

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Θωμαή-Ειρήνη Κατοστάρα¹, Δέσποινα Μωραΐτου², Μαγδαληνή Τσολάκη¹, Ευφροσύνη Κουτσουράκη¹

¹Α' Νευρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Τμήμα Ψυχολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος που συχνά συνοδεύεται από κατάθλιψη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εξέταση της σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης στην πολλαπλή σκλήρυνση. Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση και αναζητήθηκαν μελέτες στο PubMed, το Scopus και το Web of Science. Συμπεριλήφθηκαν 46 μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Διαπιστώθηκε ότι η κατάθλιψη στην πολλαπλή σκλήρυνση συνδέεται με αυξημένη νευροφλεγμονή, αυξημένες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, που συμβάλλουν σε νευρωνική βλάβη. Οι δομικές αλλαγές του εγκεφάλου, όπως η ατροφία του ιππόκαμπου και ο μειωμένος όγκος του φλοιού, είναι πιο έντονες σε καταθλιπτικούς ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, που σχετίζονται με τη νοντική έκπτωση. Επιπλέον, τα χαμηλότερα επίπεδα του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα σε ασθενείς με κατάθλιψη και πολλαπλή σκλήρυνση υποδηλώνουν μειωμένη νευροπροστασία. Συμπερασματικά, η κατάθλιψη μπορεί να επιταχύνει τη νευροεκφύλιση στην πολλαπλή σκλήρυνση μέσω φλεγμονωδών και νευροτοξικών οδών. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της κατάθλιψης θα μπορούσε να βοηθήσει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στη βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: πολλαπλή σκλήρυνση, κατάθλιψη, νευροεκφύλιση, φλεγμονή

THE IMPACT OF DEPRESSION ON NEURODEGENERATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Thomai-Eirini Katostara¹, Despina Moraitou², Magdalini Tsolaki¹, Effrosyni Koutsouraki¹

¹1st Department of Neurology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

²Department of Psychology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a chronic neurodegenerative disease that is often accompanied by depression. The aim of this study is to examine the relationship between depression and neurodegeneration in multiple sclerosis. A systematic review was conducted and studies were searched in PubMed, Scopus and Web of Science. Forty-six studies that met the inclusion criteria were included. It was found that depression in multiple sclerosis is associated with increased neuroinflammation, increased proinflammatory cytokines, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which contribute to neuronal damage. Structural brain changes, such as hippocampal atrophy and reduced cortical volume, are more pronounced in depressed multiple sclerosis patients, which are associated with cognitive decline. Furthermore, lower levels of brain-derived neurotrophic factor in depressed patients with multiple sclerosis suggest reduced neuroprotection. In conclusion, depression may accelerate neurodegeneration in multiple sclerosis through inflammatory and neurotoxic pathways. Early diagnosis and treatment of depression could reduce disease progression and improve patient outcomes.

KEYWORDS: multiple sclerosis, depression, neurodegeneration, inflammation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης και νευροεκφυλιστική διαταραχή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.^[1-3] Χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις εστίες, απομυελίνωση των νευραξόνων, εκφύλιση των νευρώνων, και προοδευτική αναπηρία, η οποία καθιστά την πάθηση μία από τις κύριες αιτίες νευρολογικής αναπηρίας σε νεαρούς ενήλικες.^[4]

Η ακριβής αιτιολογία της ΠΣ δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ωστόσο θεωρείται πολυπαραγοντική, καθώς εμπλέκει γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ανοσολογικούς παράγοντες.^[5] Έχει παρατηρηθεί ισχυρή γενετική προδιάθεση, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΠΣ, αν και δεν θεωρείται αυστηρά κληρονομική πάθηση.^[6] Παράλληλα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η έλλειψη βιταμίνης D, το κάπνισμα και οι λοιμώξεις από τον ιό Epstein-Barr, έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση της νόσου.^[7-8]

Αρχικά, η ΠΣ θεωρούνταν καθαρά απομυελινωτική νόσος, όμως σύγχρονες μελέτες καταδεικνύουν ότι είναι επίσης νευροεκφυλιστική, καθώς εμπλέκει προοδευτική απώλεια νευραξόνων και νευρώνων.^[9] Η νευροεκφύλιση αυτή είναι υπεύθυνη για την προοδευτική αναπηρία, ακόμα και στα πρώιμα στάδια της νόσου.^[10] Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια φλεγμονώδης δραστηριότητα και οι τοξικές ανοσολογικές αποκρίσεις μπορεί να επιταχύνουν τη νευροεκφύλιση.^[11]

Οι βασικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη νευροεκφύλιση περιλαμβάνουν: α) την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οποία επηρεάζει την παραγωγή ενέργειας των νευρώνων, β) την αποδιοργάνωση συνάψεων, που επιδρά στη νευρωνική επικοινωνία, γ) τη νευροφλεγμονή, που επιτείνει τη νευρωνική βλάβη, και δ) τη μειωμένη παραγωγή νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας (BDNF), που παίζει κρίσιμο ρόλο στη νευρωνική επιβίωση.^[12-15]

Η νευροεκφύλιση αποτελεί κύριο παράγοντα της νοντικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται στην ΠΣ, επηρεάζοντας λειτουργίες όπως η μνήμη, η συγκέντρωση και η επιτελική λειτουργία.^[16] Επιπλέον, η ατροφία του ιππόκαμπου, που είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΠΣ, συνδέεται άμεσα με τη νοντική επιδείνωση και την καταθλιπτική συμπτωματολογία.^[10]

Η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη ψυχιατρική συν-νοσηρότητα στην ΠΣ, με ποσοστά που ξεπερνούν το 50% των ασθενών.^[17] Τα άτομα με ΠΣ έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.^[18] Η κατάθλιψη επηρεάζει την ποιότητα ζωής, την εφαρμογή της θεραπείας, και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας στους ασθενείς με ΠΣ.^[19] Η αναγνώριση της ψυχικής επιβάρυνσης αυτών των ασθενών αποτελεί βασικό στόχο των σύγχρονων

κλινικών παρεμβάσεων.

Σύμφωνα με σύγχρονες μελέτες, η κατάθλιψη μπορεί να επιταχύνει τη νευροεκφύλιση μέσω των εξής μηχανισμών: α) της αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNF-α, που προάγουν τη νευρωνική βλάβη,^[12] β) των διαταραχών στη νευροτροφική υποστήριξη, καθώς η κατάθλιψη σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα του BDNF,^[9] και γ) του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, που επιβαρύνουν την επιβίωση των νευρώνων.^[9]

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει τη σχέση αυτών των δύο παθολογικών διαδικασιών και να προτείνει νέες θεραπευτικές στρατηγικές που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τόσο τη νευροεκφύλιση όσο και την ψυχική υγεία των ασθενών με ΠΣ.

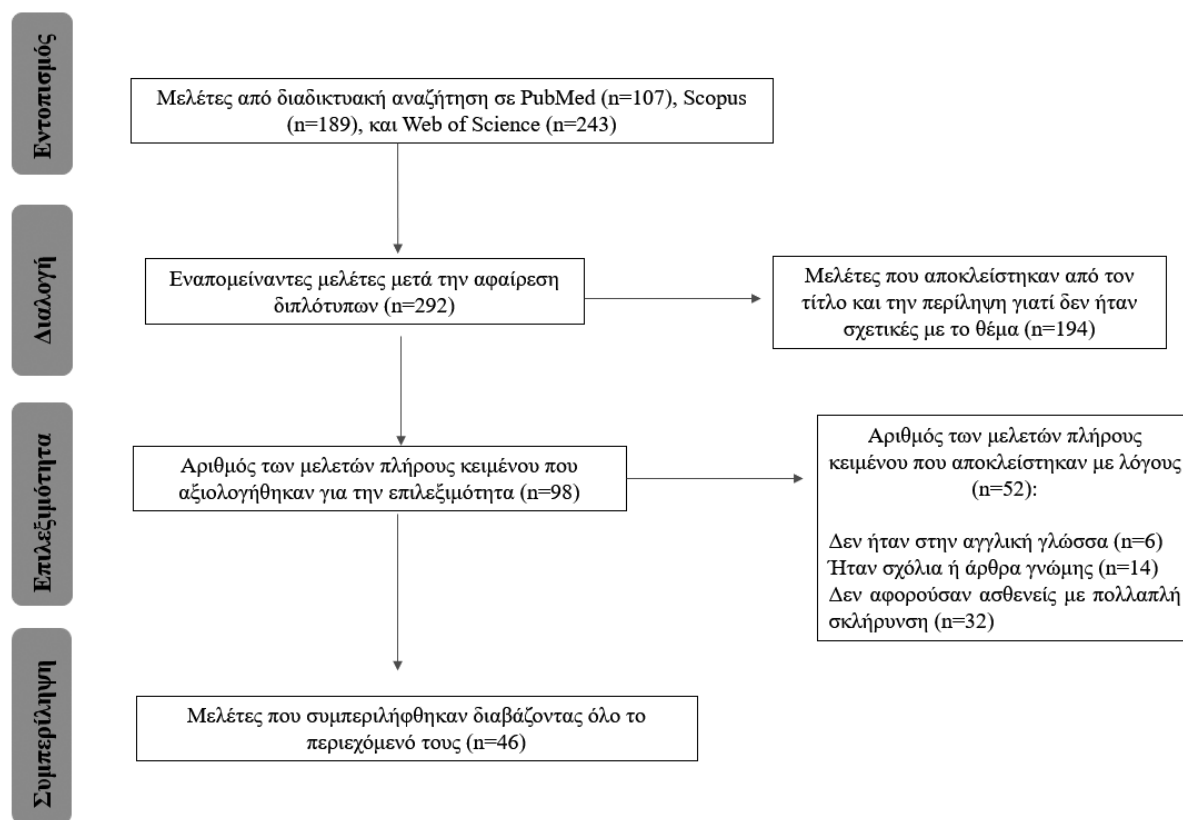
ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA. Για τη συγκεκριμένη μελέτη η αναζήτηση των άρθρων διεξήχθη σε τρεις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για να εξασφαλιστεί μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα, η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στο PubMed, το Scopus και το Web of Science. Για την αναζήτηση των μελετών χρησιμοποιήθηκε ο εξής αλγόριθμος αναζήτησης: ((«depression» OR «depressive» OR «mood disorder» OR «major depressive disorder» OR «depressive symptoms») AND («neurodegeneration» OR «neurodegenerative disease» OR «neuronal loss» OR «brain atrophy» OR «cognitive decline») AND («multiple sclerosis» OR «MS» OR «demyelination» OR «sclerosis» OR «CNS disease»)).

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών ήταν τα εξής: α) μελέτες δημοσιευμένες στα αγγλικά, β) μελέτες οι οποίες είναι πρωτογενείς ή δευτερογενείς, γ) μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί την τελευταία δεκαετία δηλαδή μεταξύ 2014-2024, και δ) μελέτες με διαθέσιμο όλο το περιεχόμενό τους. Τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών ήταν τα εξής: α) μελέτες δημοσιευμένες σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής, β) σχόλια ή άρθρα γνώμης και γ) μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί πριν το 2014. Εντοπίστηκαν συνολικά 539 μελέτες και μετά τον έλεγχο κριτηρίων εισαγωγής-αποκλεισμού συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση 46 μελέτες (**Διάγραμμα 1**).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΠΣ αποτελεί αντικείμενο έντονης έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Οι μελέτες διερευνούν αν η κατάθλιψη στους ασθενείς προκύπτει ως αντίδραση στη διάγνωση (αντιδραστική κατάθλιψη) ή αν αποτελεί σύμπτωμα της νόσου.^[17,20] Η κατάθλιψη είναι η συχνότερη ψυχιατρική διαταραχή που συνοδεύει την ΠΣ, με ποσοστό εμφάνισης άνω



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA.

του 50% στους ασθενείς, πολύ υψηλότερο από τον γενικό πληθυσμό και άλλες χρόνιες παθήσεις.^[21-23] Στη μελέτη των Ruiz-Sanchez et al.,^[24] η αξιολόγηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων πραγματοποιήθηκε με χρήση της ισπανικής εκδοχής της Beck Depression Inventory (BDI), καταδεικνύοντας σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στους ασθενείς με ΠΣ συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις εκτιμούν τον επιπολασμό της καταθλιπτικής διαταραχής μεταξύ 30,5% και 40% στα άτομα με ΠΣ,^[22] ενώ η συμπτωματολογία τους διαρκεί περισσότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό.^[20-21]

Αν και η χρόνια φύση της ΠΣ εξηγεί εν μέρει την υψηλή επίπτωση της κατάθλιψης, οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει οργανική βάση στη σχέση τους. Η έρευνα επικεντρώνεται στην πρόγνωση της καταθλιπτικής διαταραχής μέσω της αξιολόγησης παραγόντων όπως το άγχος, η λειτουργική κατάσταση και η κοινωνική στήριξη.^[25-26] Αντίστοιχα, η μελέτη των Cuerda-Ballester et al.^[27] χρησιμοποίησε τις κλίμακες BDI-II και STAI για την πρόβλεψη καταθλιπτικών και αγχωδών συμπτωμάτων, αναδεικνύοντας τη σημασία της ψυχολογικής ευεξίας και της λειτουργικότητας ως καθοριστικών παραγόντων. Το άγχος επιδεινώνει τα σωματικά συμπτώματα της ΠΣ και συμβάλλει στην εμφάνιση ή επιδείνωση της κατάθλιψης, ενώ η ελλιπής κοινωνική στήριξη ενισχύει αυτή τη διαδικασία.^[27-28] Τα στοιχεία δείχνουν ότι τόσο το άγχος όσο και η λειτουργική κατάσταση μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της

κατάθλιψης στη ΠΣ.^[25-26]

Η κατάθλιψη στην ΠΣ σχετίζεται επίσης με τη νευροεγκεφυλιστική διαδικασία. Έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να εμφανιστεί ως πρώιμο σύμπτωμα πριν από τη νοτική έκπτωση και την κινητική δυσλειτουργία, ενώ σχετίζεται με την ανάπτυξη νευροεγκεφυλιστικών νόσων όπως η Νόσος Alzheimer (NA) και η Νόσος Parkinson (NP).^[29-30] Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, όπως το οξειδωτικό στρες και η νευροφλεγμονή, συμβάλλουν τόσο στην κατάθλιψη όσο και στις νευροεγκεφυλιστικές ασθένειες.^[31-32] Δομικές εγκεφαλικές αλλαγές, όπως η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, έχουν παρατηρηθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς με ΠΣ, ενισχύοντας τη συσχέτιση της κατάθλιψης με τη νευροεγκεφυλιστική διαδικασία.^[2,25,33]

Η χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει την ΠΣ φαίνεται να επιδεινώνεται από την κατάθλιψη, μέσω της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και της αύξησης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^[33-34] Η μελέτη των Katarina et al.^[35] αξιολόγησε τα καταθλιπτικά και καταβολικά συμπτώματα με τη χρήση των BDI και FSS, αναδεικνύοντας τη συσχέτισή τους με δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και το ουρικό οξύ. Αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση ενδέχεται να επιταχύνει περαιτέρω τη νευροεγκεφύλιση, καθιστώντας την κατάθλιψη σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την πορεία της ΠΣ.^[18,36]

Επομένως, η κατάθλιψη στην ΠΣ είναι αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ νευροεκ-

φύλισης, νοτικής εξασθένησης και νευροφλεγμονής.^[20,33] Η κατανόηση αυτών των συσχετίσεων είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων που θα βελτιώσουν τη συνολική ευημερία των ατόμων με ΠΣ.^[26,37]

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί μία από τις πιο συχνές συννοσηρότητες στην ΠΣ, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.^[20] Ο επιπολασμός της ποικίλλει, με εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 20% έως 50%, ποσοστά σαφώς υψηλότερα από εκείνα του γενικού πληθυσμού.^[3,20,35] Διάφοροι παράγοντες αυξάνουν την ευπάθεια των ατόμων με ΠΣ στην κατάθλιψη.^[24] Η διάγνωση μιας χρόνιας, απρόβλεπτης ασθένειας προκαλεί έντονο ψυχολογικό στρες, το οποίο μπορεί να πυροδοτήσει καταθλιπτικά συμπτώματα.^[28,33] Επιπλέον, καθώς η ΠΣ εξελίσσεται, η μειωμένη λειτουργικότητα περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες και εντείνει την ψυχολογική επιβάρυνση.^[20] Ο χρόνιος πόνος και η σοβαρή κόπωση, που συνδέονται άμεσα με την ΠΣ, επιδεινώνουν την καταθλιπτική διαταραχή.^[34,38] Η κοινωνική απομόνωση λόγω κινητικών περιορισμών επίσης συμβάλλει στην ανάπτυξη της κατάθλιψης.^[39] Παράλληλα, η έλλειψη ευαισθητοποίησης των ιατρών συχνά οδηγεί σε υποδιάγνωση της διαταραχής, καθυστερώντας την κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση.^[26] Η ψυχιατρική συμπτωματολογία της ΠΣ μοιάζει με αυτή της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, περιλαμβάνοντας έντονη κόπωση, νοτική έκπτωση και μειωμένη ενέργεια.^[9,23] Η διαφορική διάγνωση είναι κρίσιμη για την έγκαιρη ανίχνευση και τη σωστή θεραπευτική προσέγγιση, είτε αφορά ψυχιατρική διαταραχή είτε νευρολογική συμπτωματολογία της ΠΣ.^[25,37] Στο πλαίσιο αυτό, η μελέτη των Mado et al.^[22] ανέδειξε τη σημασία της κλινικής ψυχιατρικής αξιολόγησης και της χρήσης της MINI interview, καταγράφοντας υψηλό επιπολασμό αγχωδών και καταθλιπτικών διαταραχών στον πληθυσμό με ΠΣ.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η καταθλιπτική συμπτωματολογία στην ΠΣ έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής, την εξέλιξη της αναπηρίας και τη συνολική ευημερία των ασθενών.^[26,38] Έρευνες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΠΣ και συννοσηρή κατάθλιψη εμφανίζουν μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία, αυξημένη νοτική εξασθένηση και χαμηλότερη συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη χρήση υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης.^[28,37] Η νοτική εξασθένηση, που χαρακτηρίζει τόσο την

ΠΣ όσο και την καταθλιπτική διαταραχή, είναι ιδιαίτερα έντονη σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κατάθλιψη.^[25] Αυτό επηρεάζει αρνητικά την ικανότητά τους να εκτελούν καθημερινές δραστηριότητες, να διατηρούν κοινωνικές επαφές και να ενσωματώνονται λειτουργικά στο κοινωνικό σύνολο, με αποτέλεσμα τη σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους.^[37] Στη μελέτη των Lamis et al.^[21] η χρήση των εργαλείων CES-D, Perceived Deficits Questionnaire και Pittsburgh Sleep Quality Index έδειξε ότι το αντιληπτό γνωστικό έλλειμμα συνδέεται άμεσα με την κατάθλιψη μέσω της κακής ποιότητας ύπνου και του αντιλαμβανόμενου στρες.

Επιπλέον, η κατάθλιψη μπορεί να εντείνει την αντίληψη του πόνου και της κόπωσης, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο αυξημένης αναπηρίας και συναισθηματικής δυσφορίας.^[22] Έχει επίσης συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονίας στους ασθενείς με ΠΣ, αναδεικνύοντας τη σοβαρότητα αυτής της συννοσηρότητας.^[40-41]

Η συνύπαρξη ΠΣ και κατάθλιψης οδηγεί σε αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης και μεγαλύτερη ψυχολογική επιβάρυνση για τους περιθάλποντες των ασθενών.^[37] Παρά τη σημαντική αυτή επιβάρυνση, οι βιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις δύο παθήσεις παραμένουν ελλιπώς κατανοητοί. Ωστόσο, έρευνες υποστηρίζουν ότι η νευροφλεγμονή, οι ανισορροπίες νευροδιαβιβαστών και η νευροεκφύλιση διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης στην ΠΣ.^[34-36]

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σχετίζεται στενά με διαταραχές στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, κυρίως της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης.^[42] Η θεωρία της μονοαμίνης υποστηρίζει ότι η μειωμένη διαθεσιμότητα αυτών των νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων.^[33,43] Στην περίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων, η αλληλεπίδραση μεταξύ νευροδιαβιβαστικών αλληλαγών και κατάθλιψης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.^[42] ωστόσο φαίνεται να επηρεάζεται από τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση και τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες.^[24]

Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η νευροφλεγμονή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης, ενεργοποιώντας τη μικρογλοία και προάγοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν κεντρικό παράγοντα στη διαταραχή.^[30,32-34] Στην ΠΣ, η νευροφλεγμονή είναι βασικό χαρακτηριστικό, καθώς τα ανοσοποιητικά κύτταρα εισχωρούν στο ΚΝΣ και απελευθερώνουν κυτταροκίνες που συμβάλλουν σημαντικά στην απομυελίνωση και την αξονική βλάβη.^[33,40] Συγκεκριμένα, κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-άλφα

(TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπεριφορών, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα.^[23]

Η απορρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) αποτελεί κοινό στοιχείο τόσο στη σκλήρυνση κατά πλάκας όσο και στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.^[23,44] Το χρόνιο άγχος, το οποίο συχνά βιώνουν οι ασθενείς με ΠΣ λόγω της αβέβαιης πορείας της νόσου, μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του άξονα HPA, προκαλώντας υπερδραστικότητα και αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης.^[23,40] Η αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης έχει συσχετιστεί με καταθλιπτικά συμπτώματα στους ασθενείς με ΠΣ, ενώ νεότερα ευρήματα υποδεικνύουν ότι μπορεί η αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης να έχει νευροτοξικές επιδράσεις, επιταχύνοντας τις διαδικασίες νευροεκφύλισης.^[23,44]

Οι νευροτροφικοί παράγοντες, και ειδικότερα ο BDNF, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας των νευρώνων και στη ρύθμιση της νευροπλαστικότητας.^[45,46] Έχει διαπιστωθεί ότι χαμηλά επίπεδα BDNF συνδέονται με την κατάθλιψη, ενώ οι αντικαταθλιπτικές θεραπείες ενισχύουν την έκφρασή του.^[45,46] Μελέτες δείχνουν ότι στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρατηρείται σημαντική μείωση του BDNF, γεγονός που ενδέχεται να συμβάλει στην ανάπτυξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και στη νευροεκφύλιση.^[45,46]

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη ΠΣ είναι πολυδιάστατοι και υπόκεινται σε συνεχή επιστημονική διερεύνηση.^[8,20,28] Τα συμπτώματα μπορεί να προκύπτουν είτε ως άμεση συνέπεια της νευρολογικής πάθησης είτε ως ψυχολογική αντίδραση στη διάγνωση και την αβεβαιότητα που αυτή συνεπάγεται. Η εμφάνιση καταθλιπτικής διάθεσης στην ΠΣ μπορεί να αντανakλά μια φυσιολογική ψυχολογική αντίδραση σε ένα έντονα στρεσογόνο γεγονός.^[9] Η διάγνωση μιας χρόνιας και απρόβλεπτης νόσου, ιδιαίτερα στις πιο επιθετικές μορφές, όπως η Πρωτοπαθής Προϊούσα ΠΣ, προκαλεί αυξημένο άγχος και συναισθηματική δυσφορία.^[20,28] Επιπλέον, η ανεπαρκής διαχείριση του ψυχολογικού στρες μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων ως μηχανισμός άμυνας απέναντι στη συναισθηματική επιβάρυνση και την ανάγκη προσαρμογής σε μια νέα πραγματικότητα.^[25] Στη βιβλιογραφία, αυτή η μορφή αντίδρασης περιγράφεται ως «αντιδραστική κατάθλιψη». Σύγχρονες έρευνες υποδεικνύουν ότι όταν η κατάθλιψη αναπτύσσεται ως απάντηση στη δύσκολη εμπειρία της νόσου, μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην εξέλιξη της ΠΣ, να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων και να επιταχύνει τις νευροεκφυλιστικές

διεργασίες, συμβάλλοντας στον σχηματισμό νέων εγκεφαλικών βλαβών.^[20,28]

ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, η ΠΣ είναι μια αυτοάνοση νόσος του ΚΝΣ που χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση, χρόνια φλεγμονή και νευροεκφύλιση.^[1] Αν και η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στην εκδήλωσή της. Τα Τ-λεμφοκύτταρα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση που οδηγεί στη δημιουργία βλαβών.^[13] Αυτή η ανοσολογική επίθεση περιλαμβάνει αυτοαντιδραστικά Τ-κύτταρα και αντισώματα που ενεργοποιούνται στην περιφέρεια και μεταναστεύουν στο ΚΝΣ.^[1,47]

Η νευροεκφύλιση στην ΠΣ σχετίζεται με χρόνιες φλεγμονές που διαταράσσουν την ομοιόσταση των νευραξόνων.^[12,48] Η λεμφοκυτταρική φλεγμονή καταστρέφει νευράξονες και νευρώνες, ενώ η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες επιδεινώνουν τη νευροεκφύλιση.^[49] Οι διαταραχές των ιόντων στους διαύλους συμβάλλουν στην αποδυνάμωση των νευρώνων, αλλά παράλληλα ενεργοποιούνται αντισταθμιστικοί μηχανισμοί.^[48]

Η απώλεια αξόνων αποτελεί κεντρικό μηχανισμό νευροεκφύλισης και σχετίζεται με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Η αξονική βλάβη μπορεί να προκύψει από άμεση προσβολή του ανοσοποιητικού ή δευτερογενώς λόγω απομυελίνωσης.^[12,43] Η υπερβολική απειλευθέρωση γλουταμικού οδηγεί σε τοξικότητα και νευρωνική βλάβη.^[33] Επιπλέον, οι μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες και η συσσώρευση σιδήρου ενισχύουν την οξειδωτική βλάβη και τη νευροεκφύλιση.^[40,47]

Η νευροεκφύλιση στην ΠΣ οδηγεί σε κινητικά ελλείμματα, αισθητηριακές διαταραχές, σπαστικότητα, κόπωση, διαταραχές όρασης και νοητική εξασθένηση.^[1] Νοητικά ελλείμματα, όπως μειωμένη μνήμη και ταχύτητα επεξεργασίας, είναι συχνά και επιδεινώνονται καθώς η νόσος εξελίσσεται.^[17] Η συνεχής νευροεκφύλιση συμβάλλει στη μετάβαση από την Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα στη Δευτεροπαθώς Προϊούσα ΠΣ.^[6]

ΘΕΩΡΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες για να εξηγήσουν την πιθανή αμφίδρομη σχέση μεταξύ της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και της νευροεκφύλισης στη ΠΣ. Αρχικά, η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της ΠΣ, όπως τον χρόνιο πόνο, την κόπωση και τη νοητική εξασθένηση.^[50] Παράλληλα, μπορεί να επηρεάσει τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, οδηγώντας έτσι σε ταχύ-

τερη εξέλιξη της νόσου και αυξημένη νευροεκφύλιση.

^[33] Η κατάθλιψη επίσης μειώνει την ποιότητα ζωής, οδηγώντας σε μειωμένη σωματική δραστηριότητα, κοινωνική απομόνωση και ανθυγιεινές επιλογές τρόπου ζωής.^[33] Αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν έμμεσα τη νευροεκφύλιση, καθώς μειώνουν τις ευκαιρίες για νευροπροστατευτικές δραστηριότητες, όπως η κοινωνική αλληλεπίδραση και η άσκηση.^[20,37] Επιπλέον, η καταθλιπτική διαταραχή συχνά συνοδεύεται από αυξημένο ψυχολογικό στρες, το οποίο έχει σοβαρές επιπτώσεις στις εγκεφαλικές λειτουργίες. Το χρόνιο στρες προάγει τη νευροφλεγμονή και εξασθενεί τη νευροπλαστικότητα, μια διαδικασία ζωτικής σημασίας για την καθυστέρηση της νευροεκφύλισης.^[11,33,38,51]

Κλινικές μελέτες επισημαίνουν την ύπαρξη κοινής φλεγμονώδους βάσης μεταξύ της κατάθλιψης και της ΠΣ. Η σχέση μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης είναι αμφίδρομη: αφενός, η φλεγμονή εμπλέκεται τόσο στην ΠΣ όσο και στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αφετέρου, τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορούν να ενεργοποιήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο σώμα και στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[33]

Έρευνα των Tauil et al.^[36] δείχνει ότι η καταθλιπτική συμπτωματολογία σε ασθενείς με ΠΣ συνδέεται με αυξημένη νευροφλεγμονή, όπως αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα νευροϊνιδίων (NfL), ενός δείκτη αξονικής βλάβης. Τα αυξημένα επίπεδα NfL σχετίζονται με πιο επιθετική κατάσταση νευροφλεγμονής, που συμβάλλει τόσο στη νευροεκφύλιση όσο και στις διαταραχές της διάθεσης. Επιπλέον, η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει τη νευροφλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης του άξονα HPA (υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, επιταχύνοντας την απομυελίνωση και την απώλεια νευραξόνων.^[23,33,40]

Σύμφωνα με την έρευνα των Kalatha et al.^[52] τα αυξημένα επίπεδα NfL στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό συνδέονται με νοητική εξασθένηση και δυσλειτουργία στις προοδευτικές μορφές της ΠΣ. Αυτό υποδηλώνει ότι η νευροεκφύλιση συμβάλλει στη νοητική δυσλειτουργία και, κατ' επέκταση, η κατάθλιψη μπορεί να επιταχύνει αυτή τη διαδικασία.

Παράλληλα, πρωτεΐνες που δεσμεύουν το RNA, όπως η TDP-43 πρωτεΐνη και το hnRNP A1, φαίνεται να εμπλέκονται τόσο στη νευροεκφύλιση όσο και στην παθολογική ανοσία στη ΠΣ, υποδεικνύοντας κοινές μοριακές βάσεις μεταξύ αυτών των καταστάσεων.^[17] Η νευροεκφύλιση στη ΠΣ μπορεί να προκληθεί από: φλεγμονώδεις βλάβες, μειωμένη τροφική υποστήριξη των νευρώνων, δυσλειτουργία αξονικής μεταφοράς, και μιτοχονδριακή βλάβη.^[34] Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στη σταδιακή αναπηρία των ασθενών.^[15] Επιπλέον, η διασυναπτική εκφύλιση –όπου η βλάβη ενός νευρώνα οδηγεί σε εκφύλιση συνδεδεμένων νευρώνων– θεωρείται ένας σημαντικός μηχανισμός νευροεκφύλισης στη ΠΣ, επηρεάζοντας τόσο απομυελινωμένους όσο και υγιείς ιστούς.^[15]

Οι δυσλειτουργίες των συνάψεων φαίνεται να σχετίζονται με νοητικά συμπτώματα, με τη διαταραγμένη αλληλεπίδραση μεταξύ συνάψεων και γλιοτικών κυττάρων και τα αυξημένα επίπεδα νευροφλεγμονής να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο.^[11,51]

Επιπλέον, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να επιδεινώσει τη νευρωνική βλάβη στη ΠΣ.^[35] Μελέτη των Ahmed et al.^[14] επισημαίνει τον ρόλο των οξειδωτικών και νιτροποιητικών διεργασιών στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, οι οποίοι συμβάλλουν επίσης στη νευροεκφύλιση που παρατηρείται στην ΠΣ.

Επιπρόσθετα, η γλουταμινεργική τοξικότητα, που σχετίζεται με την κατάθλιψη, μπορεί να συμβάλει στην επιδείνωση της νευροεκφύλισης. Η δυσλειτουργία στη νευροδιαβίβαση του γλουταμινικού έχει συνδεθεί με αυξημένη αξονική βλάβη, επιδεινώνοντας περαιτέρω την εξέλιξη της ΠΣ.^[33]

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα ΠΣ δείχνουν ότι καταθλιπτικές συμπεριφορές επιδεινώνουν τη χρόνια νευροφλεγμονή και τη νευροεκφύλιση.^[20,26] Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της αναπηρίας.^[40]

Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ της κατάθλιψης και της νευροεκφύλισης είναι κρίσιμη για τη βελτίωση της φροντίδας των ασθενών με ΠΣ. Η αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής, νευροεκφύλισης και διαταραχών της διάθεσης προσφέρει μια θεωρητική βάση για τη στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση τόσο στη ΠΣ όσο και στις συννοσηρότητές της, όπως η κατάθλιψη. Η ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν τα κοινά μονοπάτια της νευροφλεγμονής και της κατάθλιψης μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην τροποποίηση της πορείας της νόσου.^[28,37]

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Η κατάθλιψη επηρεάζει όχι μόνο την ψυχική υγεία των ατόμων με ΠΣ αλλά και τη νευροεκφύλιση, καθιστώντας την αντιμετώπισή της κρίσιμη για τη συνολική φροντίδα και διαχείριση της νόσου.^[42] Η σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και ΠΣ φαίνεται να σχετίζεται με τη νευροφλεγμονή, καθώς οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμβάλλουν στη διεγερτική τοξικότητα, στο οξειδωτικό στρες και στη νευροεκφύλιση.^[12,33,40] Συνεπώς, οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες μπορεί να έχουν θεραπευτική αξία.^[6]

Παράλληλα, οι διαταραχές στη σεροτονίνη και στη νορεπινεφρίνη σχετίζονται τόσο με την κατάθλιψη όσο και με τη νευροεκφύλιση.^[24,42] Τα αντικαταθλιπτικά που στοχεύουν αυτούς τους νευροδιαβιβαστές μπορεί να βελτιώσουν τη διάθεση αλλά και να παρέχουν νευροπροστασία, αν και η επιλογή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων με τις θεραπείες της ΠΣ.^[42,50]

Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα του BDNF συνδέονται

με κατάθλιψη και ΠΣ, με τους ερευνητές να εξετάζουν θεραπείες που ενισχύουν τη λειτουργία του για τη βελτίωση της νευροπλαστικότητας.^[24] Αντίστοιχα, η δυσλειτουργία του άξονα HPA, που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, εμπλέκεται και στις δύο παθήσεις, γεγονός που καθιστά σημαντική την ομαλοποίηση της λειτουργίας του.^[23,44]

Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει επίσης στη νευροεκφύλιση και την κατάθλιψη, με τις αντιοξειδωτικές θεραπείες να εξετάζονται ως πιθανές παρεμβάσεις.^[49]

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης φαίνεται να προσφέρουν τόσο αντικαταθλιπτικά όσο και νευροπροστατευτικά οφέλη, αλλά απαιτείται προσεκτική επιλογή τους.^[42,43]

Τέλος, οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, η υποστηρικτική ψυχοθεραπεία και οι τεχνικές ενσυνειδητότητας, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη διαχείριση της κατάθλιψης στην ΠΣ, βελτιώνοντας παράλληλα την κόπωση, τον πόνο και τη συνολική ευεξία.^[27,28,37]

Πίνακας 1. Σύνοψη μελετών.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Dighriri et al. (2023) ^[1]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	116 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη συχνά προκύπτει ως σύμπτωμα της ΠΣ
Dobson & Giovannoni (2018) ^[2]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	61 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη είναι συχνό σύμπτωμα της ΠΣ
Tozlu & Kuceyeski (2024) ^[3]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	52 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Ο επιπολασμός της κατάθλιψης στην ΠΣ κυμαίνεται μεταξύ 40%-60%
Briggs et al. (2019) ^[4]	Συγχρονική	1587 ασθενείς με ΠΣ	Αριθμός μειωμένων λειτουργικών τομέων, χρόνος έως τη δεύτερη υποτροπή, δραστηριότητα πρώιμης υποτροπής, βαθμολογία γενετικού κινδύνου	Τα ατομικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, τα γενετικά προφίλ, η παχυσαρκία και η κατάσταση καπνίσματος συμβάλλουν στην ετερογένεια στην εμφάνιση της νόσου και ρυθμίζουν την πρώιμη εξέλιξη της πορείας της νόσου.
Soldan & Lieberman (2023) ^[5]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	233 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Ο ιός Epstein-Barr συμβάλλει στη ΠΣ μέσω του επαναπρογραμματισμού των λανθάνοντα μολυσμένων Β λεμφοκυττάρων και της χρόνιας παρουσίας ιικών αντιγόνων ως πιθανής πηγής αυτοαντιδραστικότητας μέσω μοριακού μιμητισμού.
McGinley et al. (2021) ^[6]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	47 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η ΠΣ χαρακτηρίζεται από σωματική αναπηρία, γνωστική εξασθένηση και άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Η θεραπεία μπορεί να μειώσει το ποσοστό υποτροπής κατά 29%-68%.
Bjornevik et al. (2023) ^[7]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	157 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η ΠΣ είναι μια σπάνια επιπλοκή της μόλυνσης από τον ιό Epstein-Barr.
Butzkueven et al. (2024) ^[8]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	199 άτομα υψηλού κινδύνου για ΠΣ (εικονικό φάρμακο: 50 άτομα, 1000 IU D3: 49 άτομα, 5000 IU D3: 51 άτομα, 10000 IU D3: 49 άτομα)	Μαγνητική τομογραφία	Δεν βρέθηκε μείωση της πιθανότητας της νόσου της ΠΣ με συμπλήρωμα βιταμίνης D3.
Glukhovskiy et al. (2021) ^[9]	Συγχρονική	185 ασθενείς με πρώιμη ΠΣ (≤5 χρόνια διάγνωσης)	Μαγνητική τομογραφία	Τα συμπτώματα κατάθλιψης συνδέονται με τη γνωστική ποληληλή εργασία στην πρώιμη ΠΣ.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Gugliandolo et al. (2010) ^[10]	Πειραματική	38 μελέτες	Προσδιορισμός MTT	Η κανναβιγερόλη έχει νευροπροστατευτικές επιδράσεις, που μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπεία κατά της νευροφλεγμονής και του οξειδωτικού στρες.
Calabrese et al. (2024) ^[11]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	268 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Το σύστημα παθολογικών συμβάντων που οδηγεί σε χρόνια επιδείνωση της ΠΣ συνδέεται με την πρώιμη συσσώρευση διαμερισματοποιημένης φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς και με ανεπαρκή φαινόμενα αποκατάστασης και μιτοχονδριακή ανεπάρκεια.
Correale et al. (2019) ^[12]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	170 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η ΠΣ προκαλεί νευρολογική αναπηρία μέσω φλοιώδους και φαιάς ουσίας εμπλοκής, με μηχανισμούς όπως η ανοσολογική δυσρύθμιση, η απομυελίνωση, το οξειδωτικό στρες και η μιτοχονδριακή βλάβη, οδηγώντας σε νευροεκφυλισμό και προοδευτική νευρωνική απώλεια.
Jain & Yong (2022) ^[16]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	127 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Τ κύτταρα μπορούν να συμβάλουν στην παθολογία του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω της έκκρισης αντισωμάτων, της παρουσίας αντιγόνου και της έκκρισης νευροτοξικών μορίων, όπως γίνεται και στην ΠΣ.
Altieri et al. (2024) ^[17]	Μεταανάλυση	37 μελέτες	Υπολογισμός επιδράσεων των μέσων σταθμισμένων μεγεθών με χρήση του Hedges' g	Οι ασθενείς με ΠΣ και υψηλότερα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μπορεί επίσης να παρουσιάζουν περισσότερες δυσκολίες σε διάφορες πτυχές της γνωστικής λειτουργίας, ειδικά σε αυτές που απαιτούνται για τη διατήρηση, ανταπόκριση και επεξεργασία πληροφοριών στο περιβάλλον κάποιου και σε αυτές που απαιτούνται να διεγείρονται επαρκώς στην επεξεργασία σχετικών πληροφοριών.
Sandi et al. (2021) ^[18]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	226 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η οδός της κυνoureϊνίνης εμπλέκεται στη νευροφλεγμονή στην ΠΣ.
Gromisch & Dhari (2021) ^[19]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	147 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 1991-2020 στο PubMed, το MEDLINE, και το CINAHL	Ακόμη και νωρίς στη νόσο, περίπου το 61% των ατόμων με ΠΣ εμφανίζουν σημάδια γνωστικής εξασθένησης. Εκτός από τις βλάβες στην προσοχή, την ταχύτητα επεξεργασίας και τη μνήμη, μπορεί να εμφανιστεί εκτελεστική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μειώσεις στη flexτική ευχέρεια.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Inanc & Kaya (2022) ^[20]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	43 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 1996-2021 στο PubMed, το Google Scholar, και το Scopus	Η κατάθλιψη είναι η ψυχιατρική διαταραχή με τον υψηλότερο επιπολασμό ως συννοσηρότητα σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με ΠΣ. Η κατάθλιψη επηρεάζει κατά μέσο όρο το 30% των ασθενών με ΠΣ, ποσοστό που είναι 2-5 φορές υψηλότερο από ό,τι στον γενικό πληθυσμό.
Lamis et al. (2018) ^[21]	Συγχρονική	77 ασθενείς με ΠΣ	Centre for Epidemiological Studies Depression Scale – Revised, Perceived Deficits Questionnaire, Perceived Stress Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index.	Υψηλότερα επίπεδα αντιληπτών γνωστικών ελλειμμάτων συσχετίστηκαν με χαμηλότερη ποιότητα ύπνου, περισσότερα αντιληπτά άγχος και υψηλότερα επίπεδα καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Τόσο το αντιληπτό άγχος όσο και η ποιότητα του ύπνου χρησίμευσαν ως σημαντικός μεσοδιαβητής στη σχέση των αντιληπτών γνωστικών βλαβών και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.
Mado et al. (2024) ^[22]	Μελέτη κοόρτης	103 ασθενείς με ΠΣ	Mini International Neuropsychiatric Interview, ψυχιατρική αξιολόγηση	Το 33% είχαν ιστορικό μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, ενώ το 8,7% πληρούσαν τα κριτήρια για ένα καταθλιπτικό επεισόδιο. Ο ίδιος αριθμός ασθενών υποβλήθηκε σε θεραπεία για υποτροπιάζουσες καταθλιπτικές διαταραχές.
Tarasiuk et al. (2022) ^[23]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	86 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη διαγιγνώσκεται σε περίπου 50% των ατόμων με ΠΣ. Η πρωτογενής κατάθλιψη στη ΠΣ προκαλείται από φλεγμονώδεις, οξειδωτικές/νιτροδικές και νευροεκφυλιστικές διεργασίες που οδηγούν σε απομυελίνωση, αξονική βλάβη και ατροφία του εγκεφάλου. Σε άτομα με ΠΣ και συννοσηρή κατάθλιψη αναφέρεται αυξημένη συγκέντρωση φλεγμονωδών μεσοδιαβητών στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
Margoni et al. (2023) ^[25]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	224 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η κατάθλιψη είναι η συχνότερη ψυχική διαταραχή σε ασθενείς με ΠΣ και συνδέεται με την εξέλιξη της νόσου, τη γνωστική εξασθένηση, την κόπωση και τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Οι υποκείμενες αιτίες της κατάθλιψης που σχετίζεται με τη ΠΣ είναι πολυπαραγοντικές, και περιλαμβάνουν γενετική προδιάθεση, απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του εγκεφάλου που επηρεάζουν τη ρύθμιση της διάθεσης.
Pagonabarraga et al. (2022) ^[26]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	140 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα στο PubMed	Η κατάθλιψη είναι πολύ διαδεδομένη στις νευρολογικές διαταραχές και μειώνει την ποιότητα ζωής.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Cuerda-Balster et al. (2024) ^[27]	Συγχρονική	64 ασθενείς με ΠΣ	Prefrontal Symptoms Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, Beck Depression Inventory II, Self-Compassion Scale Short Form, Experiences Questionnaire, Acceptance and Action Questionnaire, Functional Activities Questionnaire.	Η χαμηλή ψυχολογική ευεξία είναι η μεταβλητή που προβλέπει πιο σημαντικά την παρουσία άγχους και κατάθλιψης σε ασθενείς με ΠΣ, ακολουθούμενη από λειτουργική δραστηριότητα και προμετωπιαίες αλλοιώσεις.
Topcu et al. (2020) ^[28]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	30 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα στο EMBASE, το MEDLINE, το CINAHL, το Cochrane Database of Systematic Reviews, το Web of Science και το PsycINFO.	Η αποδοχή της ΠΣ αναδεικνύεται σταθερά ως ένας από τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες αντιμετώπισης της ΠΣ και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται αντιστρόφως με την κατάθλιψη.
Rajkumar (2023) ^[29]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	111 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ καταθλιπτικών διαταραχών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών, πιθανής κοινής γενετικής ευπάθειας που σχετίζεται με τους λειτουργικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου SNCA και πιθανών αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος.
Tateno et al. (2023) ^[30]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	50 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες μπορεί να εκδηλωθούν ως ψυχιατρικά συμπτώματα στην πρόδρομη φάση, πριν από την εμφάνιση βασικών συμπτωμάτων όπως νευρολογικά, κινητικά και γνωστικά συμπτώματα. Η αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς-βήτα του εγκεφάλου σε κατάθλιψη όψιμης έναρξης είναι μια πιθανή αντανάκλαση της πρόδρομης νευροεκφύλισης.
Correia et al. (2023) ^[31]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	126 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η μη φυσιολογική λειτουργία της απόκρισης στο στρες, οι φλεγμονώδεις διεργασίες, η νευροδιαβίβαση, η νευρογένεση και η συναπτική πλαστικότητα αποτελούν τη βάση της παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης. Η υπερβολική παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου και η έλλειψη αποτελεσματικής αντιοξειδωτικής απόκρισης πυροδοτούν διαδικασίες όπως φλεγμονή, νευροεκφυλισμό και νευρωνικό θάνατο.
Olufunmilayo et al. (2023) ^[32]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	292 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Το οξειδωτικό στρες και η σχετική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία είναι σημαντικοί παράγοντες στις παθοφυσιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Bruno et al. (2020) ^[33]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	207 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες συμβάλλουν σε διαταραχές της διάθεσης που προκαλούνται από το στρες και στη μείζονα κατάθλιψη. Υπάρχει μια ληπτή αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού και του νευρικού συστήματος που μπορεί να έχει τεράστιο αντίκτυπο σε διάφορες νευρολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένων των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις.
Heitmann et al. (2022) ^[34]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	72 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η δυσλειτουργική επεξεργασία ανταμοιβής αντιπροσωπεύει έναν κοινό λειτουργικό μηχανισμό που ενισχύει το σύμπλεγμα συμπτωμάτων της κόπωσης, της κατάθλιψης και του πόνου στην ΠΣ.
Tauil et al. (2021) ^[36]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	40 ασθενείς (ομάδα ελέγχου χωρίς φλεγμονή: 10 άτομα, ομάδα με υποτροπιάζουσα ΠΣ που δεν έλαβε θεραπεία: 14 άτομα, ομάδα με υποτροπιάζουσα ΠΣ που έλαβε θεραπεία με φινγκολιμόδη: 16 άτομα)	Expanded Disability Status Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck Depression Inventory-II, Beck Anxiety Inventory, λήψη δειγμάτων εγκεφαλονωτιαίου υγρού.	Τα επίπεδα ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνωμάτων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ατόμων ελέγχου, των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη ήταν σημαντικά. Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και άγχους σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και επιπέδων ελαφριάς αλυσίδας νευροϊνωμάτων δεν ήταν στατιστικά σημαντική.
Gil-González et al. (2020) ^[37]	Συστηματική ανασκόπηση	106 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 2024-2019 στο ProQuest, το Web of Science και το Scopus.	Η αναπηρία, η κόπωση, η κατάθλιψη, η γνωστική εξασθένηση και η ανεργία προσδιορίζονταν σταθερά ως παράγοντες κινδύνου για την ποιότητα ζωής, ενώ η υψηλότερη αυτοεκτίμηση, η αυτο-αποτελεσματικότητα, η ανθεκτικότητα και η κοινωνική υποστήριξη αποδείχθηκαν προστατευτικά.
Katarina et al. (2020) ^[35]	Συγχρονική	98 ασθενείς με ΠΣ και 35 υγιή άτομα	Επίπεδα ουρικού οξέος και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, Beck Depression Inventory.	Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα και διαλείπουσα ΠΣ είχαν χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος ορού από την ομάδα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ από τους ασθενείς με διαλείπουσα ΠΣ. Οι ασθενείς σε υποτροπιάζουσα ΠΣ είχαν υψηλότερες βαθμολογίες κατάθλιψης. Τα μειωμένα επίπεδα ουρικού οξέος έδειξαν ασθενή αρνητική συσχέτιση με την παρουσία κατάθλιψης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης συσχετίστηκαν θετικά με τη σοβαρή κατάθλιψη.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Kampaite et al. (2024) ^[38]	Συστηματική ανασκόπηση	60 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 2001-2023 στο PubMed, το Web of Science και το Scopus.	Η κατάθλιψη στην ΠΣ σχετίζεται με μη φυσιολογική φλοιο-μεταιχμιακή δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα, αλλοιωμένη δομική συνδεσιμότητα του προσαγωγίου και αλλοιωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα που περιλαμβάνει θάλαμο, παρεγκεφαλίδα, μετωπιαίο λοβό, κοιλιακή τμηματική περιοχή, ραβδωτό σώμα, προεπιλεγμένα δίκτυα λειτουργίας και προσοχής, και υπερχείλια, προκεντρική και μετακεντρική έλικα.
Cohen et al. (2021) ^[39]	Συγχρονική	147 ασθενείς με ΠΣ	Timed-25-Foot Walk, Nine Hole Peg Test, Symbol Digit Modalities Test, Beck Depression Inventory.	Το ιστορικό πτώσης συσχετίστηκε με υψηλότερα καταθλιπτικά συμπτώματα και φτωχότερη συνοδική κινητική λειτουργία. Τα υψηλότερα αυτοαναφερόμενα καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με υψηλότερες πιθανότητες πτώσεων το τελευταίο έτος σε ένα μοντέλο προσαρμοσμένο στην ηλικία. Η γνωστική και η κινητική επιβράδυνση μεσολάβησαν σειριακά τη σχέση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και του ιστορικού πτώσης.
Chitnis et al. (2022) ^[40]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	152 μελέτες	Αναζητήθηκαν άρθρα μεταξύ 2011-2021 στο PubMed.	Η ταυτόχρονη εμφάνιση κόπωσης, γνωστικής εξασθένησης, κατάθλιψης και πόνου στη ΠΣ φαίνεται να σχετίζεται με ένα κοινό σύνολο αιτιολογικών παραγόντων, δηλαδή νευροανατομικές αλλαγές, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, δυσρύθμιση μονοαμινεργικών οδών και υπερδραστήριο άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.
Mikula et al. (2020) ^[41]	Συγχρονική	156 ασθενείς με ΠΣ	General Health Questionnaire-28, Multidimensional Scale of Perceived Social Support, Pittsburgh Sleep Quality Index, Multidimensional Fatigue Inventory-20.	Ο αυτοκτονικός ιδεασμός συσχετίστηκε θετικά με χαμηλότερη ποιότητα ύπνου, υψηλότερη γενική και νοτική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα και μειωμένο κίνητρο, ενώ σχετίστηκε αρνητικά με την κοινωνική υποστήριξη και δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη γενική κόπωση.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Stamoula et al. (2021) ^[42]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	20 μελέτες	Αναζητήθηκαν in vitro και in vivo μελέτες στο PubMed, το Cochrane και το Scopus	Μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα αντικαταθλιπτικά προάγουν τη βιωσιμότητα και τη διαφοροποίηση των νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων, μειώνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ασκούν νευροπροστατευτική δράση εξαλείφοντας την απώλεια νευραξόνων. Μελέτες in vivo επιβεβαίωσαν ότι τα αντικαταθλιπτικά καθυστέρησαν την έναρξη της νόσου και ανακούφισαν τα συμπτώματα στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, το πιο διαδεδομένο ζωικό μοντέλο ΠΣ. Περαιτέρω, οι αντικαταθλιπτικοί παράγοντες κατέσπειραν τη φλεγμονή και περιόρισαν την απομυελίνωση μειώνοντας τη διήθηση των ανοσοκυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος.
Carandini et al. (2021) ^[43]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	109 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Οι μονοαμίνες είναι βασικοί μεσοληβντές της νευροάνοσης αλληλεπίδρασης, που επηρεάζουν την παθογένεση και την πορεία της ΠΣ.
Ruiz-Sánchez et al. (2022) ^[24]	Ασθενών-μαρτύρων	58 ασθενείς με ΠΣ και 58 υγιείς μάρτυρες	Beck Depression Inventory	Οι ασθενείς με ΠΣ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.
Wang (2021) ^[44]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	140 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Έως και το 50% των ασθενών με ΠΣ εμφανίζουν καταθλιπτικές διαταραχές. Πολλές δυσλειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της νευροφλεγμονής, της περιφερικής φλεγμονής, της δυσβίωσης του εντέρου, του χρόνιου οξειδωτικού και νιτροδικού στρες και των νευροενδοκρινικών και μιτοχονδριακών ανωμαλιών συμβάλλουν στη συννοσηρότητα μεταξύ ΠΣ και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Εκτός από αυτές τις δράσεις, η ιατρική θεραπεία και η ρύθμιση του microRNA μπορεί επίσης να εμπλέκονται στους μηχανισμούς της συννοσηρότητας αυτής.
Nociti & Romozzi (2023) ^[45]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	125 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Ένας πιθανός μηχανισμός για το νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα στη ΠΣ περιλαμβάνει την απελευθέρωση νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο περιφερικό αίμα και φλεγμονώδεις βλάβες, καθώς και από μικρογλοία και αστροκύτταρα εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Συγγραφείς και έτος	Είδος μελέτης	Δείγμα	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Phillips (2017) ^[46]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	223 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Η επαγόμενη από το στρες καταθλιπτική παθολογία συμβάλλει στην αλληλαγή του επιπέδου και της λειτουργίας του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο σε άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και, ως εκ τούτου, σε διαταραχές της νευροπλαστικότητας.
Sanabria-Castro et al. (2024) ^[49]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	182 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην έναρξη και την εξέλιξη της ΠΣ, μέσω μηχανισμών όπως η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η διακοπή διαφόρων οδών σηματοδότησης και η ενεργοποίηση της αυτοάνοσης απόκρισης.
Jones et al. (2021) ^[50]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	104 μελέτες	Αναζητήθηκαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταανάλυσεις.	Δεν υπάρχει μια ενιαία θεραπεία χρυσού προτύπου για την κατάθλιψη στη ΠΣ αλλά οι πιο κοινές θεραπείες είναι η αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και η άσκηση.
Schwarz & Schmitz (2023) ^[51]	Βιβλιογραφική ανασκόπηση	432 μελέτες	Αναζήτηση άρθρων σε βάσεις δεδομένων	Στη ΠΣ τα κύτταρα ενός αυτοαντιδρώντος ανοσοποιητικού συστήματος εισβάλλουν στον εγκέφαλο και προκαλούν νευροφλεγμονή. Στη φαιά ουσία, η νευροφλεγμονή προκαλεί δυσλειτουργίες των συνάψεων. Η γλυταμινεργική διεγερτοτοξική βλάβη των συνάψεων εμφανίζεται ως κύριος μηχανισμός.

ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην πληρέστερη κατανόηση της σύνθετης σχέσης μεταξύ ΠΣ και κατάθλιψης. Αν και παραδοσιακά εξετάζονται ως ξεχωριστές καταστάσεις, η μελέτη αυτή αναδεικνύει την αυξανόμενη αναγνώριση της αλληλεξάρτησής τους, καθώς η κατάθλιψη φαίνεται να επηρεάζει τις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες σε ασθενείς με ΠΣ. Η σύγκλιση γνώσεων από διάφορους επιστημονικούς κλάδους, όπως η νευρολογία, η ψυχιατρική και η ανοσολογία, ενισχύει την αντίληψη αυτής της σύνδεσης.

Τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η κατάθλιψη στην ΠΣ σχετίζεται με τους ίδιους βιολογικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην ανοσοπαθολογία της νόσου.^[24] Επιπλέον, οι αρνητικές επιπτώσεις της κατάθλιψης καθιστούν απαραίτητη την προσεκτική αξιολόγηση και διαχείρισή της, καθώς μπορεί να επιδεινώσει την εξέλιξη της ΠΣ. Παρότι οι υπάρχουσες θεραπείες για την κατάθλιψη δεν είναι εξειδικευμένες για την ΠΣ, αποδεικνύονται ιδιαίτερα

αποτελεσματικές, οδηγώντας ακόμη και σε πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων. Μελλοντικές έρευνες στον τομέα αυτό αναμένεται να προσφέρουν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, πιθανώς βασισμένες σε φάρμακα που ήδη χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση φλεγμονωδών και ψυχιατρικών διαταραχών.

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει γνώσεις σημαντικές τόσο για την κλινική πρακτική όσο και για τη διαχείριση των ασθενών με ΠΣ. Προτείνεται μια πιο ολιστική προσέγγιση στην παροχή φροντίδας, ενσωματώνοντας την τακτική αξιολόγηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με ΠΣ, δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της. Η αναγνώριση της σύνθετης σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των κλινικών εκτιμήσεων, λαμβάνοντας υπόψη βιολογικούς, νευρολογικούς και ψυχολογικούς παράγοντες.

Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε άτομα με ΠΣ είναι υψίστης σημασίας,^[25,26] καθώς η μελέτη αυτή αναδεικνύει την πιθανή αμφίδρομη

σχέση της με τη νευροεκφύλιση. Η αποτελεσματική διαχείρισή της μπορεί όχι μόνο να βελτιώσει τη διάθεση αλλά και να επιβραδύνει ενδεχομένως τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες. Παράλληλα, η προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων στα ιδιαίτερα και εξατομικευμένα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη κλινική έκβαση.

Επιπρόσθετα, η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ νευρολόγων, ψυχιάτρων, ψυχολόγων και άλλων επαγγελματιών υγείας μπορεί να προσφέρει μια ολοκληρωμένη διαχείριση τόσο της ΠΣ όσο και της κατάθλιψης.

Τέλος, η μακροχρόνια φροντίδα των ασθενών θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από συνεχή παρακολούθηση, τακτική αξιολόγηση και προσαρμογή των θεραπευτικών πλάνων, ώστε να ανταποκρίνονται στις διαρκώς μεταβαλλόμενες ανάγκες μιας χρόνιας νόσου, όπως η ΠΣ.

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες εξακολουθούν να υπάρχουν επιστημονικά κενά που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η κατάθλιψη επιδεινώνει τη νευροεκφύλιση παραμένουν ασαφείς, ενώ ο ρόλος των RNA-δεσμευτικών πρωτεϊνών δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Επίσης, η σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες, μικροχλωρίδας εντέρου και εγκεφάλου στην ΠΣ απαιτεί περαιτέρω έρευνα για να διασαφηνιστούν οι σχετικοί μηχανισμοί. Επιπλέον, οι κοινοί γενετικοί μηχανισμοί μεταξύ της κατάθλιψης και άλλων νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπως η NP και η NA, δεν έχει διερευνηθεί σε βάθος.

Η διεξαγωγή προοπτικών και διαχρονικών μελετών είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της εξέλιξης των ασθενών με ΠΣ, τον εντοπισμό αξιόπιστων βιοδεικτών και την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας της κατάθλιψης στις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες. Επιπλέον, η μελέτη της επίδρασης της γήρανσης και των συννοσηροτήτων στη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης είναι ζωτικής σημασίας, καθώς αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την κλινική πορεία και τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ιδιαίτερη προτεραιότητα θα πρέπει να δοθεί στην ανάπτυξη βιοδεικτών που μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της κατάθλιψης και της νευροεκφύλισης στην ΠΣ. Η χρήση τέτοιων βιοδεικτών θα επιτρέψει την έγκαιρη παρέμβαση και την εξατομίκευση των θεραπευτικών στρατηγικών.

Η μελλοντική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών για την κατάθλιψη σε σχέση με τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες στην ΠΣ, ενσωματώνοντας νευροαπεικονιστικές τεχνικές και βιολογικούς δείκτες. Η διερεύνηση των αμφίδρομων επιδράσεων της κατάθλιψης και της νευροεκφύλισης σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο είναι καθοριστική για τη βαθύτερη κατανόηση αυτής της σχέσης.

Η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που

στοχεύουν τόσο στη νευροεκφύλιση όσο και στην κατάθλιψη αποτελεί μια πολλή υποσχόμενη προοπτική. Ωστόσο, αυτές οι θεραπείες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους κοινούς βιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΠΣ.

Σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι η αδυναμία προσδιορισμού του αιτιολογικού ρόλου της κατάθλιψης στη νευροεκφύλιση ή, εναλλακτικά, η ύπαρξη κοινών υποκείμενων παραγόντων που επηρεάζουν την αλληλεπίδρασή τους. Επιπλέον, η ετερογένεια των ασθενών με ΠΣ, καθώς και οι διαφοροποιήσεις στη σοβαρότητα και το στάδιο της νόσου (π.χ. εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση), περιορίζουν την ερμηνεία των ευρημάτων. Η απουσία δεδομένων σχετικά με την ενεργό θεραπευτική παρέμβαση για την ΠΣ, την ηλικία των ασθενών και τυχόν συννοσηρότητες ενισχύει περαιτέρω την ανάγκη για μελλοντικές μελέτες που θα εξετάσουν αυτούς τους εξατομικευμένους παράγοντες.

Συνολικά, η μελέτη συμβάλλει στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ κατάθλιψης και νευροεκφύλισης στην ΠΣ, ανοίγοντας νέες ερευνητικές προοπτικές και ενισχύοντας τις θεραπευτικές δυνατότητες, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, et al. An overview of the history, pathophysiology, and pharmacological interventions of multiple sclerosis. *Cureus*. 2023;15(1):1-9.
- [2] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2018;26(1):27-40.
- [3] Tozlu C, Kuceyeski A. Quantifying the relationship between multiple sclerosis lesions and depression. *Biol Psychiatry*. 2024;95(12):1058-9.
- [4] Briggs FBS, Yu JC, Davis MF, et al. Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:11-16.
- [5] Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(1):1-14.
- [6] McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *JAMA*. 2021;325(8):765-79.
- [7] Bjornevik K, Münz C, Cohen JL, et al. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(3):160-71.
- [8] Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome.

- Brain. 2024;147(4):1206-15.
- [9] Glukhovskiy L, Kurz D, Brandstadter R, et al. Depression and cognitive function in early multiple sclerosis: Multitasking is more sensitive than traditional assessments. *Mult Scler J*. 2021;27(8):1276-83.
 - [10] Gugliandolo A, Pollastro F, Grassi G, et al. In vitro model of neuroinflammation: Efficacy of cannabigerol, a non-psychoactive cannabinoid. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1-19.
 - [11] Calabrese M, Preziosa P, Scalfari A, et al. Determinants and biomarkers of progression independent of relapses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2024;96(1):1-20.
 - [12] Correale J, Marrodan M, Ysraelit M. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Bio-medicines*. 2019;7(1):1-14.
 - [13] Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, et al. B and T cells driving multiple sclerosis: Identity, mechanisms and potential triggers. *Front Immunol*. 2020;11:760-77.
 - [14] Ahmed NRE, Altaweel YAEH, Sharkawy KAE, et al. Brief overview about oxidative stress in multiple sclerosis. *Tob Regul Sci*. 2023;9(1):1317-28.
 - [15] Murphy OC, Calabresi PA, Saidha S. Trans-synaptic degeneration as a mechanism of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Neural Regen Res*. 2023;18(12):2682-4.
 - [16] Jain RW, Yong VW. B cells in central nervous system disease: Diversity, locations and pathophysiology. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(8):513-24.
 - [17] Altieri M, Cerciello F, Gallo A, et al. The relationship between depression and cognitive performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Clin Neuropsychol*. 2024;38(1):21-41.
 - [18] Sandi D, Friczka-Nagy Z, Bencsik K, et al. Neurodegeneration in multiple sclerosis: Symptoms of silent progression, biomarkers and neuroprotective therapy—Kynurenines are important players. *Molecules*. 2021;26(11):1-18.
 - [19] Gromisch ES, Dhari Z. Identifying early neuropsychological indicators of cognitive involvement in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:323-37.
 - [20] Inanc Y, Kaya T. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *J Mult Scler Res*. 2022;2(2):31-5.
 - [21] Lamis DA, Hirsch JK, Rugh KC, et al. Perceived cognitive deficits and depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: Perceived stress and sleep quality as mediators. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:150-5.
 - [22] Mado H, Błachut M, Szczegielniak A, et al. Risk factors for psychiatric disorders in patients with multiple sclerosis—A single-center study in the Polish population. *Medicina*. 2024;60(3):376-81.
 - [23] Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, et al. Co-occurrence of fatigue and depression in people with multiple sclerosis: A mini-review. *Front Neurol*. 2022;12:1-6.
 - [24] Ruiz-Sánchez FJ, do Rosário Martins M, Soares S, et al. Impact of multiple sclerosis and its association with depression: An analytical case-control investigation. *Healthcare*. 2022;10(11):2218-34.
 - [25] Margoni M, Preziosa P, Rocca MA, et al. Depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment: Emerging evidence in multiple sclerosis. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):264-78.
 - [26] Pagonabarraga J, Álamo C, Castellanos M, et al. Depression in major neurodegenerative diseases and strokes: A critical review of similarities and differences among neurological disorders. *Brain Sci*. 2023;13(2):318-24.
 - [27] Cuerda-Ballester M, Bustos A, Sancho-Cantus D, et al. Predictive model of anxiety and depression perception in multiple sclerosis patients: Possible implications for clinical treatment. *Bio-engineering*. 2024;11:100-12.
 - [28] Topcu G, Griffiths H, Bale C, et al. Psychosocial adjustment to multiple sclerosis diagnosis: A meta-review of systematic reviews. *Clin Psychol Rev*. 2020;82:1-13.
 - [29] Rajkumar R. Alpha-synuclein at the interface between depression and neurodegeneration: Evidence from epidemiological and genetic data. *Adv Neurol*. 2023;2(1):316-31.
 - [30] Tateno A, Nogami T, Sakayori T, et al. Depression as a prodromal symptom of neurodegenerative diseases. *J Nippon Med Sch*. 2023;90(2):157-64.
 - [31] Correia A, Cardoso A, Vale N. Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity. *Antioxidants*. 2023;12(2):470-81.
 - [32] Olufunmilayo E, Gerke-Duncan M, Holsinger R. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants*. 2023;12(2):517-29.
 - [33] Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, et al. Inflammation-associated synaptic alterations as shared threads in depression and multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:169-75.
 - [34] Heitmann H, Andlauer TF, Korn T, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J*. 2022;28(7):1-18.
 - [35] Katarina V, Gordana T, Svetlana MD, et al. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2020;120:853-61.

- [36] Tauil CB, Rocha-Lima AD, Ferrari BB, et al. Depression and anxiety disorders in patients with multiple sclerosis: Association with neurodegeneration and neurofilaments. *Braz J Med Biol Res.* 2021;54(3):1-14.
- [37] Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(11):1-15.
- [38] Kampaite A, Gustafsson R, York EN, et al. Brain connectivity changes underlying depression and fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *PLoS One.* 2024;19(3):1-9.
- [39] Cohen JN, Seng E, Foley FW. Cognitive and motor slowing mediate the relationship between depression and falls in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:1-7.
- [40] Chitnis T, Vandercappellen J, King M, et al. Symptom interconnectivity in multiple sclerosis: A narrative review of potential underlying biological disease processes. *Neurol Ther.* 2022;11(3):1043-70.
- [41] Mikula P, Timkova V, Linkova M, et al. Fatigue and suicidal ideation in people with multiple sclerosis: The role of social support. *Front Psychol.* 2020;11:504-19.
- [42] Stamoula E, Siafis S, Dardalas I, et al. Antidepressants on multiple sclerosis: A review of in vitro and in vivo models. *Front Immunol.* 2021;12:1-16.
- [43] Carandini T, Cercignani M, Galimberti D, et al. The distinct roles of monoamines in multiple sclerosis: A bridge between the immune and nervous systems?. *Brain Behav Immun.* 2021;94:381-91.
- [44] Wang H. MicroRNAs, multiple sclerosis, and depression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7802-12.
- [45] Nociti V, Romozzi M. The role of BDNF in multiple sclerosis neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):1-8.
- [46] Phillips C. Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: Making the neuroplastic connection. *Neural Plast.* 2017;2017:1-17.
- [47] Duarte-Silva E, Meuth SG, Peixoto CA. The role of iron metabolism in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1-11.
- [48] Calahorra L, Camacho-Toledano C, Serrano-Regal MP, et al. Regulatory cells in multiple sclerosis: from blood to brain. *Biomedicines.* 2022;10(2):335-47.
- [49] Sanabria-Castro A, Alape-Girón A, Flores-Díaz M, et al. Oxidative stress involvement in the molecular pathogenesis and progression of multiple sclerosis: A literature review. *Rev Neurosci.* 2024;35(3):355-71.
- [50] Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:1-14.
- [51] Schwarz K, Schmitz F. Synapse dysfunctions in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1-19.
- [52] Kalatha T, Arnaoutoglou M, Koukoulidis T, et al. Does cognitive dysfunction correlate with neurofilament light polypeptide levels in the CSF of patients with multiple sclerosis? *J Int Med Res.* 2019;47(5):2187-98.