

Ανασκόπηση Review

Συννοσηρότητα άγχους και κατάθλιψης: Διαγνωστικά προβλήματα και θεραπευτική αντιμετώπιση

Γ. Μπαλά, Θ. Παπαρηγόπουλος

1η Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2010, 21:107-114

Από τα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει ότι πλην της υψηλής συχνότητας των αγχωδών και των καταθλιπτικών διαταραχών στο γενικό πληθυσμό, επιπλέον η συννοσηρότητα μεταξύ τους είναι ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο. Η κλινική έκφραση της συννοσηρότητας μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, είτε με την εκδήλωση του πλήρους συνδρόμου συννοσηρότητας είτε με την εμφάνιση μερικών μόνο συμπτωμάτων από την καθεμία νοσηρή κατάσταση. Οι αγχώδεις διαταραχές συνήθως εκδηλώνονται πρωιμότερα. Οι επιπτώσεις της συννοσηρότητας έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου, αυξημένη χρονιότητα, σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό δυσλειτουργικότητας, χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση συννοσηρότητας έχουν εντοπιστεί τόσο στο γενετικό και νευροβιολογικό επίπεδο όσο και στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Διαταραχές κυρίως στο σύστημα σεροτονίνης, και νοραδρεναλίνης και στον υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικό άξονα έχουν συνδεθεί με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που θεωρούνται υπεύθυνοι για τη συνύπαρξη αγχωδών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της συννοσηρότητας αγχωδών και καταθλιπτικών διαταραχών χρησιμοποιούνται με ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο τα νεότερης γενιάς αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά φάρμακα, μόνα ή σε συνδυασμό, όσο και οι διάφορες καθιερωμένες ψυχοθεραπευτικές τεχνικές.

Λέξεις ευρετηρίου: συννοσηρότητα, άγχος, κατάθλιψη, διάγνωση, αντιμετώπιση

Εισαγωγή

Ο όρος «συννοσηρότητα» πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τον Feinstein το 1970 για να περιγράψει την ταυτόχρονη παρουσία δύο ή και περισσότερων διακριτών διαταραχών στον ίδιο ασθενή.¹ Καταρχήν, πρέπει να επισημανθεί ότι η ιδέα της συνύπαρξης δύο ή και περισσότερων διαταραχών στο ίδιο άτομο θέτει τουλάχιστον εν μέρει υπό αμφισβήτηση την επικρατούσα νοσολογική προσέγγιση. Έτσι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η έννοια της συννοσηρότητας είναι απότοκη ενός νοσολογικού συστήματος που ταξινομεί κατηγορικά τις διάφορες ψυχικές διαταραχές, θεωρώντας ως δεδομένο ότι οι διαγνωστικές οντότητες, που το ίδιο το σύστημα αυθαίρετα ορίζει, αποτελούν την κλινική έκφραση διαφορετικών και σαφώς διακριτών νοσολογικών οντοτήτων.² Αντίθετα, ο διαστατικός τρόπος προσέγγισης της ψυχοπαθολογίας ενδεχομένως θα μπορούσε να ερμηνεύσει πιο ολοκληρωμένα τη συχνή συνύπαρξη πολλαπλών κλινικών συμπτωμάτων, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, αλλά προς το παρόν αυτού του τύπου η νοσολογική προσέγγιση δεν είναι ακόμη επίσημα σε χρήση. Εντούτοις, η ανάγκη συγκερασμού των δύο προσεγγίσεων έχει ήδη διαφανεί από την αναγνώριση από το DSM-IV-TR της «μεικτής» αγχώδους-καταθλιπτικής διαταραχής, η οποία περιλαμβάνει τόσο αγχώδη όσο και καταθλιπτικά συμπτώματα. Ο παραπάνω προβληματισμός αναδεικνύει εν προκειμένω το ζήτημα κατά πόσον το άγχος και η κατάθλιψη αποτελούν διακριτές κλινικές οντότητες που μπορεί να συνυπάρχουν ή είναι διαφορετικές εκφάνσεις μιας ενιαίας οντότητας, η οποία άλλοτε εκδηλώνεται με την αγχώδη μορφή της, άλλοτε με την καταθλιπτική μορφή της και κάποτε με μεικτά συμπτώματα. Προς το παρόν δεν υπάρχουν ικανοποιητικές απαντήσεις και το ζήτημα παραμένει ανοικτό. Συνεπέστερη φαίνεται να είναι η στάση του μετριοπαθούς σκεπτικισμού. Εξάλλου η κλινική εμπειρία και πράξη επιβάλλει από μόνη της τους κανόνες της ορθής πρακτικής.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η συχνότητα τόσο των αγχωδών όσο και των καταθλιπτικών διαταραχών είναι ιδιαίτερα υψηλή στο γενικό πληθυσμό. Από τη μεγαλύτερη και πλέον εμπειριστατωμένη επιδημιολογική μελέτη που διαθέτουμε, προκύπτει ότι η συνολική επίπτωση της διαταραχής πανικού, της αγοραφοβίας, της κοινωνικής φοβίας, της απλής φοβίας και της διαταραχής

γενικευμένου άγχους είναι 24,9%, ενώ η αντίστοιχη ετήσια επίπτωση υπολογίζεται στο 17,2%.³ Τα στοιχεία αυτά αναδεικνύουν τις αγχώδεις διαταραχές ως τις πλέον συχνές ψυχιατρικές διαταραχές στο γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ, διαπίστωση που επιβεβαιώνεται και στις υπόλοιπες ανεπτυγμένες δυτικού τύπου κοινωνίες. Ας σημειωθεί ότι στους υπολογισμούς αυτούς δεν συμπεριλαμβάνονται η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματική εμπειρία, η αγχώδης διαταραχή λόγω σωματικής νόσου και η μη αλλιώς προσδιοριζόμενη αγχώδης διαταραχή, που υποδηλώνει ότι το συνολικό ποσοστό αναμένεται ακόμα υψηλότερο. Οι καταθλιπτικές διαταραχές είναι επίσης εξαιρετικά συχνές. Η συνολική επίπτωση του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου προσεγγίζει το 17,3%, ενώ η επίπτωση 12μήνου κυμαίνεται περί το 10%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή υπολογίζεται ότι είναι 14,9% και 8,6%.³

Όλες οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η συννοσηρότητα των ψυχιατρικών διαταραχών είναι ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο, σε τέτοια μάλιστα έκταση ώστε να αποτελεί μάλλον τον κανόνα παρά την εξαίρεση. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, υπολογίζεται ότι σε ένα οποιοδήποτε χρονικό διάστημα 12 μηνών, από τους ενήλικες που εμφανίζουν κάποια ψυχική νόσο, σχεδόν ο ένας στους δύο αναφέρει επιπλέον και συμπτώματα από δύο ή περισσότερες άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.⁴ Ειδικά στην περίπτωση της συννοσηρότητας μεταξύ αγχωδών και καταθλιπτικών διαταραχών, προκύπτει ότι το 58% των ατόμων με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή εμφανίζει ταυτόχρονα και κάποια αγχώδη διαταραχή,⁵ ενώ το 67% των ασθενών με διαταραχή γενικευμένου άγχους αναφέρει στο ατομικό του ιστορικό μονοπολική κατάθλιψη.⁶ Γενικά, η συννοσηρότητα αγχωδών και καταθλιπτικών διαταραχών υπολογίζεται στο 60%⁷ και αυξάνει ακόμη περισσότερο όταν στις μελέτες συμπεριλαμβάνονται άτομα με σημαντικά κλινικά συμπτώματα, χωρίς όμως να συγκροτούν πλήρες σύνδρομο.⁸ Αδρά υπολογίζεται ότι, σε ένα οποιοδήποτε χρονικό διάστημα 12 μηνών, 5–9% του ενήλικου πληθυσμού εμφανίζει συννοσηρότητα άγχους-κατάθλιψης.⁹ Στο πλαίσιο της συννοσηρότητας αυτής, καλύτερα μελετημένες είναι η διαταραχή πανικού και η διαταραχή γενικευμένου άγχους, παρόλο που κατά τα φαινόμενα το σύνολο σχεδόν των αγχωδών διαταραχών συνυπάρχει με κάποια καταθλιπτικά συμπτώματα, αν όχι με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Τα υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας έχουν ερμηνευθεί ποικιλοτρόπως.¹⁰ Καταρχήν, τα τρέχοντα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV τείνουν να αλληλεπικαλύπτονται, αυξάνοντας την πιθανότητα ένα άτομο που πληροί κριτήρια για μια ψυχιατρική διαταραχή να πληροί ταυτόχρονα κριτήρια και για κάποια άλλη. Για παράδειγμα, ο μηρυκασμός αρνητικών σκέψεων στην κατάθλιψη μοιάζει με τις ιδεοληπτικές μορφές σκέψης που απαντώνται στη διαταραχή γενικευμένου άγχους. Επίσης, η κακή ποιότητα ύπνου και η δυσκολία συγκέντρωσης συναντώνται τόσο στην κατάθλιψη, όσο και στη διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματική εμπειρία. Μια δεύτερη εκδοχή είναι ότι, ενώ οι δύο διαταραχές διαφέρουν αιτιολογικά, τα συμπτώματα εκλύονται από παρόμοια περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως κάποια απειλή ή απώλεια.¹¹ Τέλος, υπάρχει η άποψη της κοινής ή παρόμοιας υποκείμενης αιτιολογίας για την παθογένεση των δύο αυτών ψυχιατρικών διαταραχών.¹²

Κλινικές εκφάνσεις της συννοσηρότητας

Η εμφάνιση των αγχώδων και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, εφόσον συνυπάρχουν, συνήθως δεν είναι ταυτόχρονη. Οι αγχώδεις διαταραχές είναι αυτές που συνήθως προηγούνται, χωρίς αυτό να υποδηλώνει και κάποια αιτιολογική συσχέτιση. Έτσι, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αυτή εμφανίστηκε σε δεύτερο χρόνο μετά από μια άλλη ψυχιατρική διαταραχή, πιθανότερα (67,9%) κάποια αγχώδη διαταραχή. Επίσης, ο κίνδυνος για εμφάνιση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής μέσα σε χρονικό διάστημα ενός έτους αυξάνει, εάν μέσα στο διάστημα αυτό εκδηλωθεί κάποια αγχώδης διαταραχή: ο σχετικός κίνδυνος είναι 6,5 για κοινωνική φοβία και 62,0 για διαταραχή γενικευμένου άγχους.⁵ Ο κίνδυνος για την εκδήλωση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής παραμένει αυξημένος ακόμη και 10 χρόνια μετά την εμφάνιση της αγχώδους διαταραχής.⁵

Η κλινική έκφραση της συννοσηρότητας μπορεί να πάρει τέσσερις διαφορετικές μορφές.¹³ Ο ασθενής μπορεί να πληροί τα κριτήρια για μια αγχώδη διαταραχή και ταυτόχρονα να εμφανίζει καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι το πλήρες σύνδρομο της κατάθλιψης. Εναλλακτικά, μπορεί να εμφανίζει μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο και αγχώδη συμπτώματα, όχι όμως μια συγκεκριμένη αγχώδη διαταραχή. Επίσης, μπορεί να υπάρχει μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο

και ταυτόχρονα μια σαφώς καθοριζόμενη αγχώδης διαταραχή. Τέλος, μπορεί να υπάρχουν αγχώδη και καταθλιπτικά συμπτώματα, όχι όμως τόσο σοβαρά ώστε να πληρούνται τα κριτήρια για συγκεκριμένες ψυχιατρικές παθήσεις. Στην τελευταία περίπτωση είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς εμφανίζουν παρόμοια επίπεδα αναπηρίας με εκείνους που εμφανίζουν μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο ή κάποια αγχώδη διαταραχή.¹⁴ Η συχνότητά της υπολογίζεται μεταξύ 1–5%^{14,15} και περίπου το 20% αυτών των ασθενών θα εμφανίσουν πλήρες μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο μέσα στους επόμενους 12 μήνες.^{14,16,17}

Παράγοντες κινδύνου για συννοσηρότητα

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση συννοσηρότητας αγχώδων και καταθλιπτικών διαταραχών είναι λιγότερο μελετημένοι σε σχέση με αυτούς για την εμφάνιση κάθε διαταραχής ξεχωριστά. Υπάρχει καταρχήν συμφωνία ότι η εμφάνιση των αγχώδων συμπτωμάτων προηγείται συνήθως των καταθλιπτικών. Σε προοπτική μελέτη 3000 εφήβων και νεαρών ενηλίκων επί 5 χρόνια διαπιστώθηκε ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά που προδιέθεταν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων ήταν οι πανικόμορφες κρίσεις, οι συμπεριφορές αποφυγής, η σοβαρή δυσλειτουργικότητα και η εμφάνιση περισσότερων των δύο αγχώδων διαταραχών.¹⁸ Επίσης, το γυναικείο φύλο, οι δυσκολίες στη σχολική επίδοση, ο πρώιμος γονεϊκός αποχωρισμός, οι περιγεννητικές επιπλοκές, το οικογενειακό ιστορικό ψυχικής νόσου και οι οικονομικές δυσκολίες αναγνωρίστηκαν ως προδιαθετικοί παράγοντες για την εμφάνιση συννοσηρότητας αγχώδων και καταθλιπτικών διαταραχών.¹⁹ Σε άλλη μελέτη, προτάθηκαν ως επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση κατάθλιψης, η βαρύτητα της αγοραφοβίας, η επιθετικότητα, η διαταραχή γενικευμένου άγχους, και το προηγούμενο ιστορικό μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου.²⁰

Η οικογενειακή-γενετική προδιάθεση αναγνωρίζεται επίσης ως σημαντική. Έχει διαπιστωθεί ότι οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με συννοσηρότητα αγχώδων και καταθλιπτικών διαταραχών παρουσίαζαν μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και κρίσεις πανικού σε υψηλότερο ποσοστό από τους πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών χωρίς αυτές τις διαταραχές.^{21,22} Εντούτοις, οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με κατάθλιψη μόνο, είχαν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης, ενώ όσον αφορά τους συγγε-

νείς ασθενών με αγχώδεις διαταραχές, το ποσοστό εμφάνισης αγχώδους διαταραχής σε αυτούς ήταν μικρότερο. Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι παράγοντες κινδύνου για τις δύο οντότητες μπορεί να είναι ανεξάρτητοι.

Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και η αλληλεπίδρασή τους με τη γενετική προδιάθεση και τις εμπειρίες ζωής έχει επίσης αποτελέσει αντικείμενο διερεύνησης.^{23,24} Οι Kendler et al που μελέτησαν πληθυσμό διδύμων γυναικών με διαταραχή γενικευμένου άγχους, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της διαταραχής όπως και για την εμφάνιση κατάθλιψης είναι κοινή, αλλά ότι η ανάπτυξη της κάθε μίας χωριστά ή και των δύο μαζί εξαρτάται από περιβαλλοντικούς παράγοντες.²⁵ Επίσης, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι για την ανάπτυξη κοινωνικής φοβίας, οι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι κατά το ένα τρίτο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κατά τα δύο τρίτα, ενώ αυτό δεν ισχύει για την εμφάνιση κατάθλιψης και αγχώδων διαταραχών.²⁴

Η άποψη της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων συνεπικουρείται και από τα ευρήματα σε οικογένειες θυμάτων βιασμού με ή χωρίς διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματική εμπειρία, όπου οι συγγενείς ασθενών με μετατραυματικό σύνδρομο εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, όχι όμως και αγχώδεις διαταραχές.²⁶ Τέλος, την άποψη ότι η κατάθλιψη εμφανίζεται ως αντίδραση σε περιβαλλοντικούς ψυχοπαιστικούς παράγοντες οι οποίοι συνεπιδρούν με τη γενετική ευαλωτότητα.¹⁹ υποστηρίζουν και γενετικές μελέτες όπως αυτή των Caspi et al,²⁷ οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η παρουσία ενός ή δύο αντιγράφων του βραχέως αλληλίου της περιοχής προαγωγέα (promoter region) του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων, κατάθλιψης και αυτοκτονικού ιδεασμού μετά από στρεσογόνα γεγονότα ζωής, σε σχέση με την ομοζυγωτία για το μακρύ αλληλίο του γονιδίου.

Επιπτώσεις της συννοσηρότητας

Στις επιπτώσεις της συννοσηρότητας αγχώδων και καταθλιπτικών διαταραχών συγκαταλέγονται η μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου, η αυξημένη χρονιότητα, ο σημαντικά μεγαλύτερος βαθμός δυσλειτουργικότητας στην εργασία και στις διαπροσωπικές σχέσεις,

η χειρότερη ποιότητα ζωής, καθώς και ο μεγαλύτερος βαθμός αναπηρίας σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν συννοσηρότητα.²⁸⁻³¹ Επίσης, οι ασθενείς με συννοσηρότητα μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και αγχώδους διαταραχής έχει διαπιστωθεί ότι απαντούν πτωχότερα στην αντικαταθλιπτική αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και ότι διακόπτουν τη φαρμακευτική αγωγή συχνότερα σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν μόνο καταθλιπτική διαταραχή, γεγονός το οποίο έχει οδηγήσει στη γενική παραδοχή ότι η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή που συνυπάρχει με αγχώδεις διαταραχές είναι ανθεκτικότερη στη θεραπεία.^{28,32,33} Τέλος, η υποδιάγνωση της συννοσηρότητας της κατάθλιψης με τις αγχώδεις διαταραχές οδηγεί σε αυξημένο αριθμό ψυχιατρικών νοσηλείων και υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονίας.^{34,35}

Παθοφυσιολογικές συσχετίσεις στη συννοσηρότητα

Οι ακριβείς νευροχημικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ταυτόχρονη εμφάνιση καταθλιπτικών και αγχώδων συμπτωμάτων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Στο πλαίσιο αυτό έχουν μελετηθεί διάφοροι βιολογικοί δείκτες οι οποίοι θεωρούνται σημαντικοί και σε κάθε μία μεμονωμένη κατάσταση.¹⁰ Κατεξοχήν έχουν συνδεθεί με τη συννοσηρότητα η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη, η αυξητική ορμόνη και ο υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικός άξονας.

Σύμφωνα με το μοντέλο των Stein & Stahl η σεροτονινεργική λειτουργία είναι μειωμένη στην κατάθλιψη και αυξημένη στις αγχώδεις διαταραχές.³⁶ Το μοντέλο αυτό ερμηνεύει διάφορες παρατηρήσεις όπως τις συμπεριφορές αποφυγής σε πειραματόζωα που συνδέονται με μείωση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας, την εμφάνιση άγχους σε γενετικά τροποποιημένα (knock-out) πειραματόζωα κατόπιν ενεργοποίησης των 5-HT_{1A} υποδοχέων, την επιδείνωση των συμπτωμάτων σε ευρύ φάσμα αγχώδων διαταραχών μετά από χορήγηση του σεροτονινεργικού αγωνιστή m-chlorophenylpiperazine, και την αρχική αύξηση του άγχους που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας αγχώδων ασθενών με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) για να ακολουθήσει η ύφεση των συμπτωμάτων, και η οποία αποδίδεται σε αντισταθμιστικές αλλαγές στις συνάψεις που εντέλει καταλήγουν σε μείωση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας.³⁶

Σύμφωνα με άλλο μοντέλο, το οποίο εμπλέκει την αμυγδαλή στην παθοφυσιολογία της συννοσηρότητας, θεωρείται ότι οι SSRIs αυξάνοντας τη σεροτονίνη στην περιοχή αυτή του εγκεφάλου προκαλούν μείωση του άγχους στις αγχώδεις διαταραχές και μείωση της ανηδονίας στην κατάθλιψη.³⁶ Παρατηρήσεις που συνηγορούν υπέρ της άποψης αυτής είναι η μείωση του άγχους που παρατηρείται σε πειραματόζωα με την αύξηση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας, η αύξηση της κινητικότητας σε γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα μετά από ενεργοποίηση των 5-HT_{1A} υποδοχέων, και η μείωση της δραστηριότητας διαφόρων περιοχών του μεταϊχμιακού συστήματος που δέχονται σεροτονινεργικές επιδράσεις μετά από χορήγηση SSRIs, όπως η μειωμένη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τον υπομέλανα τόπο και του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF) από τον υποθάλαμο.³⁶

Επίσης, έχει βρεθεί ότι η έκκριση αυξητικής ορμόνης μετά από χορήγηση κλονιδίνης (ένδειξη κατεχολαμινικής δυσλειτουργίας) είναι μειωμένη στην κατάθλιψη, στη διαταραχή πανικού, την κοινωνική φοβία και τη διαταραχή γενικευμένου άγχους.³⁷ Εξάλλου, η θεραπεία με SSRIs οδηγεί σε μείωση της 3-μεθοξυ-4-υδροξυ-φαινυλγλυκόλης (MHPG), που παραπέμπει στο ότι τα φάρμακα αυτά μειώνουν την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τον υπομέλανα τόπο.³⁸ Όπως προκύπτει, σε αρκετές περιπτώσεις η κατεχολαμινική δυσλειτουργία σε συννοσηρότητα της κατάθλιψης με κάποιες αγχώδεις διαταραχές είναι παρόμοια με τις προαναφερθείσες.³⁹

Συχνά στην κατάθλιψη παρατηρείται αυξημένη έκκριση CRF, που οδηγεί σε αυξημένη έκκριση κορτιζόλης και μείωση του αριθμού και της λειτουργίας (down regulation) των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων.^{40,41} Στη διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματισμό υπάρχει επίσης αυξημένη έκκριση CRF η οποία όμως συνοδεύεται από μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης.^{42,43} Είναι ενδιαφέρον ότι οι διαταραχές του υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικού άξονα στη διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματική εμπειρία με συννοσηρότητα με κατάθλιψη είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται όταν δεν υπάρχει συννοσηρότητα.⁴⁴ Έχει υποστηριχθεί, επίσης, ότι η διαταραχή του άξονα στη διαταραχή πανικού μοιάζει περισσότερο με αυτή στη διαταραχή στρες μετά από ψυχοτραυματική εμπειρία και λιγότερο με αυτή στην κατάθλιψη.⁴⁵

Τέλος, ενδεικτικό της πιθανά στενής σχέσης της νευροβιολογίας άγχους και κατάθλιψης είναι και η διαπίστωση ότι η απευθείας έγχυση CRF στον εγκεφαλο πειραματοζώων προκαλεί συμπτώματα ανάλογα τόσο άγχους όσο και κατάθλιψης, και αυτό αποδίδεται στη δράση του CRF στον υπομέλανα τόπο. Ο υπομέλανας τόπος πάλι, προκαλεί απελευθέρωση CRF (από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο), η οποία δεν επηρεάζει τον υποθαλαμο-υποφυσιακο-επινεφριδικό άξονα, αλλά ενεργοποιεί το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Δηλαδή, σε παθοφυσιολογικό επίπεδο η συννοσηρότητα άγχους και κατάθλιψης είναι πιθανόν εν μέρει τουλάχιστον να διαμεσολαβείται από τη νοραδρενεργική δραστηριότητα και την απελευθέρωση CRF από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο.⁴⁶

Θεραπευτική αντιμετώπιση της συννοσηρότητας

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της συννοσηρότητας χρησιμοποιούνται με ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο τα αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά φάρμακα, μόνα ή σε συνδυασμό, όσο και οι διάφορες καθιερωμένες ψυχοθεραπευτικές τεχνικές.^{7,8,19,47-49} Από τις τελευταίες, η γνωσιακή-συμπεριφορική ψυχοθεραπεία είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη και η καλύτερα μελετημένη ψυχοθεραπεία· η αποτελεσματικότητά της θεωρείται συγκρίσιμη με της φαρμακοθεραπείας.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) θεωρούνται ως η πρώτη γραμμή φαρμακευτική θεραπεία για τους ασθενείς με συννοσηρότητα, δεδομένου ότι έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικότεροι από τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η ιμιπραμίνη, καθώς και από τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs).^{7,50,51} Από τα αντικαταθλιπτικά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, η μιρταζαπίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική τόσο στα καταθλιπτικά όσο και στα αγχώδη συμπτώματα, ενώ η βουπροπιόνη φαίνεται να έχει ανάλογη της σερτραλίνης αντικαταθλιπτική δράση σε ασθενείς με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, με συνοδό μείωση των αγχωδών συμπτωμάτων.^{36,52} Η βενλαφαξίνη θεωρείται αποτελεσματικότερη της φλουοξετίνης σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και διαταραχή γενικευμένου άγχους.^{53,54} Εντούτοις, σε ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας των αντικαταθλιπτικών δεν προέκυψε υπεροχή των SSRIs έναντι των άλλων τύπων αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με συννοσηρότητα άγχους και κατάθλιψης.⁵⁵ Συνολικά, το

καλύτερο φαρμακολογικό προφίλ των SSRIs έναντι των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και των MAOIs, τα καθιστά την πρώτη θεραπευτική επιλογή στις περιπτώσεις συννοσηρότητας.

Οι βενζοδιαζεπίνες, η βουσπιρόνη, οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, τα αντιεπιληπτικά και τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν επίσης αποδειχτεί αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.^{19,56} Τυπικά, οι βενζοδιαζεπίνες προτείνεται να χορηγούνται μόνο για τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας, μέχρι να δράσουν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, και μετά συστήνεται να διακόπτονται προοδευτικά. Η παρατεταμένη χορήγησή τους συστήνεται σε περιορισμέ-

νο αριθμό ασθενών, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά φάρμακα.⁵⁷

Εν κατακλίδει, πρέπει να επισημανθεί ότι η αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων γενικά είναι πτωχότερη στους ασθενείς με συννοσηρότητα άγχους και κατάθλιψης συγκρινόμενους με τους ασθενείς με μεμονωμένη διαταραχή. Αυτό σημαίνει ότι η ύφεση των συμπτωμάτων καθυστερεί και η θεραπεία παρατείνεται. Συνεπώς, ο συνδυασμός φαρμακευτικής και ψυχοθεραπευτικής προσέγγισης φαίνεται να πλεονεκτεί σε αποτελεσματικότητα σε αυτές τις περιπτώσεις.⁵⁸

Comorbid anxiety and depression: Diagnostic issues and treatment management

G. Balta, T. Paparrigopoulos

1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital Athens, Greece

Psychiatriki 2010, 21:107–114

Epidemiological data show that besides the high prevalence of anxiety and depressive disorders in the general population, comorbidity between the two is a very frequent phenomenon. There is a variety in the clinical presentation of comorbidity. Comorbidity may be present as the full clinical picture of the two syndromes or as limited symptoms from both two syndromes. Anxiety disorders usually are the first manifestation. The impact of comorbidity is reflected in the severity of the disorder, the chronicity and persistency of its course, the more functional impairment and the worse quality of patient's life. There is interplay between several genetic, neurobiological and environmental risk factors leading to comorbidity. Disturbances of the serotonergic and noradrenergic systems, as well as of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis have been implicated in the pathophysiology of comorbidity. Treatment with novel antidepressants and anxiolytics, as well as psychotherapeutic approaches has proven to be effective for the management of comorbid anxiety and depression.

Key words: comorbidity, anxiety, depression, diagnosis, treatment

Βιβλιογραφία

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970, 23:455–468
2. Belzer K, Schneier FR. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment and treatment. *J Psychiat Practice* 2004, 10:296–306
3. Kessler RC, McGonagle KA, Shanyang Z et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:8–19
4. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005a, 62:617–627
5. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 1996, 30(Suppl):17–30
6. Judd LL, Kessler RS, Paulus MP et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand* 1998, 393(Suppl):6–11
7. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000
8. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* 1996
9. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005b, 62:593–602
10. Cameron OG. Anxious-depressive comorbidity: effects on HPA axis and CNS noradrenergic functions. *Essent Psychopharmacol* 2006, 7:24–34
11. Finley-Jones R, Brown GW. Types of stressful life event and the onset of anxiety and depressive disorders. *Psychol Med* 1981, 11:803–815
12. Cameron OG. Understanding comorbid depression and anxiety. *Psychiatric Times* 2007, 24:14
13. Hirschfeld RM. The comorbidity of major depression and anxiety disorders: Recognition and management in primary care. *J Clin Psychiatry* 2001, 3:244–254, 12:69–76
14. Roy-Byrne P, Katon W, Broadhead WE et al. Subsyndromal ("mixed") anxiety-depression in primary care. *J Gen Intern Med* 1994, 9:507–512
15. Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y et al. Depression comorbid with anxiety: results from WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry* 1996, 6(Suppl):38–43
16. Murphy JM, Sobol AM, Olivier DG et al. Prodromes of depression and anxiety: the Stirling County study. *Br J Psychiatry* 1989, 155:490–495
17. Broadhead WE, Blazer DG, George LK et al. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA* 1990, 264:2524–2528
18. Wittchen HU, Kessler RS, Pfizer H et al. Why do people with anxiety disorders become depressed? a prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand* 406(Suppl) 2000:14–23
19. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 2005, 66:22–29
20. Ball SG, Otto MW, Pollack MH et al. Predicting prospective episodes of depression in patients with panic disorder: a longitudinal study. *J Consult Clin Psychol* 1994, 62:359–365
21. Leckman JF, Merikangas KR, Pauls DL et al. Anxiety disorders and depression: contradictions between family study data and DSM-III conventions. *Am J Psychiatry* 1983, 140:880–882
22. Leckman JF, Weissman MM, Merikangas KR et al. Major depression and panic disorder: a family study perspective. *Psychopharmacol Bull* 1985, 21:543–545
23. Kendler KS, Neale MC, Kessler RS et al. Major depression and phobias: the genetic and environmental sources of comorbidity. *Psychol Med* 1993, 23:361–371
24. Fyer AJ. Heritability of social anxiety: a brief review. *J Clin Psychiatry* 1993, 54(Suppl):10–12
25. Kendler KS, Neale MC, Kessler RS et al. Familial influences on the clinical characteristics of major depression: a twin study. *Acta Psychiatr Scand* 1992, 86:371–378
26. Davidson JR, Tupler LA, Wilson WH et al. A family study of chronic post traumatic stress disorder following rape trauma. *J Psychiatr Res* 1998, 32:301–309
27. Caspi A, Sudgen K, Moffit TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003, 301:386–391
28. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ et al. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1996, 153:1293–1300
29. Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:801–808
30. Olsson M, Fireman B, Weissman MM et al. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry* 1997, 154:1734–1740
31. Sherbourne CD, Wells KB, Meredith LS et al. Comorbid anxiety disorder and the functioning and well-being of the chronically ill patients of general medical providers. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53:889–895
32. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(Suppl 22):22–34
33. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997, 42:568–576
34. Roy-Byrne P, Stang P, Wittchen HU et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey: association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry* 2000, 176:229–235
35. Lepine JP, Chignon JM, Teherani M. Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993, 50:144–149
36. Stein DJ, Stahl S. Serotonin and anxiety: Current models. *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 1552:1–6
37. Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM et al. The noradrenergic system in pathology anxiety: A focus on panic with relevance to generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 46:1205–1218
38. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA et al. Persistent elevations in adult non human primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:1619–23

39. Maes M, Ai-hua L, Verkerk R et al. Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without depression. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20:188-197
40. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated concentrations of CSF corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984, 226:1342-1344
41. Holsboer F. Implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical (LHPA) function for neurobiology of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988, 341(Suppl):72-111 (Review)
42. Bremner JD, Licinio J, Darnell A et al. Elevated CSF corticotrophin-releasing factor concentrations in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997, 154:624-629
43. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in PTSD. *Biol Psychiatry* 1991, 31:1031-1048
44. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G et al. Low urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990, 178:366-369
45. Kellner M, Yehuda R. Do panic disorder and post-traumatic stress disorder share a common psychoneuroendocrinology? *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24:485-504
46. Butler PD, Weiss JM, Stout JC et al. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *J Neurosci* 1990, 10:176-183
47. Boerner RJ, Moller HJ. The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* 1999, 32:119-126
48. Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:37-42
49. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003592
50. Pini S, Amador XF, Dell'Osso L et al. Treatment of depression with comorbid anxiety disorders: differential efficacy of paroxetine versus moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol* 2003, 18:15-21
51. Tollefson GD, Greist JH, Jefferson JW et al. Is baseline agitation a relative contraindication for a selective serotonin reuptake inhibitor? A comparative trial of fluoxetine versus imipramine. *J Clin Psychopharmacol* 1994, 14:385-391
52. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2001, 62:776-781
53. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V et al. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002, 16:4-13
54. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:523-529
55. Panzer MJ. Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Ann Clin Psychiatry* 2005, 17:23-29
56. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT, Konoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD001026
57. Dunlop BW, Davis PG. Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2008, 10:222-228
58. Schoevers RA, Van HL, Koppelmans V et al. Managing the patient with co-morbid depression and an anxiety disorder. *Drugs* 2008, 68:1621-1634

Αλληλογραφία: Θ. Παπαρρηγόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, 1η Πανεπιστημιακή Κλινική Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
 Τηλ.: 210-72 89 313
 E-mail: tpaparrig@med.uoa.gr