco, el italiano y el español (Kos y cols., 2005).

En nuestro primer trabajo hemos comparado la MFIS con la FSS y observamos que la primera ofrece información adicional, básicamente a expensas de aspectos como el impacto cognitivo y social.

Hoy día no existe tratamiento farmacológico aprobado para la fatiga relacionada con la EM y el primer escalón terapéutico se basa en la actividad física regular y medidas de conservación de energía (*Fatigue Guidelines*, 1998; Bakshi, 2003; Surakka y cols., 2004; Mathiowetz y cols., 2005). Sin embargo, la identificación de un componente predominante de fatiga cognitiva o física nos puede ayudar a la hora de dirigir el enfoque terapéutico apropiado.

Desde un punto de vista farmacológico, varias drogas han mostrado cierta eficacia en la fatiga, básicamente la amantadina (Murray, 1985; The Canadian Group 1987, Rosenberg, 1988; Chiba y cols., 1992; Krupp y cols., 1995) y las diaminopiridinas (Polman y cols., 1994; Sheean y cols 1998, Romani y cols., 2004). Más recientemente se ha propuesto el modafinilo como un buen candidato (Rammohan y cols., 2002; Zifko y cols., 2002). Sin embargo, aunque no existen estudios comparativos, aportaciones posteriores no parecen encontrar beneficios adicionales (Stankoff y cols., 2005).

No obstante, estos estudios no están desprovistos de una crítica importante, básicamente debido al corto periodo de seguimiento.

Como sucede al diseñar estudios en EM, sabemos que según el objetivo primario la duración debe superar un periodo mínimo (Lublin, 2005). Hasta ahora no conocíamos la evolución por historia natural de la fatiga en EM, pero el segundo trabajo de esta tesis demuestra que la fatiga es un síntoma persistente en el tiempo en la mayoría de los pacientes. Así pues, el diseño de futuros estudios se deberá ajustar a esta condición.

Sin embargo uno de los mayores desafíos en este campo es identificar el origen de la fatiga y nada tenemos hasta ahora que se haya aceptado como principal mecanismo subyacente. Estas dificultades empujan a pensar que muy probablemente la fatiga tenga un origen multifactorial. Hasta ahora el estudio anatómico-funcional del cerebro había centrado gran parte del interés. La poca información que se obtuvo mediante trabajos de RM convencional (Van der Werf y cols., 1998; Bakshi y cols., 1999; Mainero y cols., 1999) dio paso a una investigación más funcional, básicamente mediante tomografía por emisión de positrones y RM funcional (Roelcke y cols., 1997; Filippi y cols., 2002) que permitió describir hallazgos sugestivos de una disfunción en regiones frontales, prefrontales y en ganglios de la base. Esta alteración funcional focal permitió establecer la teoría de la disrupción de los circuitos córtico-subcorticales como parcialmente responsable del síntoma. Esta teoría se basa en la conocida proyección de las fibras procedentes del córtex prefrontal dorsolateral hacia el núcleo caudado, putámen, tálamo y vuelta ascendente hacia el córtex frontal, y en el conocimiento de que la lesión del córtex prefrontal dorsolateral se acompaña de una alteración en la programación y ejecución de tareas, y que lesiones a nivel del caudado provocan pérdida de la

iniciativa, de la motivación y trastorno en la capacidad de mantener una actividad concreta (Cummings, 1993).

Los ganglios de la base se han relacionado con la presencia de fatiga en otras entidades como la enfermedad de parkinson (Friedman y Friedman, 1993) y se ha visto como el tratamiento de ésta mediante una palidotomía bilateral ocasiona una fatiga intensa como principal efecto adverso (Hua y cols., 2003). Sin embargo, el estudio estructural de los ganglios basales en EM y fatiga no ha revelado datos relevantes (Codella y cols., 2002). En el cuarto trabajo de la presente tesis llevamos a cabo un estudio mediante espectroscopia por resonancia magnética de protón y analizamos el sustrato metabólico a nivel de sustancia blanca frontal y ganglios de la base en pacientes con EM con y sin fatiga y en voluntarios sanos. En los pacientes con fatiga observamos a nivel de los ganglios basales un descenso significativo del cociente NAA/Cr, probablemente atribuible a un decremento del NAA. Estos hallazgos podrían reflejar una alteración estructural focal en esta región. Aunque todo el análisis se llevó a cabo controlando para el grado de discapacidad, el posicionamiento del voxel en los ganglios de la base incluía de forma inevitable parte de fibras de la cápsula interna, así la interpretación de los resultados se complica, pues desconocemos la participación de esta estructura en el descenso de los metabolitos.

A parte de una posible relación estrecha entre fatiga en EM y daño estructural o funcional cerebral, cabe la hipótesis de un mecanismo inmunológico. Pero hay poca información al respecto y además controvertida. Recientemente hemos conocido una posible participación del TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  (Heesen y cols., 2006) en la

presencia de fatiga en EM, aunque otros autores han desestimado la relación con otros marcadores de inflamación como la neopterina, la proteína C reactiva y el ICAM-1 (Giovannoni y cols., 2001).

La imbricación entre el sistema inmune y endocrinológico en muchas patologías ha facilitado que a la vez que se estudian parámetros inmunológicos se contemplen también los hormonales y viceversa. Esto ha motivado en nuestro grupo la investigación de hormonas como el cortisol y la DHEA. En un grupo de pacientes con formas progresivas de la enfermedad, que fue seguido durante más de dos años, analizamos la relación existente entre la concentración sérica de estas hormonas y la presencia o ausencia de fatiga a lo largo del tiempo. Las particularidades de este trabajo son básicamente dos: el carácter longitudinal, tan escaso en esta materia, y la novedad de las moléculas a estudiar. Ya desde un momento basal observamos que los pacientes con fatiga presentaban concentraciones de DHEA y su forma sulfatada significativamente inferiores al grupo no fatigado, pero el hallazgo más relevante fue la persistencia de estas diferencias a lo largo de todo el seguimiento.

La asociación entre fatiga y un déficit de DHEA ya se ha demostrado en otras entidades como el Addison, el cáncer y en el síndrome de fatiga crónica (Hunt y cols., 2000; Shafqat y cols., 2005; Scott y cols., 1999; Maes y cols., 2005). En EM se había descrito, como hallazgo fortuito, una mejoría subjetiva de la sensación de fatiga tras la administración de la hormona (Calabrese, 1990), pero esta observación quedó sin estudio hasta hoy.

Desconocemos el motivo de esta supuesta disminución de la concentración de DHEA. Nuestro grupo de pacientes, por padecer formas de EM progresivas no recibía tratamiento corticoideo, que sabemos puede ocasionar una atrofia de las glándulas suprarrenales, con la consiguiente disminución de secreción hormonal (Cutler y cols., 1979). Así, existe la posibilidad nuevamente de que este descenso hormonal se deba a una interacción con el sistema inmune, hipótesis que queda pendiente de explorar.

## **VII. Conclusiones**

- 1. La fatiga es un síntoma frecuente en nuestra población de pacientes con EM y se encuentra en estrecha relación con la presencia del trastorno del ánimo y en menor grado con la discapacidad. La escala de fatiga MFIS ofrece información adicional a la FSS, básicamente a expensas del impacto cognitivo y social de la fatiga**
- 2. La fatiga persiste o se agrava a lo largo del tiempo y evoluciona de forma paralela a la depresión, por lo que ambos aspectos podrían estar compartiendo mecanismos etiopatogénicos comunes**
- 3. Las concentraciones séricas de DHEA y su forma sulfatada podrían utilizarse como marcadores biológicos de la fatiga en EM y representan una opción terapéutica a valorar en futuros ensayos clínicos.**
- 4. Una disfunción neuronal o axonal a nivel de los ganglios de la base podría formar parte del sustrato patológico en algunos pacientes con EM y fatiga**



## **VIII. Referencias**

- Acacio BD, Stanczyk FZ, Mullin P, Saadat P, Jafarian N, Sokol RZ. Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 2004;81:595-604
- Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999;341:2068-2074
- Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000;21:S831-838
- Andreini I, Getuli C, Pacelli V, Manno R, Ragazzoni E, Nunziata A, Navarra P. Function of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and humoral immune mechanisms during experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice. *Neuroimmunomodulation* 2002;10:9-16
- Anthony DC, Miller KM, Fearn S, Townsend MJ, Opdenakker G, Wells GM, Clements JM, Chandler S, Gearing AJ, Perry VH. Matrix metalloproteinase expression in an experimentally-induced DTH model of multiple sclerosis in the rat CNS. *J Neuroimmunol* 1998;87:62-72
- Arnett HA, Wang Y, Matsushima GK, Suzuki K, Ting JP. Functional genomic analysis of remyelination reveals importance of inflammation in oligodendrocyte regeneration. *J Neurosci* 2003;23:9824-9832
- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003;9:219-227
- Bakshi R, Dmochowski J, Shaikh ZA, Jacobs L. Gray matter T2 hypointensity is related to plaques and atrophy in the brains of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2001;185:19-26

Bakshi R, Miletich R, Henschel K, Shaikh ZA, Janardhan V, Wasay M, Stengel LM, Ekes R, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis: cross sectional correlations with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999;53:1151-1153

Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx* 2005;2:277-303

Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000;6:181-185

Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1675-1686

Barrett-Connor E, Khaw K-T, Yen SSC. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulphate, mortality and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1986;315:1519-1424

Beck S, Ward C, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961;4:561-571

Benito-Leon J, Martin E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, Guerrero A, Ruiz-Galiana J. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998;98:238-42

Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997;12:247-251

Bieber AJ, Kerr S, Rodriguez M. Efficient central nervous system remyelination requires T cells. *Ann Neurol* 2003;53:680-684

Bielekova B, Richert N, Howard T, Blevins G, Markovic-Plese S, McCartin J, Frank JA, Wurfel J, Ohayon J, Waldmann TA, McFarland HF, Martin R. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:8705-8708

Biernacki K, Antel JP, Blain M, Narayanan S, Arnold DL, Prat A. Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:563-568

Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-1183

Bjartmar C, Trapp BD. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res* 2003;5:157-164

Bourdette DN, Edmonds E, Smith C, Bowen JD, Guttmann CR, Nagy ZP, Simon J, Whitham R, Lovera J, Yadav V, Mass M, Spencer L, Culbertson N, Bartholomew RM, Theofan G, Milano J, Offner H, Vandenbark AA. A highly immunogenic trivalent T cell receptor peptide vaccine for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:552-561

Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64:604-611

Brand-Schieber E, Werner P. Calcium channel blockers ameliorate disease in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2004;189:5-9

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;346:158-164

Brocke S, Piercy C, Steinman L. Superantigens in demyelinating disease. *Springer Semin Immunopathol* 1996;18:51-56

Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005;252:10-15

Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:577-581

Bumiller A, Gotz F, Rohde W, Dorner G. Effects of repeated injections of interleukin 1beta or lipopolysaccharide on the HPA axis in the newborn rat. *Cytokine* 1999;11:225-230

Burtscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:560-567

Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991;67:1033-1036

Calabrese VP, Isaacs ER, Regelson W. Dedydroepiandrosterone in multiple sclerosis: positive effects on the fatigue syndrome in a non-randomized study. In: Kalimi M, Regelson W, eds. *The biological role of dedydroepiandrosterone (DHEA)*. New York: Walter de Gruyter;1990:95-100

Casado V, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, Moral E, Gubieras L, Arbizu T. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res* 2006 1;6:143

Casanova B, Martínez-Bisbal MC, Valero C, Martí-Bonmatí L, Pascual A, Landete L, Coret F. Evidence of wallerian degeneration in normal appearing white matter in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:22-28

Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2001;20:129-133

Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:2342-2352

Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000;179:34-42

Chaudhuri A, Condon BR, Gow JW, Brennan D, Hadley DM. Proton magnetic resonance spectroscopy of basal ganglia in chronic fatigue syndrome. *Neuroreport* 2003;14:225-228

Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, Frank M, Schnell L, Spillman AA, Christ, F; Schwab, ME et al., Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 2000; 403:434-439

Chiba S, Ito M, Matsumoto H. Amantadine treatment for refractory pain and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1992;19:309

Cho HJ, Skowera A, Cleare A, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:67-73

Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, Kraft GH. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 2005;59:291-298

Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:55-59

Cleare AJ, O'Keane V, Miell JP. Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:724-732

Codella M, Rocca MA, Colombo B, Martinelli-Boneschi F, Comi G, Filippi M. Cerebral grey matter pathology and fatigue in patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol Sci* 2002;194:71-74

Colombo B, Martinelli-Boneschi F, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without fatigue. *J Neurol* 2000;247:506-509

Comi G, Leocani I, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:174-179

Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606-616

Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438

Cucurella MG, Rovira A, Grive E, Tintore M, Montalban X, Alonso J. Serial proton spectroscopy, magnetization transfer ratio and T 2 relaxation in pseudotumoral demyelinating lesions. *NMR Biomed* 2002;15:284-292

Cummings JL. Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann N Y Acad Sci* 1995;769:1-13

Cutler GB, Edward Davis S, Johnsonbaugh RE, Lynn Loriaux D. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:604-609

Dalton CM, Brex PA, Miszkief KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47-53

Dardenne M, Savino W. Interdependence of the endocrine and immune systems. *Adv Neuroimmunol* 1996;6:297-307

Davie CA, Barker GJ, Thompson AJ, Tofts PS, McDonald WI, Miller DH. <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy of chronic cerebral white matter lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:736-742

Dean G, Elian M, de Bono AG, Asciak RP, Vella N, Mifsud V, Aquilina J. Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:256-260

Dehmeshki J, Chard DT, Leary SM, Watt HC, Silver NC, Tofts PS, Thompson AJ, Miller DH. The normal appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis: a magnetisation transfer imaging study. *J Neurol* 2003;250:67-74

De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995;38:901-909

Di Giorgio A, Hudson M, Jerjes W, Cleare AJ. 24-hour pituitary and adrenal hormone profiles in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2005;67:433-340

Djaldetti R, Ilan Z, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 1996;46:632-635

Du C, Guan Q, Khalil MW, Sriram S. Stimulation of TH2 responses by high doses of dehydroepiandrosterone in KLH-primed splenocytes. *Exp Biol Med* 2001;22:1051-1060



Duan RS, Link H, Xiao BG. Dehydroepiandrosterone therapy ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats. *J Clin Immunol* 2003;23:100-106

Ebeling P, Koivisto VA. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 1994;343:1479-1481

Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol* 2005;252:S15-20

Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, Armstrong H, Cousin K, Bell RB, Hader W, Paty DW, Hashimoto S, Oger J, Duquette P, Warren S, Gray T, O'Connor P, Nath A, Auty A, Metz L, Francis G, Paulseth JE, Murray TJ, Pryse-Phillips W, Nelson R, Freedman M, Brunet D, Bouchard JP, Hinds D, Risch N. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet* 1996;13:472-476

Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:112-118

Encinas JM, Manganas L, Enikolopov G. Nitric oxide and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:232-238

Endres M. Statins: Potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl* 2006;7:31-35

Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, Woody JN. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha(cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-1110

Fatigue guidelines development panel of the multiple sclerosis council for clinical practice guidelines. Fatigue and multiple sclerosis. Evidence-Based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America. 1998

Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399

Fernandez O, Luque G, San Roman C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology* 1994;44:425-429

Filippi M, Horsfield MA, Ader HJ, Barkhof F, Bruzzi P, Evans A, Frank JA, Grossman RI, McFarland HF, Molyneux P, Paty DW, Simon J, Tofts PS, Wolinsky JS, Miller DH. Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:499-506

Filippi M. Multiple sclerosis: a white matter disease with associated gray matter damage. *J Neurol Sci* 2001;185:3-4

Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging study correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2002;15:559-567

Filippi M, Rocca MA, Rovaris M. Clinical trials and clinical practice in multiple sclerosis: conventional and emerging magnetic resonance imaging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:267-276

Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14

Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523-526

Foote AK, Blakemore WF. Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination. *Brain* 2005;128:528-539

Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998;45:33-38

Foster SC, Daniels C, Bourdette DN, Bebo BF Jr. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2003;140:78-87

Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:135-138

Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2016-2018

Fu L, Matthews P, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, Antel JP, Wolfson C, Arnold DL. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121:103-113

Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985;230:1043-1045

Gerrity TR, Papanicolaou DA, Amsterdam JD, Bingham S, Grossman A, Hedrick T, Herberman RB, Krueger G, Levine S, Mohagheghpour N, Moore RC, Oleske J, Snell CR; CFIDS Association of America. Immunologic aspects of chronic fatigue syndrome. Report on a Research Symposium convened by The CFIDS Association of America and co-sponsored by the US Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health. *Neuroimmunomodulation* 2004;11:351-357

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;8:30-35

Giovannoni G, Thompson AJ, Miller DH, Thompson EJ. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:676-681

Goertsches R, Comabella M, Navarro A, Perkal H, Montalban X. Genetic association between polymorphisms in the ADAMTS14 gene and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005;164:140-147

Gold SM, Raji A, Huitinga I, Wiedemann K, Schulz KH, Heesen C. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005;165:186-191

Gottschalk M, Kumpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:277-280

Grimaldi LM, Salemi G, Grimaldi G, Rizzo A, Marziolo R, Lo Presti C, Maimone D, Savettieri G. High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily), southern Italy. *Neurology* 2001;57:1891-1893

Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:161-80

Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol* 2002;133:1-19

Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360:2018-2025

Hernandez MA. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol* 2002;249:1378-1381

Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:34-39

Hillert J. Human leukocyte antigen studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36:S15-17

Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2006;27:S1-7

Hua Z, Guodong G, Qinchuan L, Yaqun Z, Qinfen W, Xuelian W. Analysis of complications of radiophrequency pallidotomy. *Neurosurgery* 2003;52:89-99

Huitinga I, Erkut ZA, van Beurden D, Swaab DF. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;992:118-128

Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert , Chatterjee VK. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4650-4656

Interferon beta-1b study group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-1285

Iriarte J, Katsamakis G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:10-16

Iriarte J, Subira ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler* 2000;6:124-130

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294

Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205:51-58

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-1276

Jurynczyk M, Jurewicz A, Bielecki B, Raine CS, Selmaj K. Inhibition of Notch signaling enhances tissue repair in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2005;170:3-10

Kanwar JR, Harrison JE, Wang D, Leung E, Mueller W, Wagner N, Krissansen GW. Beta7 integrins contribute to demyelinating disease of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2000;103:146-152

Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-1140

Karnezis T, Mandemakers W, McQualter JL, Zheng B, Ho PP, Jordan KA, Murray BM, Barres B, Tessier-Lavigne M, Bernard CC. The neurite outgrowth inhibitor Nogo A is involved in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Neurosci* 2004;7:736-44

Kenealy SJ, Babron MC, Bradford Y, Schnetz-Boutaud N, Haines JL, Rimmler JB, Schmidt S, Pericak-Vance MA, Barcellos LF, Lincoln RR, Oksenberg JR, Hauser SL, Clanet M, Brassat D, Edan G, Yaouanq J, Semana G, Cournu-Rebeix I, Lyon-Caen O, Fontaine B; American-French Multiple Sclerosis Genetics Group. A second-generation genomic screen for multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004;75:1070-1078

Kent-Braun JA, Ng AV, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, Miller RG. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1997;83:1998-2004

Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW. Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994 17:835-841

Killestein J, Olsson T, Wallstrom E, Svenningsson A, Khademi M, Blumhardt LD, Fagius J, Hillert J, Landtblom AM, Edenius C, Arfors L, Barkhof F, Polman CH. Antibody-mediated suppression of Vbeta5.2/5.3(+) T cells in multiple sclerosis: results from an MRI-monitored phase II clinical trial. *Ann Neurol* 2002;51:467-474

Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990;28:1403-1410

Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Zimprich F, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001;124:1114-1124

Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, Fernando K, Filippi M, Agosta F, Rocca M, Fazekas F, Enzinger C, Matthews P, Parry A, Polman C, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:221-227

Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005;11:76-80

Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000;6:131-136

Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-437

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale. *Arch Neurol* 1989;46:1121-1123

Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis : results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45:1956-1961



Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452

Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3498-3505

Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-121

Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:168-171

Lassmann H. Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74 :695-697

Leary SM, Davie CA, Parker GJ, Stevenson VL, Wang L, Barker GJ, Miller DH, Thompson AJ. 1H magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:1023-1026

Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli, Comi G. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement-EEG evidence. *NeuroImage* 2001;13:1186-1192

Limone P, Ferrero B, Calvelli P, Del Rizzo P, Rota E, Berardi C, Barberis AM, Isaia GC, Durelli L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and cytokine production in multiple sclerosis with or without interferon-beta treatment. *Acta Neurol Scand* 2002;105:372-377

Lindert RB, Haase CG, Brehm U, Linington C, Wekerle H, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: B- and T-cell responses to the extracellular domain of the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Brain* 1999;122:2089-2100

Lublin F. Multiple sclerosis trial designs for the 21st century: building on recent lessons. *J Neurol* 2005;252:S46-53

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907-911

Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol* 1996;6:259-274

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;47:707-717

MacPhee IA, Antoni FA, Mason DW. Spontaneous recovery of rats from experimental allergic encephalomyelitis is dependent on regulation of the immune system by endogenous adrenal corticosteroids. *J Exp Med* 1989;169:431-435

Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Decreased dehydroepiandrosterone sulfate but normal insulin-like growth factor in chronic fatigue syndrome (CFS): relevance for the inflammatory response in CFS. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:487-492

Mainero C, Faroni J, Gasperini C, Filippi M, Giugni E, Ciccarelli O, Rovaris M, Bastianello S, Comi G, Pozzilli C. Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:454-458

Mallada-Frechin J, Matías-Guiu J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuarter JM, Beltrán I, Moltó JM, Falip RR, Abellán-Miralles I. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. *Rev Neurol* 2000;30:1131-1134

Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:592-601

Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, Garcia-Barragan N, Diaz-Sanchez M, Espino M, Sadaba MC, Gonzalez-Parque P, Martinez San Millan J, Villar LM. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006;66:576-578

Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:592-601

Mellon SH. Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1003-108

Merrill JE. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines in multiple sclerosis and central nervous system acquired immunodeficiency syndrome. *J Immunother* 1992;12:167-170

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005a;4:281-288

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005b;4:341-348

Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:1407-1419

Miller RG, Moussavi RS, Green At, Carson PJ, Weiner MW. The fatigue of rapid repetitive movements. *Neurology* 1993;43:755-761

Modrego Pardo PJ, Latorre MA, Lopez A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 1997;244:182-185

Montalban X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:S62-64

Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med.* 2003;65:542-547

Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1985;12:251-254

Murtie JC, Zhou YX, Le TQ, Vana AC, Armstrong RC. PDGF and FGF2 pathways regulate distinct oligodendrocyte lineage responses in experimental demyelination with spontaneous remyelination. *Neurobiol Dis* 2005;19:171-182

Narayanan S, Francis SJ, Sled JG, Santos AC, Antel S, Levesque I, Brass S, Lapierre Y, Sappey-Marinièr D, Pike GB, Arnold DL. Axonal injury in the cerebral normal-appearing white matter of patients with multiple sclerosis is related to concurrent demyelination in lesions but not to concurrent demyelination in normal-appearing white matter. *Neuroimage* 2006;29:637-642

Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci* 2002;25:313-319

Ng AV, Kent-Braun JA. Quantification of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:517-523

Niepel G, Tench CR, Morgan PS, Evangelou N, Auer DP, Constantinescu CS. Deep gray matter and fatigue in MS A T1 relaxation time study. *J Neurol* 2006; 253:896-902

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis N Engl J Med 2000;343:938-952

Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000;6:S10-14

Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Reumatol* 2002;29:483-486

O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998;121:495-503

Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol* 2005;12:31-39

Paolillo A, Coles AJ, Molyneux PD, Gawne-Cain M, MacManus D, Barker GJ, Compston DA, Miller DH. Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology* 1999;53:751-757

Parker AJR, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001;31:1331-1345

Penkowa M, Espejo C, Ortega-Aznar A, Hidalgo J, Montalban X, Martinez Caceres EM. Metallothionein expression in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1258-1266

Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol* 2001;79:350-357

Petzold A, Eikelenboom MJ, Keir G, Grant D, Lazeron RH, Polman CH, Uitdehaag BM, Thompson EJ, Giovannoni G. Axonal damage accumulates in the progressive phase of multiple sclerosis: three year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:206-211

Pike GB, de Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Antel JP, Arnold DL. Combined magnetization transfer and proton spectroscopic imaging in the assessment of pathologic brain lesions in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:829-837

Pina MA, Ara JR, Modrego PJ, Morales F, Capablo JL. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology* 1998;17:258-264

Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci* 2006;243:39-45

Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand D, Noseworthy JH, Rodriguez M. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004;62:601-606

Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC. 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. Arch Neurol 1994;51:292-296

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354:899-910

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58:840-846

Poser C, Paty D, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-231

Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. Ann Neurol 1993;33:137-151

Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollack CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two-centre phase 2 study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:179-183

Ramsaransing GS, Heersema DJ, De Keyser J. Serum uric acid, dehydroepiandrosterone sulphate, and apolipoprotein E genotype in benign vs. progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol 2005;12:514-518

Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet 1998;352:1498-1504

Reich D, Patterson N, De Jager PL, McDonald GJ, Waliszewska A, Tandon A, Lincoln RR, DeLoa C, Fruhan SA, Cabre P, Bera O, Semana G, Kelly MA, Francis DA, Ardlie K, Khan O, Cree BA, Hauser SL, Oksenberg JR, Hafler DA. A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility. *Nat Genet* 2005;37:1113-1118

Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, Nyland H, Palfy G, Poser S, Aarli JA. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992;85:212-218

Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:123-137

Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmann A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurology* 1997;48:1566-1571

Romani A, Bergamaschi R, Candeloro E, Alfonsi E, Callieco R, Cosi V. Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult Scler* 2004;10:462-468

Rönnbäck L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation* 2004;1:1-9

Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue, and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:1104-1106

Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006;5:343-354



Rovaris M, Filippi M. MR-based technology for in vivo detection, characterization, and quantification of pathology of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:243-259

Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134

Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, Donelli A, Filippi M, Guerrasio A, Gualandi F, La Nasa G, Murialdo A, Pagliai F, Papineschi F, Scappini B, Marmont AM. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood* 2005;105:2601-2607

Sarchielli P, Presciutti O, Pelliccioli GP, Tarducci R, Gobbi G, Chiarini P, Alberti A, Vicinanza F, Gallai V. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:513-521

Schubert F, Seifert F, Elster C, Link A, Walzel M, Mientus S, Haas J, Rinneberg H. Serial 1H-MRS in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of interferon –beta therapy on absolute metabolite concentrations. *MAGMA* 2002;14:213-222

Schreurs KMG, Ridder DTD, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis. Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosom Res* 2002;775-781

Schuler M, Brunsch U, Spath-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Peschel C, Farber L, Burger KJ, Leissner J, Huber C, Aulitzky WE. Lack of efficacy of recombinant human interleukin-6 in patients with advanced renal cell cancer: results of a phase II study. *Eur J Cancer* 1998;34:754-756

Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 1999;54:129-137

Shafqat A, Einhorn LH, Hanna N, Sledge GW, Hanna A, Juliar BE, Monahan P, Bhatia S. Screening studies for fatigue and laboratory correlates in cancer patients undergoing treatment. *Ann Oncol* 2005;16:1545-1550

Sheean GL, Murray NMF, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:299-315

Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:967-975

Shubert M, Wohlfarth K, Rollnik JD, Dengler R. Walking and fatigue in multiple sclerosis: The role of the corticospinal system. *Muscle Nerve* 1998;21:1068-1070

Simmons MS, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* 1991;45:37-45

Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39:315-325

Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol* 2001;49:470-476

Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2002;1:232-241

Sorensen TL, Tani M, Jensen J, Pierce V, Lucchinetti C, Folcik VA, Qin S, Rottman J, Sellebjerg F, Strieter RM, Frederiksen JL, Ransohoff RM. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J Clin Invest* 1999;103:807-815

Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-314

Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M; French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64:1139-1143

Straub RH, Miller LE, Scholmerich J, Zietz B. Cytokines and hormones as possible links between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Neuroimmunol* 2000;109:10-15

Straub RH, Vogl D, Gross V, Lang B, Schölmerich J, Andus T. Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;93:2197-2202

Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi SL, Maentaka K. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabi.* 2004;18:737-746

Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miskiel KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Modification of MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830-833

Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, De Stefano N, Lapierre Y, Arnold DL. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:201-207

Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A. Amantadine for fatigue in MS. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD002818

Téllez N, Montalban X. Modafinil and fatigue in multiple sclerosis. *Neurologia* 2004;19:434-437

Then Bergh F, Kumpfel T, Trenkwalder C, Rupprecht R, Holsboer F. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology* 1999;53:772-777

Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jardi R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001;7:359-363

Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sanchez E, Comabella M, Montalban X. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30

Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-972

The Canadian MS research group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987;14:273-278

Thompson AJ, Polman C, Miller CH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-1096

Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999;246:170-174

Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, Fieschi C. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci* 2004;218:103-108

Tomoda A, Joudoi T, Rabab el-M, Matsumoto T, Park TH, Miike T. Cytokine production and modulation: comparison of patients with chronic fatigue syndrome and normal controls. *Psychiatry Res* 2005;134:101-104

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285

Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 2005;65:1919-1923

Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006;66:172-177

Uria DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Diaz A, Chamizo C, Dean G. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand* 1997;96:375-379

Van der Werf SP, Jongen PJH, Lycklama à Nijeholt GJ, Barkhof F, Hommes OR, Bleijenberg G. Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 1998;160:164-170

Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1305-1310

Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol* 1996;53:642-649

Vogl D, Falk W, Dorner M, Scholmerich J, Straub RH. Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones. *J Rheumatol* 2003;30:269-275

Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1067-1076

Weinshenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:1468-1471

Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:1267-1269

Wolswijk G, Noble M. Cooperation between PDGF and FGF converts slowly dividing O-2A adult progenitor cells to rapidly dividing cells with characteristics of O-2A perinatal progenitor cells. *J Cell Biol* 1992;118:889-900

Woodruff RH, Franklin RJ. Growth factors and remyelination in the CNS. *Histol Histopathol* 1997;12:459-466

Woodruff RH, Fruttiger M, Richardson WD, Franklin RJ. Platelet-derived growth factor regulates oligodendrocyte progenitor numbers in adult CNS and their response following CNS demyelination. *Mol Cell Neurosci* 2004;25:252-262

Ziemssen T, Kumpfel T, Schneider H, Klinkert WE, Neuhaus O, Hohlfeld R.  
Secretion of brain-derived neurotrophic factor by glatiramer acetate-reactive T-helper  
cell lines: Implications for multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci* 2005;233:109-112

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;249:983-987

Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple  
sclerosis. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J  
Neuroimaging* 2005;15:10S-21