

# Depresión y ansiedad en la esclerosis múltiple

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

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

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

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

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

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

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

La depresión y la ansiedad se encuentran entre los trastornos psiquiátricos asociados a la esclerosis múltiple (EM). La prevalencia de la depresión en la EM es elevada, situándose entre un 37-54%<sup>1-2</sup>. Se trata de la alteración emocional más frecuentemente descrita en esta enfermedad, estimándose un riesgo de aparición de hasta un 50% frente a un riesgo del 10-15% en la población normal<sup>3</sup>. Su presencia y estabilidad a lo largo de la evolución de la EM está ampliamente documentada, existiendo evidencias suficientes para afirmar que debe ser tenida en cuenta.

La depresión en la EM se ha asociado a factores endógenos (alteraciones del sistema inmune, desmielinización)<sup>4-7</sup>, a variables propias de la enfermedad (tiempo de evolución, tratamientos inmunomoduladores)<sup>2, 8-10</sup>, así como con algunos de sus efectos más comunes (discapacidad física, deterioro cognitivo, fatiga)<sup>2, 11-13</sup>. Sin embargo, estas relaciones no siempre se han visto apoyadas. Así, por ejemplo, la asociación de la depresión con el grado de discapacidad o con el rendimiento cognitivo muestra un alto nivel de controversia<sup>14</sup>. En relación a este último aspecto, estudios recientes sugieren una mayor vinculación entre la percepción subjetiva de deterioro cognitivo y la depresión<sup>15-16</sup>. Los resultados obtenidos sobre la relación entre depresión y fatiga son más consistentes a favor de una asociación significativa<sup>14</sup>, aunque también se observan

datos contradictorios<sup>17</sup>. Finalmente, aunque existen estudios que apoyan la vinculación entre el empleo de tratamientos inmunomoduladores y la presencia o empeoramiento de la sintomatología depresiva, también existen datos que no apoyan dicha asociación<sup>18-19</sup>. Por tanto, a pesar de las numerosas publicaciones existentes en este campo, el conjunto de datos aportados al respecto se caracteriza por su inconsistencia.

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

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

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

Por lo que respecta a la ansiedad, los índices de prevalencia descritos son altamente variables, oscilando entre un 12-40%<sup>20-22</sup>. Su presencia y relación con factores vinculados a la enfermedad está menos estudiada que en el caso de la depresión. Así, por ejemplo, se ha observado su asociación con la presencia de fatiga, dolor crónico y, en menor medida, con el grado de discapacidad<sup>22-24</sup>. Por otro lado, son escasos los estudios que evalúan la relación entre ansiedad y rendimiento cognitivo<sup>25-26</sup>.

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

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

## □ Método

La muestra estaba formada por 35 pacientes pertenecientes a la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife. Todos estaban diagnosticados de esclerosis múltiple definida según los criterios de Poser *et al.* 1983<sup>27</sup>. 31 pacientes presentaban un curso remitente-recidivante (RR) y 4 eran formas clínicas secundariamente progresivas (SP). Para la exploración del deterioro neurológico se utilizó la EDSS (Expanded Disability Status Scale o escala ampliada del estado de discapacidad)<sup>28</sup>. 27

**Tabla I** Características demográficas y clínicas de la muestra

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

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

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

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

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

## □ Instrumentos

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

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

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

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

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

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

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

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

### □ Análisis estadísticos

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

### □ Resultados

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

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

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

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

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

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

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

## □ Discusión

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

Ambos trastornos están asociados a un menor tiempo de evolución de la enfermedad. En cuanto a la depresión, nuestros resultados son consistentes con algunos hallazgos previos que indican una mayor presencia de sintomatología depresiva en fases tempranas<sup>2</sup>, habiéndose relacionado este hecho con un menor desarrollo de estrategias de afrontamiento durante los primeros años de la EM. Sin embargo, otros estudios no observan asociación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la presencia de depresión<sup>22, 32</sup>. Con respecto a la ansiedad, nuestros resultados indican una especial vinculación con el tiempo de evolución, explicando esta variable un 42% de la varianza. Este resultado es destacable, teniendo en cuenta que los estudios que incluyen la variable ansiedad no observan asociación con la duración de la enfermedad<sup>22, 32</sup>. La ausencia de relación observada, tanto con depresión como con ansiedad, podría explicarse por limitaciones metodológicas relacionadas con las características de la muestra. En este sentido, los estudios que no incluyen pacientes en las fases iniciales de la EM pueden no captar la relación observada en esta investigación.

Por otra parte, los resultados de este estudio indican que el grado de discapacidad neurológica (EDSS) no predice los niveles de depresión y ansiedad. Nuestros resultados son consistentes con numerosos estudios previos<sup>14</sup>. No obstante, también pueden encontrarse un número similar de investigaciones en las que la presencia de alteraciones emocionales está asociada a niveles moderados o graves de discapacidad<sup>2, 8, 32</sup>, e incluso algún estudio en el que se sugiere una vinculación entre ansiedad y bajos niveles de discapacidad<sup>22</sup>. En nuestro caso, creemos que la ausencia de relación observada podría explicarse por la homogeneidad clínica de nuestra muestra en cuanto a su deterioro neurológico, dado que la mayoría de nuestros pacientes presentaba un nivel de discapacidad leve.

Por lo que respecta a la autopercepción de deterioro cognitivo, nuestros resultados sugieren que estaría asociada a la presencia de síntomas depresivos y de ansiedad. Estos resultados apoyan hallazgos recientes que sugieren la influencia de la sintomatología depresiva y ansiosa en la percepción subjetiva de alteraciones neuropsicológicas<sup>15, 33</sup>. Por último, la fatiga se muestra como una variable predictora de los trastornos depresivos y de ansiedad. La asociación entre fatiga y depresión es consistente en la literatura<sup>14</sup>, mientras que

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

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

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ . E.T. = error típico; pr = aportación relativa de la variable; pr<sup>2</sup>: varianza explicada; sr: aportación absoluta de la variable.  $R^2 = 0,54$ ;  $[F(4,30) = 8,87$ ;  $p < 0,05$ ]. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MSNQ: Multiple Sclerosis Screening Questionnaire; FSS: Fatigue Severity Scale.

los datos acerca de su relación con la ansiedad son escasos<sup>22</sup>. La interpretación de estas asociaciones es conflictiva, ya que la fatiga puede ser un síntoma más de las alteraciones del estado de ánimo, en particular de la depresión. En nuestro estudio, el instrumento utilizado para valorar la depresión minimiza el peso de la fatiga, por lo que los resultados obtenidos indicarían una auténtica relación entre estos dos componentes valorados de forma independiente.

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

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

## BIBLIOGRAFÍA

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

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