



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Ο ρόλος των SSRIs και SNRIs στην Πολλαπλή Σκλήρυνση

Λαγκαδίτη Παναγιώτα-Άννα
Ψυχολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2024



**DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY**



**POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

The role of SSRIs and SNRIs in Multiple Sclerosis

Lagkaditi Panagiota-Anna

Psychologist

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larissa, September 2024

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΛΑΓΚΑΔΙΤΗ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ-ANNA

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Μπακιρτζής Χρήστος, Νευρολόγος MD, MSc, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Μπακιρτζής Χρήστος: Νευρολόγος MD, MSc, PhD, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

2. Δαρδιώτης Ευθύμιος: Καθηγητής Νευρολογίας Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής Παν. Νευρολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

3. Σγάντζος Μάρκος: Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας – Ιστορίας της Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό Μέλος: Δαρδιώτης Ευθύμιος: Καθηγητής Νευρολογίας Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Διευθυντής Παν. Νευρολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: The role of SSRIs and SNRIs in Multiple Sclerosis

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για όλη τη βοήθεια και την προσοχή που έδειξε στην προσπάθειά μου τον κ. Μπακιρτζή Χρήστο, Νευρολόγο MD, MSc, PhD, Ακαδημαϊκό Υπότροφο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Ο κ. Μπακιρτζής ήταν από την αρχή δίπλα μου, με στήριξε και με κατεύθυνε με μοναδικό τρόπο, τόσο για την ολοκλήρωση της εργασίας μου όσο και γενικότερα στην πορεία μου ως μεταπτυχιακή φοιτήτρια. Οι γνώσεις που κατέχει πάνω στον τομέα της νευρολογίας, και ειδικότερα στον πληθυσμό με Πολλαπλή Σκλήρυνση, με έκαναν να νιώθω ασφάλεια σχετικά με την σωστή καθοδήγηση που θα είχα από τον ίδιο στην διεξαγωγή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Λαγκαδίτη Παναγιώτα-Άννα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μια αυτοάνοση και νευροεκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Οι ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση εμφανίζουν σε σημαντικό βαθμό συννοσηρότητες όπως κατάθλιψη, ψυχοσυναισθηματικό στρες, κόπωση, νευροπαθητικό πόνο και ημικρανίες. Η παρούσα εργασία κάνει μία ανασκόπηση σε έρευνες που έχουν γίνει αναφορικά στον ρόλο των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και επαναπρόσληψης σεροτονίνης - νοραδρεναλίνης (SNRIs). Ειδικότερα έχει φανεί ο θεραπευτικός ή προστατευτικός ρόλος των SSRIs και SNRIs πέραν των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, και σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση που εμφανίζουν σωματική και γνωστική κόπωση, νευροπαθητικό πόνο, ψυχοσυναισθηματικό στρες και ημικρανία. Μέσα από την ανασκόπηση γίνεται εμφανής η ανάγκη για περαιτέρω μελέτη του ρόλου των αντικαταθλιπτικών στις σωματικές και ψυχικές εκδηλώσεις των ασθενών με Πολλαπλή Σκλήρυνση.

Λέξεις κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, θεραπεία, σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, κατάθλιψη, κόπωση, νευροπαθητικός πόνος, ψυχοσυναισθηματικό στρες, ημικρανία.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is an autoimmune and neurodegenerative disease of the Central Nervous System. Patients with Multiple Sclerosis show a significant degree of comorbidities such as depression, psycho-emotional stress, fatigue, neuropathic pain and migraines. This paper reviews the research that has been done on the role of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). In particular, the therapeutic or protective role of SSRIs and SNRIs has been seen beyond depressive symptoms, and in patients with Multiple Sclerosis who experience physical and cognitive fatigue, neuropathic pain, psycho-emotional stress and migraine. Through the review, the need for further study of the role of antidepressants in the physical and mental manifestations of patients with Multiple Sclerosis becomes apparent.

Key words: Multiple Sclerosis, therapy, serotonin, noradrenaline, depression, fatigue, neuropathic pain, psycho-emotional stress, migraine.

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	11
1.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ.....	11
1.3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	11
1.4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ.....	12
1.5. ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ.....	12
1.6. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ.....	13
1.7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ.....	13
2. ΜΟΝΟΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ – ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	15
3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ SSRIs.....	16
3.1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ.....	16
3.2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΩΝ SSRIs.....	17
3.3. ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ.....	19
3.4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΩΝ SNRIs.....	19
4. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΠΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ.....	21
4.1. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	21
4.1.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	23
4.2. ΨΥΧΟΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ.....	24
4.3. ΚΟΠΩΣΗ.....	25
4.3.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ.....	26
4.4. ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ.....	26
4.4.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ.....	27
4.5. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	28
4.5.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ.....	29
5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	31

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ENY= Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ΚΝΣ= Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

NM= Νωτιαίος Μυελός

ΠΣ= Πολλαπλή Σκλήρυνση

ACTH= Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη

BBB= Blood Brain Barrier

BDI= Beck Depression Inventory

CRH= Κορτικοεκλυτίνη

DTI= Diffusion Tensor Imagin

EAE= Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

GABA= Gamma- Aminobutyric Acid

IASP= International Association for the Study of Pain

IFN= Ιντερφερόνη

IL= Ιντερλευκίνη

MRI= Magnetic Resonance Imaging

mRNA= messenger ribonucleic acid

MRS= Magnetic Resonance Spectroscopy

NE= Norepinephrine

NK= Natural killer cell

NSIA= Centralization of noxious stimulus- induced analgesia

OPCs= Oligodendrocyte progenitor cell

PAG= Periaqueductal gray

PET= Positron Emission Tomography

SNRIs= Selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors

SSRIs= Selective serotonin reuptake inhibitors

TNF- α = Tumor necrosis factor- alpha

5 HT= 5 hydroxytryptamine receptors

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει πληθώρα ερευνητικών δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά στον ρόλο που κατέχουν οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs) σε ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση, καθώς πέραν της θεραπείας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ο ρόλος τους στην ανακούφιση του ψυχοσυναισθηματικού στρες, κόπωσης, νευροπαθητικού πόνου και ημικρανίας σε αυτόν τον πληθυσμό έχει μελετηθεί σε μέτριο βαθμό.

1.2.ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και νευροεκφύλιση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ενώ αποτελεί μία χρόνια και αυτοανοδιαμεσολαβούμενη ασθένεια του ΚΝΣ (Browne et al., 2014; National Multiple Sclerosis Society). Στην ΠΣ η μυελίνη, η οποία περιβάλλει τους νευράξονες, υπόκειται σε εκφύλιση με αποτέλεσμα να δημιουργείται σκληρός συνδετικός ιστός σε διάσπαρτα σημεία του εγκεφάλου και του Νωτιαίου Μυελού (NM), οι λεγόμενες απομυελινωτικές πλάκες. Η εκφύλιση αυτή είναι απόρροια εστιακών διεισδύσεων των μακροφάγων και των T- λεμφοκυττάρων, όπως και θανάτου των ολιγοδενδροκυττάρων (Loma & Heyman, 2011).

1.3.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σύμφωνα με την αναθεωρημένη έκδοση Atlas MS 3η έκδοση του 2020 - 2022 υπάρχουν 2,8 εκατομμύρια άνθρωποι που ζουν με ΠΣ παγκοσμίως. Αυτό σημαίνει ότι 1 στους 3.000 ανθρώπους στον κόσμο ζει με τη νόσο. Συγκριτικά με την έκδοση του 2013, οι ασθενείς με ΠΣ έχουν αυξηθεί κατά 2,3 εκατομμύρια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στις καλύτερες μεθόδους καταμέτρησης και καταγραφής των ατόμων παγκοσμίως, στο μεγαλύτερο προσδόκιμο διαβίωσης των ασθενών αλλά και στον κίνδυνο αύξησης της νόσου. Παρόλο που ο αριθμός των ατόμων με ΠΣ αυξήθηκε, η ηλικία και το φύλο είναι παρόμοια με την έκθεση του 2013. Όσον αφορά το φύλο, οι γυναίκες προσβάλλονται σε διπλάσιο ποσοστό (69%) από τους άντρες (31%). Πιο συγκεκριμένα, σε περιοχές της Ανατολικής Μεσογείου η αναλογία γυναικών- ανδρών είναι 2:1, ενώ σε άλλες χώρες φτάνει το 3 ή ακόμα και το 4:1, όπως πχ στην Αίγυπτο ή στο Ιράν, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά συνήθως εμφανίζεται μεταξύ 30-40 ετών με μέση ηλικία τα 32 έτη (Multiple Sclerosis International Federation).

1.4.ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Η ΠΣ είναι μια νόσος με αρκετές παραλλαγές καθώς τα συμπτώματα διαφέρουν τόσο στον ίδιο τον ασθενή με το πέρασμα του χρόνου όσο και μεταξύ διαφορετικών νοσούντων.

Τα κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν σπαστικότητα και αισθητικές διαταραχές των άκρων, αταξία στη βάδιση καθώς και επιπλοκές στο ουροποιητικό σύστημα. Παράλληλα, ενδέχεται να εμφανιστούν αισθητικά ελλείμματα, κόπωση, νοητικά ελλείμματα και διαταραχές συναισθήματος. Σημεία που υποδηλώνουν την πιθανή έναρξη της νόσου είναι το σημείο Lhermitte, το φαινόμενο Uhthoff όπως και διαπυρηνική οφθαλμοπληγία και η οπτική νευρίτιδα (Brownlee et al., 2017).

1.5.ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η Διεθνής Εταιρία για την ΠΣ παρουσίασε τους φαινοτύπους της νόσου το 1996. Έπειτα από αναθεωρήσεις που έγιναν το 2013 και σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα οι φαινότυποι είναι οι εξής (Correale et al., 2017; Ghasemi et al., 2017; National Multiple Sclerosis Society):

1. Υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (RRMS, Relapsingremitting Multiple Sclerosis). Είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου επηρεάζοντας περίπου το 80% των ασθενών. Οι ασθενείς με RRMS βιώνουν περιόδους εξάρσεων και υφέσεων με την αναπηρία που προκαλείται να εξαλείφεται ολοκληρωτικά ή να παραμένει σε ορισμένο βαθμό νευρολογική σημειολογία (Weiner, 2008).

2. Δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ (SPMS, Secondary Progressive Multiple Sclerosis). Η συγκεκριμένη μορφή της ΠΣ χαρακτηρίζεται από περιόδους οξέων επιθέσεων ανάμεσα στις οποίες το άτομο βιώνει νευρολογική ύφεση, χωρίς ωστόσο οι περίοδοι κάμψης να είναι καθορισμένες. Ως εκ τούτου συσσωρεύεται νευρολογική σημειολογία και αναπηρία (Gajofatto, 2017). Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% με RRMS υπολογίζεται ότι θα υποπέσει στη συγκεκριμένη μορφή της ασθένειας.

3. Πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ (PPMS, Primary Progressive Multiple Sclerosis). Ο ασθενής στην PPMS βιώνει μια κατάσταση στην οποία δεν συναντά περιόδους υφέσεων από την αρχική εκδήλωση της συμπτωματολογίας, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται προοδευτικά νευρολογική αναπηρία χωρίς ωστόσο να υπάρχουν περίοδοι οξέων εκδηλώσεων. Υπολογίζεται ότι κατά προσέγγιση πάσχει το 10-15% των ασθενών με ΠΣ (Correale et al., 2017).

1.6.ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η ΠΣ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος ενώ η ακριβής αιτοπαθογένειά της παραμένει άγνωστη (Häusler & Weber, 2019). Στην παθολογία της νόσου εμπλέκονται τόσο παράγοντες γενετικής προδιάθεσης, αυτοανοσίας, νευροεκφυλιστικοί μηχανισμοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες (Waubant et al., 2019).

Όσον αφορά τον παράγοντα της γενετικής προδιάθεσης, διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως ο γενετικός παράγοντας μπορεί να αποτελέσει αιτία εκδήλωσης της ΠΣ. Ως επί το πλείστον, οι γενετικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος και πιο συγκεκριμένα γίνεται λόγος για ανοσοαπόκριση οδηγώντας σε φλεγμονή του ΚΝΣ και κατ' επέκταση σε απομυελίνωση και εκδήλωση των συμπτωμάτων της ΠΣ (Häusler & Weber, 2019).

Αναφορικά στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, μελέτες έχουν δείξει τη συμβολή του ιού Ebstein – Barr (Oskari Virtanen & Jacobson, 2012), το κάπνισμα (Simon et al., 2010; Wingerchuk, 2012), την παχυσαρκία (Mokry et al., 2016) και την έλλειψη βιταμίνης D (Häusler & Weber, 2019).

Σχετικά με το αγγειακό σύστημα, έχει φανεί κατά κύριο λόγο η ύπαρξη διαταραχής της λειτουργίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB). Στην εν λόγω διαταραχή, τα ανοσοποιητικά κύτταρα διεισδύουν στο ΚΝΣ προκαλώντας φλεγμονή μέσα από την απελευθέρωση τοξικών μεταβολίτων και κατ' επέκταση καταστροφή των νευρώνων και των ολιγονεδροκυττάρων (Talaie, 2016).

1.7.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Μέχρι στιγμής, πλήρης θεραπευτική αντιμετώπιση της ΠΣ δεν υφίσταται. Στόχος της θεραπευτικής ανοσοτροποποιητικής αγωγής είναι κατά κύριο λόγο ο έλεγχος της ασθένειας με σκοπό τη μείωση των πιθανοτήτων υποτροπής της νόσου (Meuth et al., 2010; Robertson & Moreo, 2016).

Για οξεία επεισόδια χορηγούνται κατά κύριο λόγο κορτικοστεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη) ενώ παλαιότερα χορηγούνταν και φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) (Berkovich, 2012). Στην περίπτωση που η χρήση των κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται αποτελεσματική, προτείνεται η διαδικασία της πλάσμαφαίρεσης (Martinelli et al., 2009). Όσον αφορά την πρόληψη υποτροπών ενδείκνυνται οι ανοσοτροποποιητικές ή ανασοκατασταλτικές θεραπείες (Meuth et al., 2010; Vargas & Tyor, 2017). Σχετικά με την ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου χρησιμοποιείται συμπτωματική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα, για τη σπαστικότητα χορηγείται βακλοφαίνη ή τιαζιδίνη (Hurvitz et al., 2013; Nathoo & Mackie, 2017; Patejdl & Zettl, 2017), για τη διαχείριση των

συμπτωμάτων κόπωσης χρησιμοποιείται αμανταδίνη και μονταφινίλη (Ledinek et al., 2013) και για τη διαχείριση της ικανότητας βάδισης η φαμπριδίνη (Filli et al., 2017). Ακόμη, για διαταραχές της ουροδόχου κύστης και συγκεκριμένα σε περιπτώσεις σπαστικότητας της κύστης χορηγείται οξυμπουτίνη ή προπανθελίνη (Zifko et al., 2002), ενώ για συμπτώματα τρόμου των άκρων ενδείκνυται η χορήγηση κλοναζεπάμης ή καρβαμαζεπίνης (Hurvitz et al., 2013; Nathoo & Mackie, 2017).

2. ΜΟΝΟΑΜΙΝΕΡΓΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΙΚΟ – ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η αλληλεπίδραση μεταξύ νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος είναι μια από τις πιο αναπτυσσόμενες περιοχές μελέτης όσον αφορά την παθογένεση της ΠΣ (Carandini et al., 2021).

Η ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη και σεροτονίνη, οι μονοαμινεργικοί δηλαδή νευροδιαβιβαστές, έχοντας την ικανότητα να συνδέονται με τα κύτταρα τόσο του νευρικού όσο και του ανοσοποιητικού συστήματος (Melnikov et al., 2018), αποτελούν βασικούς παράγοντες αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο συστημάτων ρυθμίζοντας τη λειτουργία τους (Melnikov et al., 2020). Οι μονοαμινεργικοί νευρώνες στον εγκέφαλο βρίσκονται μέσα στο εγκεφαλικό στέλεχος (Kandel et al., 2000) και έχουν κρίσιμο ρόλο σε λειτουργίες όπως είναι η διάθεση, το αίσθημα ανταμοιβής και η γενικότερη γνωστική ικανότητα (Bianciardi et al., 2016). Όσον αφορά τις μονοαμίνες εκτός εγκεφάλου, αυτές συντίθενται κατά κύριο λόγο από ανοσοκύτταρα ή εντερικά εντεροχρωμαφινικά κύτταρα, ρυθμίζοντας ποικίλες διεργασίες του ανοσοποιητικού συστήματος (Malinova et al., 2018). Οι οδοί των μονοαμινεργικών νευρώνων μπορούν να απορρυθμιστούν σε πολλές ψυχιατρικές ή νευρολογικές παθήσεις, αποτελώντας στόχο για κλινικά φάρμακα (Bär et al., 2016).

Μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* και *in vitro* αναφέρονται στην ικανότητα των SSRIs στη βελτίωση των συμπτωμάτων της ΠΣ και της Περιφερειακής Αυτοάνοσης Εγκεφαλομυελίτιδας (EAE) (Melnikov et al., 2021; Stamoula et al., 2021).

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ SSRIs

3.1.ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

Η σεροτονίνη (5 HT) είναι ένας νευροδιαβιβαστής ο οποίος παράγεται από την τρυπτοφάνη, η οποία είναι αμυνοξύ. Χημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στον ανθρώπινο οργανισμό μετατρέπουν την τρυπτοφάνη σε σεροτονίνη (Fakhfour et al., 2019). Η σεροτονίνη ασκεί δράση στο γαστρεντερικό σύστημα αλλά και στο ΚΝΣ και συγκεκριμένα στον εγκεφαλικό φλοιό, τον υποθάλαμο και το μεταχιακό σύστημα επιδρώντας σε γνωστικές ικανότητες, διάθεση, σεξουαλικές συμπεριφορές και λειτουργίες του γαστρεντερικού συστήματος (Baganz and Blakely, 2012). Ακόμη, αποτελεί κύριο μεσολαβητή της αλληλεπίδρασης μεταξύ κεντρικού νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, η 5-HT έχει βασικό ρόλο στην εκδήλωση νευροψυχολογικών συμπτωμάτων στην ΠΣ όπως είναι η κατάθλιψη, η κόπωση ή οι γνωστικές στρεβλώσεις αλλά και στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, στη δραστηριότητα των εν λόγω κυττάρων και στην παραγωγή κυτοκινών (Malinova et al., 2018), καθώς φαίνεται ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν σεροτονινεργικούς υποδοχείς. (Melnikov et al., 2021). Αξίζει να σημειωθεί ότι πληθώρα ανοσοκυττάρων, σχεδόν όλα, εκφράζουν ένα στοιχείο 5-HT (πχ. 5-HT1-, 5-HT2-, 5-HT3-, 5-HT4-, και 5-HT7-υποδοχείς σεροτονίνης (SERT) (Herr et al., 2017). Από την άλλη, κάποια ανοσοκύτταρα όπως είναι τα δενδριτικά, ενώ δεν εμπλέκονται στη σύνθεση της σεροτονίνης, επιτρέπουν την πρόσληψη αυτής από το περιβάλλον (Oleskin et al., 2017).

Οι SSRIs είναι τα πιο κοινά συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Poluzzi et al., 2013), κυκλοφόρησαν τη δεκαετία του 1980 (Dale et al., 2015) και είναι φλουοξετίνη, σερτραλίνη, παροξετίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη και φλουβοξαμίνη. Βασικός στόχος των SSRIs είναι η αναστολή του υποδοχέα SERT, ο οποίος εμπλέκεται στην επαναπρόσληψη σεροτονίνης. Οι SSRIs έχουν ως πλεονέκτημα, συν τοις άλλοις, το γεγονός ότι η θεραπευτική τους χρήση δεν περιορίζεται στην ανακούφιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Bose et al., 2008; Rush et al., 2011). Ένας πιο ακριβής μηχανισμός δράσης των SSRIs είναι "η καθυστερημένη αποθάρρυνση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης σε τουλάχιστον τέσσερις βασικές οδούς που συμβαίνουν μετά την απευαισθητοποίηση των 5-HT1A και 5-HT1B αυτοϋποδοχέων" (Fasipe, 2018). Μετά τη χορήγηση SSRIs οι υποδοχείς επαναπρόσληψης αναστέλλονται αμέσως. Η ενέργεια αυτή ενισχύει την αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης κατά κύριο λόγο στη σωματοδενδριτική περιοχή αλλά όχι στην τελική προσυναπτική περιοχή όπου δρα η σεροτονίνη ώστε να λειτουργήσει θεραπευτικά. Για τον παραπάνω λόγο, οι SSRIs δεν έχουν άμεση και γρήγορη θεραπευτική δράση. Εν συνεχεία, μόλις μπλοκάρουν οι υποδοχείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και αυξηθούν τα επίπεδα αυτής στη σωματοδενδριτική περιοχή, απευαισθητοποιούνται οι υποδοχείς 5HT1A, μειώνεται η νευρωνική παλμική ροή και αυξάνεται η ροή σεροτονίνης στην τερματικό μέρος της

προσυναπτικής μεμβράνης. Εν τέλει, απευαισθητοποιούνται οι υποδοχείς του τερματικού προσυναπτικού 5HT1B αλλά και των μετασυναπτικών υποδοχέων σεροτονίνης. Το γεγονός ότι απευαισθητοποιούνται οι παραπάνω υποδοχείς σχετίζεται με την ανοχή του οργανισμού σε οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες των SSRIs (Bose et al., 2008; Rush et al., 2011).

Παράλληλα, η δράση των αντικαταθλιπτικών έχει υποστηριχθεί και όσον αφορά την ενίσχυση και τον πολλαπλασιασμό των ολιγοδενδροκυττάρων (Ghareghani et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα, τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν κύριο ρόλο στη διαδικασία της επαναμυελίνωσης σε ασθενείς με ΠΣ. Ως εκ τούτου, τα αντικαταθλιπτικά ή οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης, οι οποίοι συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων των ολιγοδενδροκυττάρων (OPCs) σε ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα, μπορούν να ενισχύσουν την επαναμυελίνωση και κατ' επέκταση τη νευροπροστατευτική δράση των κυττάρων αυτών (Ainatzoglou et al., 2021).

3.2.ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΩΝ SSRIs

Η σύγχρονη βιβλιογραφία παραθέτει πληθώρα ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τον ρόλο των SSRIs στην τροποποίηση των αυτοάνοσων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των σωματικών συμπτωμάτων της ΠΣ (San Hernandez et al., 2020). Πρόσφατες αναλύσεις έχουν δείξει ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα 5-HT2B- σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ από τη χορήγηση φλουοξετίνης έχει καταστείλει τη σύνθεση ιντερλευκίνης-17 (IL-17) και ιντερφερόνης γ (IFN-γ) από τα Τ κύτταρα (Bhat et al., 2010; Mohr et al., 2001; Sviridova et al., 2021). Ακόμη, η σεροτονίνη, χαρακτηριζόμενη από ικανότητες ανοσορρύθμισης, είναι ικανή να ενεργοποιήσει τα Τ κύτταρα, να οδηγήσει σε απελευθέρωση κυτοκίνης από μονοκύτταρα και να διεγείρει τα κύτταρα δολοφόνους (NK) (Yin et al., 2006).

Στην ΕΑΕ έχει γίνει σαφές ότι η θεραπεία με σερτραλίνη και φλουοξετίνη μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα και να συμβάλλει στην ύφεση των συμπτωμάτων στα ζωικά μοντέλα (Yuan et al., 2012).

Γνωρίζοντας την ικανότητα της διέγερσης της γλυκογονόλυσης των αστροκυττάρων μέσω της φλουοξετίνης, η οποία χρησιμεύει ως πηγή ενέργειας για τους άξονες, οι Mostert et al. σε μελέτη που πραγματοποίησαν το 2006, έδειξαν πως η χορήγηση φλουοξετίνης αύξησε τον Μ.Ο. της Ν-ακετυλοσπαρτικής (NAA)/ κρεατινίνης στη λευκή ουσία των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά, ρίχνουν φως στην υπόθεση της ενδεχόμενης αναστρέψιμης αξονικής βλάβης στο ΚΝΣ των ασθενών με ΠΣ αλλά και στη νευροπροστατευτική δράση της φλουοξετίνης (Mostert et al., 2006).

Οι Sijens et al. το 2008 μελέτησαν την επίδραση της φλουοξετίνης στην αύξηση των εξωκυτταρικών επιπέδων σεροτονίνης σε ασθενείς με ΠΣ. Οι μελετητές χρησιμοποίησαν τις

απεικονιστικές μεθόδους του τανυστή διάχυσης (DTI) και τη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS). Στους ασθενείς έπειτα από τη λήψη φλουοξετίνης για διάστημα 14 ημερών, φάνηκε βελτίωση στην δομική ακεραιότητα της φυσιολογικά απεικονιζόμενης λευκής ουσίας και στις μεταβολικές ιδιότητες των περιοχών που μελετήθηκαν. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα παρέχουν ενδείξεις για τον ενδεχόμενο νευροπροστατευτικό ρόλο της φλουοξετίνης στους ασθενείς με ΠΣ (Sijens et al., 2008).

Η έρευνα του 2017 των Bhat et al. έδειξε ότι η θεραπευτική προσέγγιση με φλουοξετίνη μπορεί να μειώσει την παραγωγή IL-17 και IFN- γ σε σπληνοκύτταρα και σε CD3 T κύτταρα (Bhat et al., 2017). Ακόμη, η μελέτη των Krivenko et al. το 2020 έδειξε επίσης την ανασταλτική δράση του παραπάνω νευροδιαβιβαστή στην παραγωγή IL-6 και IL-1 β από δένδριτικά κύτταρα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα μορφή αλλά και σε υγιείς μάρτυρες (Krivenko et al., 2020).

Έχει, ακόμη, φανεί ότι η φλουοξετίνη κατέχει αντιφλεγμονώδη δράση στα μακροφάγα της περιφέρειας και στα μικρογλοιακά κύτταρα (Melnikov et al., 2021). Οι Mariani et al. (2022) έδειξαν μέσα από την έρευνά τους ότι οι SSRIs καταστέλλουν την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και συμβάλλουν στην αναστολή της δραστηριότητας των μακροφάγων (Mariani et al., 2022). Επιπλέον, η φλουοξετίνη μέσω του υποδοχέα 5-HT_{2B} κατέχει ανασταλτικό ρόλο στην ενεργοποίηση των A1-αντιδρόνων αστροκυττάρων (Fang et al., 2022).

Με βάση την υπόθεση της βελτιστοποίησης των συμπτωμάτων της ΠΣ μέσω των SSRIs, οι Melnikov et al. (2022) πραγματοποίησαν μια μελέτη με σκοπό να αξιολογηθεί η χρήση φλουοξετίνης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν θετικά σε θεραπεία πρώτης γραμμής όπως η IFN- β και η οξική γλατιραμέρη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της φλουοξετίνης με την ανοσοτροποποιητική θεραπεία έδειξε μετά από έναν χρόνο μείωση των υποτροπών αλλά και μείωση των νέων βλαβών όπως έγινε γνωστό μέσα από Μαγνητική Τομογραφία (MRI) (Melnikov et al., 2022).

Αναφορικά στον SSRI εσιταλοπράμη, έχει τη δυνατότητα ρύθμισης της δραστηριότητας του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων (ΥΠΑ). Έχει φανεί ότι η χορήγησή της είναι ικανή να καταστείλει την υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΠΑ σε συνθήκες χρόνιου στρες (Nikisch et al., 2005).

Τέλος, το 2017, οι Ghareghani et al. παρατήρησαν πως η φλουβοξαμίνη συνέβαλε στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στη βιωσιμότητα των αστροκυττάρων και των ολιγονεδροκυττάρων (Ghareghani et al., 2017).

3.3.ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ

Διάφορες μελέτες οι οποίες έχουν γίνει στο ΚΝΣ ποντικών με ΕΑΕ, έχουν κάνει λόγο, πέρα από τη σεροτονίνη, για στρεβλώσεις στα επίπεδα νοραδρεναλίνης (NE) και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) (Bhat et al., 2010). Οι εν λόγω νευροδιαβιβαστές έχουν νευρωνικές αλλά και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες καθώς έχει φανεί ότι ρυθμίζουν τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων, αλλά μειώνουν και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων στην ΕΑΕ μέσα από αντιφλεγμονώδεις οδούς (Bhat et al., 2010; Levite, 2008). Ακόμη, τα μακροφάγα και τα Τ κύτταρα, εκφράζοντας μονοαμινεργικούς υποδοχείς, έχουν τη δυνατότητα να συνθέτουν σεροτονίνη, ντοπαμίνη, GABA και γλουταμινικό οξύ (Yin et al., 2006).

Η μείωση των μονοαμινεργικών νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο μπορεί να προκληθεί άμεσα, μέσω φλεγμονής αλλά και έμμεσα ως αποτέλεσμα δομικής βλάβης. Στην ΠΣ, η δυσλειτουργία των μονοαμινών ενδέχεται να συσχετίζεται άμεσα με την απώλεια μονοαμινεργικών νευρώνων του εγκεφαλικού στελέχους, το οποίο είναι βασικός στόχος της νόσου, όσο και με την αξονική βλάβη των μονοαμινεργικών ινών (Manjaly et al., 2019).

3.4.ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΡΟΛΟ ΤΩΝ SNRIs

Οι SNRIs είναι μια από τις κατηγορίες αντικαταθλιπτικών που κυκλοφόρησαν τη δεκαετία του 1990 και είναι βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη και λεβομιλνασιπράνη (Dale et al., 2015). Χρησιμοποιούνται εκτός από την ανακούφιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, και για διαταραχές πόνου όπως είναι οι νευροπάθειες και η ινομυαλγία (Fasipe, 2018). Η δράση τους έχει να κάνει τόσο με τη σεροτονίνη όσο και με τη νοραδρεναλίνη, αφού αναστέλλεται τόσο η επαναπρόσληψη της μίας όσο και της άλλης. Το γεγονός ότι δεν έχουν συγγένεια με μουσκαρινικούς, ισταμινικούς και α1- αδρενεργικούς υποδοχείς συμβάλλει στην ανεκτικότητα των ανεπιθύμητων παρενεργειών συγκριτικά με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ακόμη, οι SNRIs αποτελούν κατηγορία φαρμάκων με σημαντική ανταπόκριση και ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ μειώνουν σημαντικά το ποσοστό υποτροπής. Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ασθενείς αναπτύσσουν καλή ανοχή στη χορήγηση SNRIs, υπάρχει η δυνατότητα για μακροχρόνια χρήση και σε υψηλές δόσεις, εφόσον χρειαστεί (Lambert & Bourin, 2002).

Η δράση των SNRIs εξαρτάται από τη δοσολογία στην οποία χορηγούνται. Πιο συγκεκριμένα, σε χαμηλές δόσεις αναστέλλουν τους υποδοχείς SERT, υιοθετούν δηλαδή των ρόλο των SSRIs, σε μέτρια δοσολογία αναστέλλουν την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης (NE), ενώ η υψηλή δοσολογία αναστέλλουν την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης. Αναφορικά στην επαναπρόσληψη ντοπαμίνης, έχει φανεί ότι οι υποδοχείς μεταφοράς νοραδρεναλίνης μεταφέρουν και ένα ποσοστό ντοπαμίνης. Το γεγονός ότι ο προμετωπιαίος φλοιός έχει μειωμένους υποδοχείς ντοπαμίνης

(DAT), οι SNRIs έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν σε σημαντικό βαθμό τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στο συγκεκριμένο τμήμα του ΚΝΣ (Fasipe, 2018).

4. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΠΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Η ΠΣ έχει φανεί ότι έχει ιδιαίτερη συννοσηρότητα με ψυχικές διαταραχές (Ghaffar & Feinstein, 2007). Σε πολλές περιπτώσεις τα νευρολογικά συμπτώματα της νόσου έπονται των ψυχιατρικών εκδηλώσεων (Labiano-Fontcuberta et al., 2015; Yusuf et al., 2020) με τα δεύτερα να αποτελούν αρνητικούς παράγοντες της καθημερινής λειτουργικότητας των ασθενών σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου (Haussleiter et al., 2009).

Διάφοροι μελετητές προτείνουν ως παράγοντες πυροδότησης των ψυχιατρικών εκδηλώσεων την αυτοανοσία, τη δυσλειτουργία του άξονα ΥΠΑ και τους υποκειμενικούς στρεσογόνους παράγοντες (Burfeind et al., 2016; Hanken et al., 2014; Liu et al., 2009; Paparrigopoulos et al., 2010).

Οι νευροψυχιατρικές συννοσηρότητες σχετίζονται με κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας (McKay et al., 2018), ενώ οι ασθενείς με ψυχιατρικές συννοσηρότητες φαίνεται να έχουν χαμηλότερη επίδοση σε δοκιμασίες νευροψυχολογικής εκτίμησης (Julian et al., 2007), μικρότερη συμμόρφωση με τη φαρμακολογική θεραπεία (Labiano-Fontcuberta et al., 2015) αλλά και πιο φτωχό υποστηρικτικό περιβάλλον (Gilchrist & Creed, 1994). Ως αποτέλεσμα αυτών, η ποιότητα ζωής τους είναι σε σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ψυχιατρική συννοσηρότητα (Amato et al., 2001). Επίσης, τα μεγάλα επίπεδα άγχους συσχετίζονται με την εμφάνιση υποτροπών στην ΠΣ (Potagas et al., 2008). Για τους παραπάνω λόγους, οι ασθενείς με ΠΣ οφείλεται να προσεγγίζονται πολυδιάστατα αλλά και με επαρκή φαρμακολογική θεραπεία με στόχο τη συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής τους (Haussleiter et al., 2009).

4.1.ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η συχνότερη ψυχιατρική διαταραχή που έχει φανεί ότι επηρεάζει τους ασθενείς με ΠΣ είναι, τόσο κατά τα αρχικά στάδια όσο και στην πορεία της νόσου (Amato et al., 2001), η κατάθλιψη σε ποσοστό που φτάνει μέχρι και το 50% (Boeschoten et al., 2017). Η κατάθλιψη μπορεί να εμφανιστεί ως απώλεια ενδιαφέροντος, θλίψη, ανικανότητα, αλλαγές στην ποιότητα ύπνου ή στις διατροφικές συνήθειες κ.α. (Kobelt et al., 2017). Ακόμη, η ψυχιατρική αυτή συννοσηρότητα ενδέχεται να οδηγήσει σε διαταραχές στη συμμόρφωση των ασθενών με τη λήψη της νοσοτροποποιητικής τους αγωγής (D'Amico et al., 2016). Έρευνες έχουν δείξει πως οι ασθενείς με ΠΣ και συννοσηρή κατάθλιψη έχουν σχεδόν πενταπλάσιες πιθανότητες να απομακρυνθούν από την τυπική τήρηση της θεραπείας τους συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς συννοσηρή κατάθλιψη (Bruce et al., 2010; Kołtuniuk & Rosińczuk, 2021). Ακόμη, εκδηλώσεις όπως γνωστικά ελλείμματα ή κόπωση ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της κατάθλιψης, γεγονός που και αυτό με

τη σειρά του ενδέχεται να απομακρύνει τον ασθενή από τη σωστή λήψη της τροποποιητικής για την ΠΣ θεραπείας (Brenner & Piehl, 2016).

Σχετικά με την αυτοκτονική διάθεση, αποτελεί συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΠΣ (Feinstein, 2002). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2015 φάνηκε ότι μόνο ένας ασθενής με κατάθλιψη λάμβανε αγωγή, γεγονός που φανερώνει ότι η συναισθηματική κατάσταση των ασθενών με ΠΣ πολλές φορές δεν λαμβάνεται υπόψη (Nunnari et al., 2015).

Το υψηλό αυτό ποσοστό συννοσηρότητας μπορεί να υποστηρίξει την υπόθεση σύμφωνα με την οποία η αιτία της εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα μείωσης των μονοαμινών ή γενικότερης αλλοίωσης του ΚΝΣ και όχι απλά ως αντίδραση του ατόμου στο άκουσμα της διάγνωσης της ΠΣ (Grech et al., 2019).

Έχει φανεί ότι η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ΠΣ μέσα από τη δημιουργία όσεων (Burns et al., 2013). Ακόμη, ο ρόλος της κατάθλιψης στην παθογένεια της ΠΣ επιβεβαιώνεται και από την επίδραση που έχει η αντικαταθλιπτική αγωγή ή οι ψυχοθεραπευτικές στρατηγικές αντιμετώπισης στην πορεία της νόσου (Stamoula et al., 2021). Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΠΣ είναι αμφίδρομη.

Παράλληλα, η κατάθλιψη με την ΠΣ μοιράζονται κοινούς ανοσολογικούς μηχανισμούς. Αναλυτικότερα, έχει φανεί ότι η νευροφλεγμονή σε συνδυασμό με διαταραχή των βιογενών αμινών μπορεί να οδηγήσει στην παθογένεια της κατάθλιψης (Troubat et al., 2021). Πιο συγκεκριμένα, τμήματα των Th-17 κυττάρων εμπλέκονται στην παθογένεια της ΠΣ αλλά και της κατάθλιψης (Tahmasebinia & Pourgholaminejad, 2017). Τα Th17 αποτελούν υποπληθυσμό των CD4 T κυττάρων και συμβάλλουν στην παραγωγή προφλεγμονοδών κυτοκινών όπως η IL-17, η IL-21, η IL-22 και εμπλέκονται σε διαδικασίες αυτοανοσίας (Singh et al., 2014). Ακόμη, ο ρόλος τους έχει αποδειχθεί στην ανάπτυξη φλεγμονοδών νοσών του ΚΝΣ (Tahmasebinia & Pourgholaminejad, 2017). Έχει φανεί ότι τα Th-17 κύτταρα, και συγκεκριμένα η παραγωγή IL-17, έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και να κατευθυνθούν στο ΚΝΣ (Kebir et al., 2007; Reboldi et al., 2009).

Μελέτη η οποία υποστηρίζει τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και κυττάρων Th-17 στην ΠΣ είναι αυτή των Sales et al. (2021), οι οποίοι έδειξαν αφενός τα αυξημένα επίπεδα IL-6 και της IL-1β σε ασθενείς με RRMS και κατάθλιψη συγκριτικά με ασθενείς με ΠΣ χωρίς κατάθλιψη (Sales et al., 2021) και αφετέρου χαμηλά επίπεδα IL-10, η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση, σε ασθενείς με ΠΣ και κατάθλιψη (Melnikov et al., 2017).

Λίγο αργότερα, τα αποτελέσματα της έρευνας των Sacramento et al. (2022) έδειξαν αυξημένα επίπεδα IL-1β, IL-6 και IL-17 σε ασθενείς με ΠΣ και κατάθλιψη συγκριτικά με ασθενείς με ΠΣ χωρίς καταθλιπτικά συμπτώματα (do Sacramento et al., 2022).

Ακόμη, έρευνες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε ζωικά μοντέλα μέσω χορήγησης προφλεγμονοδών κυτοκινών έχουν δείξει την εμφάνιση «συμπεριφοράς ασθένειας» (διαταραχές ύπνου, γνωστική επιβράδυνση, ανηδονία, μειωμένη λίμπιντο) (Kelley et al., 2003). Σε υγιείς μάρτυρες έχει φανεί η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή ελλείμματα στη μνήμη από την παραγωγή κυτοκινών ως αποτέλεσμα δράσης των ενδοτοξινών (Reichenberg et al., 2001).

Αναφορικά στη σχέση φλεγμονοδών κυτοκινών και κατάθλιψης γίνεται λόγος για την αρνητική επίδραση που ασκούν οι κυτοκίνες στη σεροτονίνη και στη νοραδρεναλίνη. Παραδείγματος χάριν, η IFN-α έχει φανεί ότι συμβάλλει στη μείωση των σεροτονινεργικών υποδοχέων (Dunn et al., 2005). Ακόμη, οι κυτοκίνες φαίνεται ότι συμβάλλουν στην υπερέκκριση νοραδρεναλίνης σε ασθενείς με κατάθλιψη (Wong et al., 2000), ενώ άλλα ερευνητικά στοιχεία δείχνουν την ενεργοποίηση του νοραδρενεργικού συστήματος σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε IL-1 (Dunn et al., 2005).

Όσον αφορά το νευροενδοκρινικό σύστημα, φαίνεται ότι ενεργοποιείται μέσω κυτοκινών. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με καταθλιπτικά συμπτώματα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα κορτικοτροπίνης (CRH) (Owens & Nemeroff, 1991), πεπτίδιο το οποίο εμπλέκεται σε διάφορες ανοσολογικές διεργασίες, όπως η έμφυτη και η κυτταρική ανοσία και η παραγωγή αντισωμάτων (Friedman & Irwin, 1997).

Πλήθος ερευνών κάνουν λόγο για τη φλεγμονή που ενδεχομένως προκαλεί η κατάθλιψη στους ασθενείς με ΠΣ. Αρχικά, το 1998, οι Fassbender et al. έδειξαν μέσα από την έρευνα τους συσχέτιση της αύξησης των λευκών αιμοσφαιρίων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με υψηλότερες βαθμολογίες σε ερωτηματολόγια κατάθλιψης κατά την περίοδο υποτροπής. Οι υψηλές βαθμολογίες αναφορικά στα συμπτώματα κατάθλιψης συσχετίστηκαν επίσης θετικά με βλάβες προκαλούμενες από φλεγμονή στο ΚΝΣ μέσα από ευρήματα MRI, όπως και με την ενεργοποίηση του άξονα ΥΠΙΑ (Fassbender et al., 1998). Ακόμη, η έρευνα των Kahl et al. (2002) έδειξε αύξηση των επιπέδων mRNA TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκων) και IFN-γ σε ασθενείς κατά την περίοδο υποτροπής αλλά και συσχέτισης της αύξησης αυτής με τις βαθμολογίες των ασθενών στο Beck Depression Inventory (BDI) (Kahl, 2002). Τέλος, η έρευνα των Mohr et al. του 2001 έκανε λόγο για τη συσχέτιση μεταξύ παραγωγής IFN-γ in vitro και της εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης (Mohr et al., 2001).

4.1.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η θεραπεία με ιντερφερόνες μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ των επιδράσεων της ουσίας αυτής στη συμπεριφορά και στο γνωστικό επίπεδο των ασθενών. Η χορήγηση INF-β ως θεραπεία τροποποίησης της νόσου ενδέχεται να προκαλέσει καταθλιπτικά συμπτώματα ή να εντείνει τα ήδη υπάρχοντα (Feinstein et al., 2002). Πιο συγκεκριμένα, έχουν φανεί ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα

από χορήγηση INF-β σε ασθενείς με ΠΣ όπως άγχος, ανηδονία, κόπωση, μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας, συμπτώματα τα οποία σταματούν με τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (Capuron, 2002).

Όπως προαναφέρθηκε το 2021, οι Sales et al. έκαναν λόγο για την αναστολή δραστηριότητας των Th17 στην ΠΣ μέσω χορήγησης φλουοξετίνης σε διάρκεια 6 μηνών σε ασθενείς με υποτροποιάζουσα διαλείπουσα μορφή σε συννοσηρότητα με κατάθλιψη (Sales et al., 2021).

Έχει ακόμη φανεί ότι η σερτραλίνη έχει θεραπευτικά αποτελέσματα στην ανακούφιση της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ συγκριτικά με την εμπλοκή των ασθενών σε ομαδική ψυχοθεραπεία (Siegert, 2005).

Ακόμη, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση παροξετίνης και εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΠΣ και συννοσηρή κατάθλιψη, φάνηκε ότι το 78,6% των συμμετεχόντων που έλαβαν παροξετίνη σημείωσαν καλύτερη βαθμολογία στην κλίμακα κατάθλιψης Hamilton έναντι του 42,1% των συμμετεχόντων οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (Ehde et al., 2008).

Παρόλα αυτά, η έρευνα του Feinstein (2002) σημειώνει ως ανεπιθύμητη ενέργεια τη μείωση της σεξουαλικής διάθεσης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν SSRIs, γεγονός το οποίο εγείρει ανησυχία καθώς αυτό αποτελεί κοινό εύρημα σε ασθενείς με ΠΣ (Feinstein, 2002).

4.2. ΨΥΧΟΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Ένας τομέας ο οποίος έχει μελετηθεί, σε μέτριο όμως βαθμό, στην ΠΣ είναι τα ψυχοπνευστικά γεγονότα ζωής και το ψυχοσυναισθηματικό στρες που προκαλείται. Πιο συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει το ρόλο του ψυχοσυναισθηματικού στρες τόσο στην έναρξη όσο και στην πορεία της ΠΣ (Karagkouni et al., 2013; Sorenson et al., 2013). Αναλυτικότερα, έχει αποδειχθεί ότι τα πνευστικά γεγονότα ζωής είναι ικανά να πυροδοτήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις και να παρέμβουν σε οδούς του ανοσοποιητικού συστήματος σε συνδυασμό με τον άξονα ΥΠΑ (Mohr & Pelletier, 2006), ο οποίος έχει φανεί ότι οδηγείται σε υπεραντιδραστικότητα σε ασθενείς με ΠΣ (Heesen et al., 2007). Επιπλέον, το χρόνιο στρες έχει φανεί ότι μειώνει τη ρύθμιση της φλεγμονής στην ΠΣ μέσω της μείωσης της λειτουργίας των ενδογενών γλυκοκορτικοειδών, αφού μειώνει την ευαισθησία των ανοσοκυττάρων στη ρύθμισή τους από την κορτιζόλη (Mohr & Pelletier, 2006).

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2010 από τους Mitsonis, et al. έγινε αντιληπτό ότι η χρήση της εσιταλοπράμης σε γυναίκες ασθενείς με ΠΣ συμβάλλει στην πρόληψη, σχετιζόμενων με το στρες, υποτροπών (Mitsonis et al., 2010).

4.3.ΚΟΠΩΣΗ

Η κόπωση είναι ένας ιδιαίτερος συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με ΠΣ, ενώ μπορεί να επηρεάσει έως και το 80-90% των νοσούντων (Minden et al., 2006). Οι Lapierre και Hum όρισαν το 2007 την κόπωση ως «υποκειμενική έλλειψη σωματικής ή/και ψυχικής ενέργειας που γίνεται αντιληπτή από το άτομο ή τον φροντιστή ότι παρεμβαίνει στις συνήθειες ή επιθυμητές δραστηριότητες» (Lapierre & Hum, 2007).

Σχετικά με την παθογένεια της σωματικής κόπωσης έχει γίνει αναφορά σε δυσλειτουργίες της φαιάς ουσίας αλλά και στα δίκτυα φαιάς ουσίας και φλοιού (Wiltink et al., 2016). Όσον αφορά τη γνωστική κόπωση, έχει οριστεί από τους Berard et al. (2018) ως «μείωση της γνωστικής απόδοσης λόγω της συνεχόμενης νοητικής προσπάθειας» (Berard et al., 2018).

Η παθοφυσιολογία της εμπλέκει διαταραχή μεταιχμιακών ή υποθαλαμικών περιοχών, διαταραχή σεροτονινεργικών υποδοχέων και οδών αλλά και δυσλειτουργία του άξονα ΥΠΑ (Krupp, 2003).

Όσον αφορά τους παθολογικούς μηχανισμούς, έχει γίνει αναφορά και στη δυσλειτουργία της νευροδιαβίβασης μονοαμινών (Dobryakova et al., 2015; Manjaly et al., 2019). Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι μονοαμίνες ρυθμίζουν λειτουργίες, όπως η προσοχή και το κίνητρο, ενώ φαίνεται ότι σε ασθενείς με ΠΣ η νευροδιαβίβαση αυτή μειώνεται (Pucci et al., 2007). Επιπλέον, η δυσλειτουργία σε δομικά τμήματα της φαιάς ουσίας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μείωση των μονοαμινών (Trutti et al., 2019), ενώ η φλεγμονή στο ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της σύνθεσης μονοαμινών (Dantzer et al., 2014).

Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες βρίσκονται σε ραχιαίους πυρήνες της ραφής, στον μεσεγκέφαλο και τη γέφυρα (Michelsen et al., 2008) με τελικές προβολές στον μετωπιαίο φλοιό, το μεταιχμιακό σύστημα και τα βασικά γάγγλια (Jacobs & Azmitia, 1992). Για παράδειγμα, στη νόσο Parkinson έχει φανεί μειωμένη λειτουργία των σεροτονινεργικών νευρώνων στο μεταιχμιακό σύστημα και στα βασικά γάγγλια (Friedman et al., 2011). Παρόμοιες μελέτες, κάνουν λόγο για συσχέτιση κόπωσης και υποδοχέων SERT σε φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές (Hesse et al., 2014), ενώ έχει αποδειχθεί συσχέτιση της διαθεσιμότητας SERT της νήσου με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κόπωσης. Παράλληλα, μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έχουν δείξει ότι η διαθεσιμότητα των μεταφορέων σεροτονίνης στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου αλλά και η δραστηριότητα των 5-HT1A είναι μειωμένη σε ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (Cleare et al., 2005; Yamamoto et al., 2004). Στην ΠΣ θεωρείται ότι η εμφάνιση αλλά και η επιδείνωση των συμπτωμάτων κόπωσης σχετίζεται, συν τοις άλλοις, και με την ανισορροπία της σεροτονίνης (Hesse et al., 2014).

4.3.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΟΠΩΣΗ

Μελέτες έχουν δείξει βελτίωση των συμπτωμάτων κόπωσης σε ασθενείς με ΠΣ μετά τη λήψη SSRIs, δείχνοντας έτσι τον ρόλο που κατέχει η 5-HT στην παθοφυσιολογία της κόπωσης στην ΠΣ (Dobryakova et al., 2015).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Mohr et al. (2003) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ με συννοσηρή κατάθλιψη έδειξε ότι η χορήγηση SSRIs μείωσε τα συμπτώματα κόπωσης που βίωναν οι ασθενείς (Mohr et al., 2003).

Ακόμη, έχει υποστηριχθεί ότι η βουπροπιόνη (αναστολέας επαναπρόσληψης κατεχολαμινών), ασκεί ανακουφιστική δράση στους ασθενείς με χρόνια κόπωση, η οποία διαταράσσει την ποιότητα ζωής των ασθενών (Solaro et al., 2018).

Στον αντίποδα, η έρευνα των Cambron et al. το 2019, οι οποίοι χορήγησαν φλουοξετίνη σε διπλή τυφλή μελέτη δεν παρουσίασαν στοιχεία ανώτερα από το εικονικό φάρμακο σχετικά με τη μείωση των συμπτωμάτων κόπωσης (Cambron et al., 2019).

Έως τώρα, οι SSRIs και SNRIs δεν έχουν λάβει ένδειξη για λήψη με σκοπό την θεραπεία της κόπωσης. Πιθανολογείται η βελτίωση της υποκειμενικής αντίληψης κόπωσης ατόμων με ΠΣ, λόγω βελτίωσης του επιπέδου διάθεσης τους. Πιο συγκεκριμένα, η εμφάνιση κόπωσης μπορεί να υποκρύπτει την ύπαρξη κατάθλιψης, καθώς η κόπωση είναι ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του ενός καταθλιπτικού επεισοδίου κατά DSM -5. Επομένως, η αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς ουσιαστικά βελτιώνει το καταθλιπτικό σύμπτωμα και ίσως εκεί να εξηγείται γιατί κάποιοι ασθενείς αναφέρουν βελτίωση της υποκειμενικής κόπωσης (Fava et al., 2013).

4.4. ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Ο πόνος σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) ορίζεται ως «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική βλάβη ιστού ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης» (Hobbes, 1995). Ο πόνος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως αλγαισθητικός, φλεγμονώδης, νευροπαθητικός (Bouhassira, 2008).

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι ένας παθολογικός πόνος ο οποίος είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος (Sindrup et al., 2005) ή πρωτοπαθούς βλάβης (Murphy et al., 2017). Στην ΠΣ, ο νευροπαθητικός πόνος είναι ένα από τα προεξέχοντα συμπτώματα αλλοιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών (Sindrup et al., 2005). Στους ασθενείς με ΠΣ ο επιπολασμός εμφάνισης του νευροπαθητικού πόνου είναι περίπου 86% παίρνοντας τη μορφή πόνου στα άκρα, νευραλγίας τριδύμου ή πονοκεφάλων (Urits et al., 2019).

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι συνήθως μια χρόνια κατάσταση. Αποτελεί πρόκληση στην κλινική πρακτική η αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση κυρίως λόγω των περιορισμένων επιλογών όσο και της συχνότητας και σοβαρότητας του αισθήματος πόνου (Sindrup et al., 2005).

Οι ψυχολογικές μεταπτώσεις έχουν σημαντικό ρόλο στον νευροπαθητικό πόνο. Ο χρόνιος πόνος προκαλεί στρες που μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική καταθλιπτική κατάσταση και κατ' επέκταση σε έντονη αίσθηση πόνου (Fishbain et al., 1998). Αν και τα αντικαταθλιπτικά δεν έχουν σχεδιαστεί για να χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά, φαίνεται ότι έχουν αναλγητική δράση και χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον νευροπαθητικό πόνο (Finnerup et al., 2010).

Οι μονοαμίνες (σεροτονίνη και νοραδρεναλίνη) αποτελούν τους βασικούς νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στις διαδικασίες και στους μηχανισμούς του πόνου ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα που λαμβάνει χώρα στις οδούς του πόνου στο ραχιαίο κέρασ του ΝΜ αλλά και στο ΚΝΣ (Sindrup et al., 2005). Μέσω της αναστολής της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, οι νευροδιαβιβαστές συσσωρευμένοι στη συναπτική σχισμή καταστέλλουν τον πόνο μέσω αύξησης των επιπέδων μονοαμινών (Lee & Chen, 2010). Ο υπομέλας τόπος βρίσκεται αμφοτερόπλευρα του οπίσθιου εγκεφαλικού στελέχους, στην τέταρτη κοιλία στον εγκέφαλο και περιλαμβάνει νευρικά κύτταρα τα οποία περιέχουν νοραδρεναλίνη. Η νοραδρεναλίνη που βρίσκεται στον υπομέλα τόπο αναλογεί στη μεγαλύτερη ποσότητα που βρίσκεται στο ΚΝΣ (Baker et al., 1989). Τα νευρικά αυτά κύτταρα προβάλλονται σε όλο το ΚΝΣ και συμβάλλουν σε καταστάσεις όπως ο ύπνος, η γνωστική λειτουργία, η εγρήγορση, το στρες κ.α. (Borodovitsyna et al., 2017). Στον νωτιαίο μυελό, οι νοραδρενεργικές νευρικές ίνες ρυθμίζουν την αναλγησία, τη στάση, την κίνηση κ.α. Οι κατιόντες νοραδρενεργικοί νευρώνες αποτελούν έναν πολύ σημαντικό μηχανισμό για την αναλγησία (Tsuruoka et al., 2012).

4.4.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ

Παρόλο που τα αντικαταθλιπτικά έχουν θετική συμβολή στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, δεν φαίνεται να έχουν όλα τα ίδια αποτελέσματα (Lee & Chen, 2010).

Σχετικά με το ερώτημα ποιος είναι ο αποτελεσματικότερος τύπος αντικαταθλιπτικών για τον νευροπαθητικό πόνο, με βάση αποτελέσματα διαφόρων κλινικών μελετών χρησιμοποιείται ο δείκτης NNT, ο οποίος αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία και ο πόνος τους μειώθηκε έως και 50% (Cook & Sackett, 1995; McQuay et al., 1996). Σύμφωνα με αναφορά από τους Finnerup et al. το 2005 και το 2010, ο NNT των αντικαταθλιπτικών για την αναστολή του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου είναι περίπου 2-3. Ο NNT των αντικαταθλιπτικών που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη τόσο σεροτονίνης όσο και νοραδρεναλίνης (π.χ. αμιτριπτυλίνη, μιπραμίνη, κλομιπραμίνη) είναι 2,1. Για τους SNRIs

(νοτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη) είναι περίπου 2,5 (Finnerup et al., 2005) ενώ στην επώδυνη προλυνευροπάθεια για τους SNRIs είναι 5,0 και για τους SSRIs είναι 6,8 (Finnerup et al., 2010). Με βάση τα συγκεκριμένα αποτελέσματα, ένα αντικαταθλιπτικό που αναστέλλει τόσο την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης όσο και σεροτονίνης έχει ισχυρότερη αναλγητική δράση απ' ό,τι ένα που αναστέλλει την επαναπρόσληψη μόνο ενός από τους δύο νευροδιαβιβαστές, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται ότι η αναλγητική δράση της νοραδρεναλίνης είναι ισχυρότερη από της σεροτονίνης (Obata, 2017).

Σε έρευνα με ζωικά μοντέλα, τα οποία είχαν υποστεί τραυματισμό των νευρών και είχαν μειωμένη αναλγησία (NSIA), η χορήγηση ντουλοξετίνης και αμιτριπυλίνης ανέκτησε την αναλγησία (Ito et al., 2018). Αν και αυτά τα αντικαταθλιπτικά αυξάνουν τη νοραδρεναλίνη στον NM, πιθανολογείται ότι το αποτέλεσμα προήλθε από τη δράση των φαρμάκων στον υπομέλα τόπο, η δραστηριότητα του οποίου ελέγχεται τόσο από τη σεροτονίνη όσο και από τη νοραδρεναλίνη (Singewald, 1998). Πιο συγκεκριμένα, από τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών αυξάνεται η νοραδρεναλίνη γύρω από τον υπομέλα τόπο (Mateo et al., 2001) και αναστέλλεται η δραστηριότητά του μέσω των α2 αδρενεργικών υποδοχέων (Grandoso et al., 2004). Από την άλλη, έχει αναφερθεί ότι αν η ντουλοξετίνη και η δεσιπραμίνη χορηγηθούν με διαδοχικό τρόπο, αυξάνεται η νοραδρεναλίνη και απευαισθητοποιεί τους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς στον υπομέλα τόπο (Alba-Delgado et al., 2012).

Αναφορικά στην φλουοξετίνη έχει φανεί ότι εμπλέκεται σε διαδικασίες παρεμπόδισης των διαύλων νατρίου, αποκλεισμός ο οποίος δεν έχει φανεί για άλλους SSRIs (Pancrazio et al., 1998).

Η ντουλοξετίνη (SNRI) έχει την ικανότητα περιορισμού του συγκεκριμένου συμπτώματος (Vollmer et al., 2014), ενώ έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη μείωση της υπερδραστηριότητας της ουροδόχου κύστης σε ασθενείς με ΠΣ (Di Rezze et al., 2012).

4.5.ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Ανάμεσα στα συμπτώματα της ΠΣ είναι και η ημικρανία, η οποία συνήθως περιλαμβάνεται στα χαρακτηριστικά της νόσου σε μέτριο βαθμό (Noseworthy, 2003). Η ημικρανία, με επιπολασμό 11,7% αποτελεί μία χρόνια κατάσταση με αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Lipton et al., 2007). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 1952 από τους Compston και McAlpine, έγινε φανερό ότι το 2% των ασθενών με ΠΣ παρουσίαζε συμπτώματα ημικρανίας τους πρώτους τρεις μήνες της διάγνωσης (McAlpine & Compston, 1952). Η θέση βλάβης του ΚΝΣ στους ασθενείς έχει προταθεί ότι έχει ρόλο στην εμφάνιση συννοσηρής ημικρανίας. Αναλυτικότερα, οι βλάβες σε τμήματα του μεσεγκεφάλου σχετίζονται με την εμφάνιση ημικρανίας, άποψη η οποία μπορεί να υποστηριχθεί από το γεγονός ότι η περιδραγωγική φαιά ουσία (PAG) στον μεσεγκέφαλο παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας (Tortorella et

al., 2006). Επίσης, η εμφάνιση ημικρανίας στην ΠΣ θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα παραγόντων όπως το σημείο Lhermitte, η οπτική νευρίτιδα ή η νευραλγία τριδύμου (Kister et al., 2010).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2008 από τους Nicoletti et al. στη Σικελία έδειξε διπλάσιο επιπολασμό της ημικρανίας σε ασθενείς με ΠΣ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Nicoletti et al., 2008). Λίγο νωρίτερα, οι Pöhlmann et al. (2002, 2006) παρατήρησαν ότι ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ιντερφερόνη, η ημικρανία ήταν ο κύριος τύπος κεφαλαλγίας (Pöhlmann et al., 2002; Pöhlmann et al., 2006).

4.5.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Στην Αμερικανική Μελέτη Επιπολασμού και Πρόληψης Ημικρανίας βρέθηκε ότι αν και η προφυλακτική θεραπεία για την ημικρανία ήταν απαραίτητη περίπου στο 38% των ασθενών, μόνο το 13% αυτών λάμβαναν αγωγή (Lipton et al., 2007).

Ο αρχικός στόχος της προφυλακτικής θεραπείας της ημικρανίας είναι η μείωση της έντασης, της σοβαρότητας και της συχνότητας των κρίσεων, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενή. Ανάμεσα σε άλλα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως προφυλακτική θεραπεία για την ημικρανία είναι οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, τα αντικαταθλιπτικά και οι ανταγωνιστές σεροτονίνης. Οι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν, συν τοις άλλοις, τη μείωση της περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης, την παρεμπόδιση της νευρογενούς φλεγμονής, και τη ρύθμιση του σεροτονινεργικού, συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού τόνου (Silberstein, 2009).

Όσον αφορά στους SSRIs, αν και έχει φανεί ότι η αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από την ημικρανία είναι πιο ασθενής από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, συνήθως προτιμώνται λόγω της ανεκτικότητας των παρενεργειών τους (Punay & Couch, 2003). Παλαιότερες έρευνες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης σε δόσεις 10-40 mg/ ημέρα (Adly et al., 1992; D'Amato et al., 1999), όπως και της βενλαφαξίνης (Bulut et al., 2004; Ozyalcin et al., 2005) στην προφύλαξη από την ημικρανία.

5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η παρούσα ανασκόπηση είχε ως στόχο τη συγκέντρωση στοιχείων για τη δράση των SSRIs και SNRIs στην ανακούφιση των σωματικών συμπτωμάτων αλλά και τον ρόλο τους στις συννοσηρότητες της ΠΣ, όπως είναι η κατάθλιψη, το ψυχοσυναισθηματικό στρες, η κόπωση, ο νευροπαθητικός πόνος και οι ημικρανίες.

Η διεθνής βιβλιογραφία δείχνει ότι η χρήση ψυχιατρικών φαρμάκων στον πληθυσμό με ΠΣ δεν έχει μελετηθεί σε σημαντικό βαθμό. Σε γενικές γραμμές αναφέρονται γενικότερα στοιχεία όπως π.χ. η αποφυγή ισχυρών ηρεμιστικών φαρμάκων ή φαρμάκων που μπορεί να φέρουν ορθοστατική υπόταση (Patten, 2019), ενώ ενδιαφέρον αποτελεί ο πιθανός νευροπροστατευτικός ρόλος των αντικαταθλιπτικών (Grech et al., 2019; Sales et al., 2021). Κατά κύριο λόγο έχει φανεί ότι οι SSRIs αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των διαταραχών διάθεσης ως την περισσότερο ανεκτή από τους ασθενείς (Pérez et al., 2014).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στον ελλαδικό χώρο από τους Bakirtzis et al. (2022) με στόχο την εκτίμηση της χρήσης των ψυχοφαρμακολογικών παραγόντων στους ασθενείς με ΠΣ, έδειξε ότι σε μεγάλο ποσοστό, η αντικαταθλιπτική αγωγή χορηγείται σε ασθενείς με ΠΣ ανάλογα με την ηλικία. Αναλυτικότερα, ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα <60 ετών φάνηκε να προτιμούν θεραπεία με διεγερτική δράση με στόχο την καλύτερη διάθεση και λειτουργικότητα, γεγονός που δείχνει την ενδεχόμενη ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στον αντίποδα, ασθενείς άνω των 60 ετών φάνηκε να προτιμούν κατηγορίες φαρμάκων με αγχολυτική δράση. Ανάμεσα σε άλλες κατηγορίες, οι SSRIs χρησιμοποιήθηκαν σε σημαντικό ποσοστό λόγω της θετικής αποτελεσματικότητας και της μικρής εμφάνισης παρενεργειών.

Ως εκ τούτου, είναι αναγκαίο να διερευνηθεί περαιτέρω εάν η χρήση των αντικαταθλιπτικών, και πιο συγκεκριμένα των SSRIs και SNRIs, έχει ευεργετική ή προστατευτική δράση στους ασθενείς με ΠΣ, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Adly, C., Straumanis, J. and Chesson, A. (1992) 'Fluoxetine prophylaxis of Migraine', *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 32(2), pp. 101–104. doi:10.1111/j.1526-4610.1992.hed3202101.x.

Ainatzoglou, A. *et al.* (2021) 'The effects of PDE inhibitors on multiple sclerosis: A review of in vitro and in vivo models', *Current Pharmaceutical Design*, 27(20), pp. 2387–2397. doi:10.2174/1381612827666210303142356.

Alba-Delgado, C. *et al.* (2012) 'Analgesic antidepressants promote the responsiveness of locus coeruleus neurons to noxious stimulation: Implications for neuropathic pain', *Pain*, 153(7), pp. 1438–1449. doi:10.1016/j.pain.2012.03.034.

Amato, M.P. *et al.* (2001) 'Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis', *Archives of Neurology*, 58(10), p. 1602. doi:10.1001/archneur.58.10.1602.

Amato, M.P. *et al.* (2001) 'Quality of life in multiple sclerosis: The impact of depression, fatigue and disability', *Multiple Sclerosis*, 7(5), pp. 340–344. doi:10.1191/135245801681138059.

Baganz, N.L. and Blakely, R.D. (2012) 'A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of Serotonin', *ACS Chemical Neuroscience*, 4(1), pp. 48–63. doi:10.1021/cn300186b.

Baker, K.G. *et al.* (1989) 'The human locus coeruleus complex: An immunohistochemical and three dimensional reconstruction study', *Experimental Brain Research*, 77(2), pp. 257–270. doi:10.1007/bf00274983.

Bakirtzis, C. *et al.* (2022) 'Psychopharmacology of patients with multiple sclerosis in Greece during the period 2017-2019', *Psychiatriki* [Preprint]. doi:10.22365/jpsych.2022.057.

Bär, K.-J. *et al.* (2016) 'Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei', *NeuroImage*, 134, pp. 53–63. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.03.071.

Berard, J.A., Smith, A.M. and Walker, L.A.S. (2018) 'A longitudinal evaluation of cognitive fatigue on a task of sustained attention in early relapsing-remitting multiple sclerosis', *International Journal of MS Care*, 20(2), pp. 55–61. doi:10.7224/1537-2073.2016-106.

- Berkovich, R. (2012) 'Treatment of acute relapses in multiple sclerosis', *Neurotherapeutics*, 10(1), pp. 97–105. doi:10.1007/s13311-012-0160-7.
- Bhat, R. *et al.* (2017) 'Amelioration of ongoing experimental autoimmune encephalomyelitis with fluoxetine', *Journal of Neuroimmunology*, 313, pp. 77–81. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.10.012.
- Bhat, R. *et al.* (2010) 'Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(6), pp. 2580–2585. doi:10.1073/pnas.0915139107.
- Boeschoten, R.E. *et al.* (2017) 'Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis', *Journal of the Neurological Sciences*, 372, pp. 331–341. doi:10.1016/j.jns.2016.11.067.
- Borodovitsyna, O., Flamini, M. and Chandler, D. (2017) 'Noradrenergic modulation of cognition in health and disease', *Neural Plasticity*, 2017, pp. 1–14. doi:10.1155/2017/6031478.
- Bose, A., Li, D. and Gandhi, C. (2008) 'Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older', *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(1), pp. 14–20. doi:10.1097/jgp.0b013e3181591c09.
- Bouhassira, D. (2008) 'Définition et classification des Douleurs neuropathiques', *La Presse Médicale*, 37(2), pp. 311–314. doi:10.1016/j.lpm.2007.07.022.
- Brenner, P. and Piehl, F. (2016) 'Fatigue and depression in multiple sclerosis: Pharmacological and non-pharmacological interventions', *Acta Neurologica Scandinavica*, 134, pp. 47–54. doi:10.1111/ane.12648.
- Browne, P. *et al.* (2014) 'Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity', *Neurology*, 83(11), pp. 1022–1024. doi:10.1212/wnl.0000000000000768.
- Brownlee, W.J. *et al.* (2017) 'Diagnosis of multiple sclerosis: Progress and challenges', *The Lancet*, 389(10076), pp. 1336–1346. doi:10.1016/s0140-6736(16)30959-x.
- Bruce, J.M. *et al.* (2010) 'Treatment adherence in multiple sclerosis: Association with emotional status, personality, and cognition', *Journal of Behavioral Medicine*, 33(3), pp. 219–227. doi:10.1007/s10865-010-9247-y.

- Bulut, S. *et al.* (2004) 'Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: Randomized, double-blind, crossover study', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 107(1), pp. 44–48. doi:10.1016/j.clineuro.2004.03.004.
- Burfeind, K.G., Yadav, V. and Marks, D.L. (2016) 'Hypothalamic dysfunction and multiple sclerosis: Implications for fatigue and weight dysregulation', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(11). doi:10.1007/s11910-016-0700-3.
- Burns, M.N. *et al.* (2013) 'Prospective examination of anxiety and depression before and during confirmed and Pseudoexacerbations in patients with multiple sclerosis', *Psychosomatic Medicine*, 75(1), pp. 76–82. doi:10.1097/psy.0b013e3182757b2b.
- Cambron, M. *et al.* (2019) 'Fluoxetine in progressive multiple sclerosis: The FLUOX-PMS trial', *Multiple Sclerosis Journal*, 25(13), pp. 1728–1735. doi:10.1177/1352458519843051.
- Capuron, L. (2002) 'Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions', *Neuropsychopharmacology*, 26(5), pp. 643–652. doi:10.1016/s0893-133x(01)00407-9.
- Carandini, T. *et al.* (2021) 'The distinct roles of monoamines in multiple sclerosis: A bridge between the immune and nervous systems?', *Brain, Behavior, and Immunity*, 94, pp. 381–391. doi:10.1016/j.bbi.2021.02.030.
- Cleare, A.J. *et al.* (2005) 'Brain 5-HT_{1A} receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [¹¹C]way-100635', *Biological Psychiatry*, 57(3), pp. 239–246. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.031.
- Cook, R.J. and Sackett, D.L. (1995) 'The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect', *BMJ*, 310(6977), pp. 452–454. doi:10.1136/bmj.310.6977.452.
- Correale, J. *et al.* (2017) 'Progressive multiple sclerosis: From pathogenic mechanisms to treatment', *Brain* [Preprint]. doi:10.1093/brain/aww258.
- Dale, E., Bang-Andersen, B. and Sánchez, C. (2015) 'Emerging mechanisms and treatments for depression beyond ssris and snris', *Biochemical Pharmacology*, 95(2), pp. 81–97. doi:10.1016/j.bcp.2015.03.011.

D'Amato, C.C. *et al.* (1999) 'Fluoxetine for migraine prophylaxis: A double-blind trial', *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 39(10), pp. 716–719. doi:10.1046/j.1526-4610.1999.3910716.x.

D'Amico, E. *et al.* (2016) 'Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A comparative study', *Journal of Neurology*, 263(9), pp. 1802–1809. doi:10.1007/s00415-016-8207-z.

Dantzer, R. *et al.* (2014) 'The neuroimmune basis of fatigue', *Trends in Neurosciences*, 37(1), pp. 39–46. doi:10.1016/j.tins.2013.10.003.

Di Rezze, S. *et al.* (2012) 'Duloxetine for the treatment of overactive bladder syndrome in multiple sclerosis', *Clinical Neuropharmacology*, 35(5), pp. 231–234. doi:10.1097/wnf.0b013e3182613dce.

Dobryakova, E. *et al.* (2015) 'The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders', *Frontiers in Neurology*, 6. doi:10.3389/fneur.2015.00052.

do Sacramento, P.M. *et al.* (2022) 'Major depression favors the expansion of th17-like cells and decrease the proportion of CD39+Treg cell subsets in response to myelin antigen in multiple sclerosis patients', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(6). doi:10.1007/s00018-022-04315-0.

Dunn, A.J., Swiergiel, A.H. and Beaupaire, R. de (2005) 'Cytokines as mediators of depression: What can we learn from animal studies?', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), pp. 891–909. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.023.

Ehde, D.M. *et al.* (2008) 'Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis', *General Hospital Psychiatry*, 30(1), pp. 40–48. doi:10.1016/j.genhosppsych.2007.08.002.

Fakhfour, G. *et al.* (2019) '5-HT₃ receptor antagonists in neurologic and neuropsychiatric disorders: The iceberg still lies beneath the surface', *Pharmacological Reviews*, 71(3), pp. 383–412. doi:10.1124/pr.118.015487.

Fang, Y. *et al.* (2022) 'Fluoxetine inhibited the activation of A1 reactive astrocyte in a mouse model of major depressive disorder through astrocytic 5-HT_{2B}R/β-Arrestin2 pathway', *Journal of Neuroinflammation*, 19(1). doi:10.1186/s12974-022-02389-y.

Fasipe, O. (2018) 'Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action', *Archives of Medicine and Health Sciences*, 6(1), p. 81. doi:10.4103/amhs.amhs_7_18.

Fassbender, K. *et al.* (1998) 'Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis', *Archives of Neurology*, 55(1), p. 66. doi:10.1001/archneur.55.1.66.

Fava, M. *et al.* (2013) 'Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder', *Depression and Anxiety*, 31(3), pp. 250–257. doi:10.1002/da.22199.

Feinstein, A. (2002) 'An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis', *Neurology*, 59(5), pp. 674–678. doi:10.1212/wnl.59.5.674.

Feinstein, A., O'Connor, P. and Feinstein, K. (2002) 'Multiple sclerosis, interferon Beta-1b and depression', *Journal of Neurology*, 249(7), pp. 815–820. doi:10.1007/s00415-002-0725-0.

Filli, L. *et al.* (2017) 'Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis', *Neurology*, 88(9), pp. 832–841. doi:10.1212/wnl.0000000000003656.

Finnerup, N.B. *et al.* (2005) 'Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal', *Pain*, 118(3), pp. 289–305. doi:10.1016/j.pain.2005.08.013.

Finnerup, N.B., Sindrup, S.H. and Jensen, T.S. (2010) 'The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain', *Pain*, 150(3), pp. 573–581. doi:10.1016/j.pain.2010.06.019.

Fishbain, D.A. *et al.* (1998) 'Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis', *Psychosomatic Medicine*, 60(4), pp. 503–509. doi:10.1097/00006842-199807000-00019.

Friedman, E.M. and Irwin, M.R. (1997) 'Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system', *Pharmacology & Therapeutics*, 74(1), pp. 27–38. doi:10.1016/s0163-7258(96)00200-8.

Friedman, J.H., Abrantes, A. and Sweet, L.H. (2011) 'Fatigue in parkinson's disease', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(13), pp. 1999–2007. doi:10.1517/14656566.2011.587120.

Gajofatto, A. (2017) 'Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: The evidence to date', *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 11, pp. 3153–3157. doi:10.2147/dddt.s122249.

Ghaffar, O. and Feinstein, A. (2007) 'The neuropsychiatry of multiple sclerosis: A review of recent developments', *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), pp. 278–285. doi:10.1097/ycp.0b013e3280eb10d7.

Ghareghani, M. *et al.* (2017) 'Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis', *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/s41598-017-04968-z.

Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017) 'Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy', *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(1), p. 1.

Gilchrist, A.C. and Creed, F.H. (1994) 'Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis', *Journal of Psychosomatic Research*, 38(3), pp. 193–201. doi:10.1016/0022-3999(94)90115-5.

Grandoso, L., Pineda, J. and Ugedo, L. (2004) 'Comparative study of the effects of desipramine and reboxetine on locus coeruleus neurons in rat brain slices', *Neuropharmacology*, 46(6), pp. 815–823. doi:10.1016/j.neuropharm.2003.11.033.

Grech, L.B. *et al.* (2019) 'Neuroprotective benefits of antidepressants in multiple sclerosis: Are we missing the mark?', *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 31(4), pp. 289–297. doi:10.1176/appi.neuropsych.18070164.

Hanken, K., Eling, P. and Hildebrandt, H. (2014) 'The representation of inflammatory signals in the brain – A model for subjective fatigue in multiple sclerosis', *Frontiers in Neurology*, 5. doi:10.3389/fneur.2014.00264.

Häusler, D. and Weber, M.S. (2019) 'Vitamin D supplementation in central nervous system demyelinating disease—enough is enough', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), p. 218. doi:10.3390/ijms20010218.

Haussleiter, I.S., Brüne, M. and Juckel, G. (2009) 'Review: Psychopathology in multiple sclerosis: Diagnosis, prevalence and treatment', *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(1), pp. 13–29. doi:10.1177/1756285608100325.

Heesen, C. *et al.* (2007) 'Stress and hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis—a review', *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), pp. 604–618. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.05.002.

Hesse, S. *et al.* (2014) 'Altered serotonin transporter availability in patients with multiple sclerosis', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(5), pp. 827–835. doi:10.1007/s00259-013-2636-z.

Hobbes, A. (1995) 'Book review: Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd edition', *Anaesthesia and Intensive Care*, 23(4), pp. 527–527. doi:10.1177/0310057x9502300426.

Hurvitz, E.A. *et al.* (2013) 'Functional outcomes of childhood dorsal rhizotomy in adults and adolescents with cerebral palsy', *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 11(4), pp. 380–388. doi:10.3171/2013.1.peds12311.

Ito, S. *et al.* (2018) 'Repeated administration of duloxetine suppresses neuropathic pain by accumulating effects of noradrenaline in the spinal cord', *Anesthesia & Analgesia*, 126(1), pp. 298–307. doi:10.1213/ane.0000000000002380.

Jacobs, B.L. and Azmitia, E.C. (1992) 'Structure and function of the brain serotonin system', *Physiological Reviews*, 72(1), pp. 165–229. doi:10.1152/physrev.1992.72.1.165.

Julian, L., Merluzzi, N.M. and Mohr, D.C. (2007) 'The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 13(1), pp. 81–86. doi:10.1177/1352458506070255.

Kahl, K. (2002) 'Expression of tumor necrosis factor- α and interferon- γ mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis', *Psychoneuroendocrinology*, 27(6), pp. 671–681. doi:10.1016/s0306-4530(01)00068-3.

Karagkouni, A., Alevizos, M. and Theoharides, T.C. (2013) 'Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis', *Autoimmunity Reviews*, 12(10), pp. 947–953. doi:10.1016/j.autrev.2013.02.006.

Kebir, H. *et al.* (2007) 'Human th17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation', *Nature Medicine*, 13(10), pp. 1173–1175. doi:10.1038/nm1651.

- Kelley, K.W. *et al.* (2003) 'Cytokine-induced sickness behavior', *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(1), pp. 112–118. doi:10.1016/s0889-1591(02)00077-6.
- Kister, I. *et al.* (2010) 'Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis', *Current Pain and Headache Reports*, 14(6), pp. 441–448. doi:10.1007/s11916-010-0143-5.
- Kobelt, G. *et al.* (2017) 'New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe', *Multiple Sclerosis Journal*, 23(8), pp. 1123–1136. doi:10.1177/1352458517694432.
- Kołtuniuk, A. and Rosińczuk, J. (2021) 'The levels of depression, anxiety, acceptance of illness, and medication adherence in patients with multiple sclerosis - descriptive and Correlational Study', *International Journal of Medical Sciences*, 18(1), pp. 216–225. doi:10.7150/ijms.51172.
- Krivenko, L.V. *et al.* (2020) 'The influence of fluoxetine on interleukin-6 and interleukin-1 β production by dendritic cells in multiple sclerosis in vitro', *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 120(7), p. 67. doi:10.17116/jnevro202012007267.
- Krupp, L.B. (2003) 'Fatigue in multiple sclerosis', *CNS Drugs*, 17(4), pp. 225–234. doi:10.2165/00023210-200317040-00002.
- Labiano-Fontcuberta, A. *et al.* (2015) 'Psychiatric disturbances in radiologically isolated syndrome', *Journal of Psychiatric Research*, 68, pp. 309–315. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.05.008.
- Lambert, O. and Bourin, M. (2002) 'Snris: Mechanism of action and clinical features', *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2(6), pp. 849–858. doi:10.1586/14737175.2.6.849.
- Lapierre, Y., & Hum, S. (2007) 'Treating fatigue', *International MS Journal*, 14(2), p. 64.
- Ledinek, A.H., Sajko, M.C. and Rot, U. (2013) 'Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in multiple sclerosis – result of a pilot randomized, Blind Study', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115. doi:10.1016/j.clineuro.2013.09.029.
- Lee, Y.-C. and Chen, P.-P. (2010) 'A review of ssris and Snris in neuropathic pain', *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(17), pp. 2813–2825. doi:10.1517/14656566.2010.507192.
- Levite, M. (2008) 'Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors', *Current Opinion in Pharmacology*, 8(4), pp. 460–471. doi:10.1016/j.coph.2008.05.001.

- Lipton, R.B. *et al.* (2007) 'Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy', *Neurology*, 68(5), pp. 343–349. doi:10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21.
- Liu, X.J. *et al.* (2009) 'Relationship between psychosocial factors and onset of multiple sclerosis', *European Neurology*, 62(3), pp. 130–136. doi:10.1159/000226428.
- Loma, I. and Heyman, R. (2011) 'Multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment', *Current Neuropharmacology*, 9(3), pp. 409–416. doi:10.2174/157015911796557911.
- Malinova, T.S., Dijkstra, C.D. and de Vries, H.E. (2018) 'Serotonin: A mediator of the Gut–Brain Axis in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 24(9), pp. 1144–1150. doi:10.1177/1352458517739975.
- Manjaly, Z.-M. *et al.* (2019) 'Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(6), pp. 642–651. doi:10.1136/jnnp-2018-320050.
- Mariani, N. *et al.* (2022) 'Modulation of microglial activation by antidepressants', *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), pp. 131–150. doi:10.1177/02698811211069110.
- Martinelli, V. *et al.* (2009) 'A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS', *Neurology*, 73(22), pp. 1842–1848. doi:10.1212/wnl.0b013e3181c3fd5b.
- Mateo, Y., Fernández-Pastor, B. and Meana, J.J. (2001) 'Acute and chronic effects of desipramine and Clorgyline on α 2-adrenoceptors regulating noradrenergic transmission in The rat brain: A dual-probe microdialysis study', *British Journal of Pharmacology*, 133(8), pp. 1362–1370. doi:10.1038/sj.bjp.0704196.
- McAlpine, D., and Compston, N. (1952) 'Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis', *QJM: An International Journal of Medicine*, 21(2), pp. 135-168.
- McKay, K.A. *et al.* (2018) 'Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis', *Neurology*, 90(15). doi:10.1212/wnl.0000000000005302.
- McQuay, H.J. *et al.* (1996) 'A systematic review of antidepressants in neuropathic pain', *Pain*, 68(2), pp. 217–227. doi:10.1016/s0304-3959(96)03140-5.

- Melnikov, M., Boyko, A. and Pashenkov, M. (2017) 'The influence of depression on th17-immune response in multiple sclerosis', *Journal of the Neurological Sciences*, 381, p. 653. doi:10.1016/j.jns.2017.08.1837.
- Melnikov, M. *et al.* (2022) 'Serotonergic drug repurposing in multiple sclerosis: A new possibility for disease-modifying therapy', *Frontiers in Neurology*, 13. doi:10.3389/fneur.2022.920408.
- Melnikov, M. *et al.* (2021) 'Serotonergic system targeting in multiple sclerosis: The prospective for pathogenetic therapy.', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, p. 102888. doi:10.1016/j.msard.2021.102888.
- Melnikov, M. *et al.* (2018) 'The influence of biogenic amines on th17-mediated immune response in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 21, pp. 19–23. doi:10.1016/j.msard.2018.02.012.
- Melnikov, M. *et al.* (2020) 'Dopaminergic therapeutics in multiple sclerosis: Focus on th17-cell functions', *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(1), pp. 37–47. doi:10.1007/s11481-019-09852-3.
- Meuth, S.G. *et al.* (2010) 'Therapeutic approaches to multiple sclerosis', *BioDrugs*, 24(5), pp. 317–330. doi:10.2165/11537190-000000000-00000.
- Michelsen, K., Prickaerts, J. and Steinbusch, H. (2008) 'The dorsal raphe nucleus and serotonin: Implications for neuroplasticity linked to major depression and alzheimer's disease', *Progress in Brain Research*, pp. 233–264. doi:10.1016/s0079-6123(08)00912-6.
- Minden, S.L. *et al.* (2006) 'The sonoma slifka longitudinal multiple sclerosis study: Methods and sample characteristics', *Multiple Sclerosis Journal*, 12(1), pp. 24–38. doi:10.1191/135248506ms1262oa.
- Mitsonis, C.I. *et al.* (2010) 'Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis: An open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study', *European Neuropsychopharmacology*, 20(2), pp. 123–131. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.10.004.
- Mohr, D.C. and Pelletier, D. (2006) 'A temporal framework for understanding the effects of stressful life events on inflammation in patients with multiple sclerosis', *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(1), pp. 27–36. doi:10.1016/j.bbi.2005.03.011.

Mohr, D.C., Hart, S.L. and Goldberg, A. (2003) 'Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis', *Psychosomatic Medicine*, 65(4), pp. 542–547. doi:10.1097/01.psy.0000074757.11682.96.

Mohr, D.C. *et al.* (2001) 'Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific TH1 responses in multiple sclerosis', *Archives of Neurology*, 58(7), p. 1081. doi:10.1001/archneur.58.7.1081.

Mokry, L.E. *et al.* (2016) 'Obesity and multiple sclerosis: A mendelian randomization study', *PLOS Medicine*, 13(6). doi:10.1371/journal.pmed.1002053.

Mostert, J.P. *et al.* (2006) 'Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/CR ratio in patients with multiple sclerosis', *Neuroscience Letters*, 402(1–2), pp. 22–24. doi:10.1016/j.neulet.2006.03.042.

MS International Federation. (n.d.). *Home*. [online] Available at: <https://www.msif.org/>

Murphy, K.L., Bethea J.R. and Fischer, R (2017) 'Neuropathic pain in multiple sclerosis—current therapeutic intervention and future treatment perspectives', *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*, pp. 53–69. doi:10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch4.

Nathoo, N. and Mackie, A. (2017) 'Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 18, pp. 177–180. doi:10.1016/j.msard.2017.10.004.

National Multiple Sclerosis Society (2019). *Home*. [online] National Multiple Sclerosis Society. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/>.

Nikisch, G. *et al.* (2005) 'Neuropeptide y and corticotropin-releasing hormone in CSF mark response to antidepressive treatment with citalopram', *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(3), pp. 403–410. doi:10.1017/s1461145705005158.

Nicoletti, A. *et al.* (2008) 'Headache and multiple sclerosis: A population-based case-control study in Catania, Sicily', *Cephalalgia*, 28(11), pp. 1163–1169. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01662.x.

Noseworthy, J.H. (2003) 'Chapter 11 treatment of relapses and relapsing-remitting multiple sclerosis', *Blue Books of Practical Neurology*, pp. 169–191. doi:10.1016/s1877-3419(09)70040-6.

Nunnari, D. *et al.* (2015) 'Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis', *BioMed Research International*, 2015, pp. 1–7. doi:10.1155/2015/519785.

Obata, H. (2017) 'Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain', *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), p. 2483. doi:10.3390/ijms18112483.

Oleskin, A.V., Shenderov, B.A. and Rogovsky, V.S. (2017) 'Role of neurochemicals in the interaction between the microbiota and the immune and the nervous system of the host organism', *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 9(3), pp. 215–234. doi:10.1007/s12602-017-9262-1.

Oskari Virtanen, J. and Jacobson, S. (2012) 'Viruses and multiple sclerosis', *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 11(5), pp. 528–544. doi:10.2174/187152712801661220.

Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1991), 'Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor', *Pharmacological reviews*, 43(4), pp. 425-473.

Ozyalcin, S.N. *et al.* (2005) 'The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of Migraine', *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(2), pp. 144–152. doi:10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.

Pancrazio, J. J., Kamatchi, G. L., Roscoe, A. K., & Lynch, C. (1998) 'Inhibition of neuronal Na⁺ channels by antidepressant drugs' *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 284(1), pp. 208-214.

Paparrigopoulos, T. *et al.* (2010) 'The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour', *International Review of Psychiatry*, 22(1), pp. 14–21. doi:10.3109/09540261003589323.

Patejdl, R. and Zettl, U.K. (2017) 'Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions', *Autoimmunity Reviews*, 16(9), pp. 925–936. doi:10.1016/j.autrev.2017.07.004.

Patten, S.B. (2019) 'Psychopharmacology of Multiple Sclerosis', *Psychopharmacology of Neurologic Disease*, pp. 309–315. doi:10.1016/b978-0-444-64012-3.00018-6.

Pérez, L.P., González, R.S. and Lázaro, E.B. (2014) 'Treatment of mood disorders in multiple sclerosis', *Current Treatment Options in Neurology*, 17(1). doi:10.1007/s11940-014-0323-4.

Pöllmann, W. *et al.* (2002) 'Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS', *Neurology*, 59(4), pp. 636–639. doi:10.1212/wnl.59.4.636.

Pöllmann, W. *et al.* (2006) 'The effect of glatiramer acetate treatment on pre-existing headaches in patients with MS', *Neurology*, 66(2), pp. 275–277. doi:10.1212/01.wnl.0000194317.75449.91.

Poluzzi, E. *et al.* (2013) 'Trend in SSRI-snri antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(12), pp. 2095–2101. doi:10.1007/s00228-013-1567-8.

Potagas, C. *et al.* (2008) 'Influence of anxiety and reported stressful life events on relapses in multiple sclerosis: A prospective study', *Multiple Sclerosis Journal*, 14(9), pp. 1262–1268. doi:10.1177/1352458508095331.

Pucci, E. *et al.* (2007) 'Amantadine for fatigue in multiple sclerosis', *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Preprint]. doi:10.1002/14651858.cd002818.pub2.

Punay, N.C. and Couch, J.R. (2003) 'Antidepressants in the treatment of migraine headache', *Current Pain and Headache Reports*, 7(1), pp. 51–54. doi:10.1007/s11916-003-0010-8.

Reboldi, A. *et al.* (2009) 'C-C chemokine receptor 6-regulated entry of th-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE', *Nature Immunology*, 10(5), pp. 514–523. doi:10.1038/ni.1716.

Reichenberg, A. *et al.* (2001) 'Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans', *Archives of General Psychiatry*, 58(5), p. 445. doi:10.1001/archpsyc.58.5.445.

Robertson, D., & Moreo, N. (2016), 'Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: overview and treatment considerations', *Federal Practitioner*, 33(6), p. 28.

Rush, A.J. *et al.* (2011) 'Combining medications to enhance depression outcomes (co-med): Acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study', *American Journal of Psychiatry*, 168(7), pp. 689–701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645.

Sales, M.C. *et al.* (2021) 'Selective serotonin reuptake inhibitor attenuates the hyperresponsiveness of TLR2+ and TLR4+ Th17/TC17-like cells in multiple sclerosis patients with major depression', *Immunology*, 162(3), pp. 290–305. doi:10.1111/imm.13281.

San Hernandez, A.M. *et al.* (2020) 'Multiple sclerosis and serotonin: Potential therapeutic applications', *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.11293.

Siegert, R.J. (2005) 'Depression in multiple sclerosis: A Review', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), pp. 469–475. doi:10.1136/jnnp.2004.054635.

Sijens, P.E. *et al.* (2008) 'Impact of fluoxetine on the human brain in multiple sclerosis as quantified by Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 164(3), pp. 274–282. doi:10.1016/j.pscychresns.2007.12.014.

Silberstein, S.D. (2009) 'Preventive migraine treatment', *Neurologic Clinics*, 27(2), pp. 429–443. doi:10.1016/j.ncl.2008.11.007.

Simon, K.C. *et al.* (2010) 'Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and *HLA-DRB1*1501* on multiple sclerosis risk', *Neurology*, 74(17), pp. 1365–1371. doi:10.1212/wnl.0b013e3181dad57e.

Sindrup, S.H. *et al.* (2005) 'Antidepressants in the treatment of neuropathic pain', *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 96(6), pp. 399–409. doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x.

Singewald, N. (1998) 'Release of neurotransmitters in the locus coeruleus', *Progress in Neurobiology*, 56(2), pp. 237–267. doi:10.1016/s0301-0082(98)00039-2.

Singh, R.P. *et al.* (2014) 'Th17 cells in inflammation and autoimmunity', *Autoimmunity Reviews*, 13(12), pp. 1174–1181. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.019.

Solaro, C., Gamberini, G. and Masuccio, F.G. (2018) 'Depression in multiple sclerosis: Epidemiology, Aetiology, diagnosis and treatment', *CNS Drugs*, 32(2), pp. 117–133. doi:10.1007/s40263-018-0489-5.

Sorenson, M., Janusek, L. and Mathews, H. (2011) 'Psychological stress and cytokine production in multiple sclerosis', *Biological Research For Nursing*, 15(2), pp. 226–233. doi:10.1177/1099800411425703.

Stamoula, E. *et al.* (2021) 'Antidepressants on multiple sclerosis: A review of in vitro and in vivo models', *Frontiers in Immunology*, 12. doi:10.3389/fimmu.2021.677879.

- Sviridova, A. *et al.* (2021) 'The role of 5-HT_{2B}-receptors in fluoxetine-mediated modulation of Th17- and th1-cells in multiple sclerosis', *Journal of Neuroimmunology*, 356, p. 577608. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577608.
- Tahmasebinia, F. and Pourgholaminejad, A. (2017) 'The role of th17 cells in auto-inflammatory neurological disorders', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 79, pp. 408–416. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.07.023.
- Talaei, F. (2016) 'Pathophysiological concepts in multiple sclerosis and the therapeutic effects of hydrogen sulfide', *Basic and Clinical Neuroscience Journal*, 7(2). doi:10.15412/j.bcn.03070206.
- Tortorella, P. *et al.* (2006) 'Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis', *Journal of the Neurological Sciences*, 244(1–2), pp. 137–141. doi:10.1016/j.jns.2006.01.015.
- Troubat, R. *et al.* (2021) 'Neuroinflammation and depression: A Review', *European Journal of Neuroscience*, 53(1), pp. 151–171. doi:10.1111/ejn.14720.
- Tsuruoka, M. *et al.* (2012) 'Biological implications of coeruleospinal inhibition of nociceptive processing in the spinal cord', *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnint.2012.00087.
- Urits, I. *et al.* (2019) 'Advances in the understanding and management of chronic pain in multiple sclerosis: A comprehensive review', *Current Pain and Headache Reports*, 23(8). doi:10.1007/s11916-019-0800-2.
- Vargas, D.L. and Tyor, W.R. (2017) 'Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis', *Journal of Investigative Medicine*, 65(5), pp. 883–891. doi:10.1136/jim-2016-000339.
- Vollmer, T.L. *et al.* (2014) 'A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis', *Pain Practice*, 14(8), pp. 732–744. doi:10.1111/papr.12127.
- Washington, F. and Langdon, D. (2022) 'Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: Systematic review', *Journal of Neurology*, 269(4), pp. 1861–1872. doi:10.1007/s00415-021-10850-w.

- Waubant, E. *et al.* (2019) 'Environmental and genetic risk factors for MS: An integrated review', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 6(9), pp. 1905–1922. doi:10.1002/acn3.50862.
- Weiner, H.L. (2008) 'A shift from adaptive to innate immunity: A potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis', *Journal of Neurology*, 255(S1), pp. 3–11. doi:10.1007/s00415-008-1002-8.
- Wilting, J. *et al.* (2016) 'Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis', *European Radiology*, 26(2), pp. 515–523. doi:10.1007/s00330-015-3857-2.
- Wingerchuk, D.M. (2012) 'Smoking: Effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression', *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 5(1), pp. 13–22. doi:10.1177/1756285611425694.
- Wong, M.-L. *et al.* (2000) 'Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and Corticotropin-releasing hormone', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(1), pp. 325–330. doi:10.1073/pnas.97.1.325.
- Yamamoto, S. *et al.* (2004) 'Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome', *NeuroReport*, 15(17), pp. 2571–2574. doi:10.1097/00001756-200412030-00002.
- Yang, T. *et al.* (2017) 'Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis', *Journal of the Neurological Sciences*, 380, pp. 256–261. doi:10.1016/j.jns.2017.07.042.
- Yin, J. *et al.* (2006) '5-HT1B receptors play a prominent role in the proliferation of T-lymphocytes', *Journal of Neuroimmunology*, 181(1–2), pp. 68–81. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.08.004.
- Yuan, X. *et al.* (2012) 'Fluoxetine promotes remission in acute experimental autoimmune encephalomyelitis in rats', *Neuroimmunomodulation*, 19(4), pp. 201–208. doi:10.1159/000334095.
- Yusuf, F.L.A. *et al.* (2020) 'A systematic review of morbidities suggestive of the multiple sclerosis prodrome', *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(8), pp. 799–819. doi:10.1080/14737175.2020.1746645.

Zifko, U.A. *et al.* (2002) 'Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis', *Journal of Neurology*, 249(8), pp. 983–987. doi:10.1007/s00415-002-0765-6.