

Rafał Jaeschke¹, Marcin Siwek^{1, 2, 3}, Bartosz Grabski¹, Dominika Dudek^{1, 2, 3}

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

²Katedra Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

³Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych

Comorbidity of depressive and anxiety disorders

Niniejsza praca nie była finansowana z grantów ani z innych źródeł.

Abstract

The authors present the problem of comorbidity of anxiety disorders and depressive disorders. Although anxiety is one of the most common concomitant symptoms of depression, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Tenth Revision) and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, Text Revision) classifications do not mention it among diagnostic criteria of depressive disorders. Comorbidity of those medical states is associated with more severe clinical course and greater drop-out risk. Generalized anxiety disorder is the most common comorbid anxiety disorder accompanying major depressive disorder. The latter is — on the other hand — the most prevalent complication of obsessive-compulsive disorder. Pathogenesis of the comorbidity of anxiety disorders and depressive disorders is explained by neuroendocrine, monoamine and psychological models. Data on the comorbid anxiety and depressive disorders is relatively scarce. Therapeutic strategies used in these conditions can be divided into sequential and concurrent ones.

Psychiatry 2010; 7, 5: 189–197

key words: *major depressive disorder, anxiety disorders, anxiety-depressive disorders, comorbidity*

Wstęp

Zjawisko współwystępowania depresji i lęku jest znane niemal od zarania medycyny. Nie umknęło ono uwadze Hipokratesa (IV w. p.n.e.), który zanotował: „Jeśli lęk i strapienie trwają długo, to jest to melancholia”. Istotne miejsce lęku w przeżyciach człowieka pogrążonego w depresji podkreślał również Plutarch (50–125 r. n.e.): „[W melancholii] najmniejsze zło wyolbrzymia się pod wpływem lęku; człowieka czeka najgorszy los...” [1].

Mimo że współcześni autorzy twierdzą, że lęk — obok symptomów nadużywania substancji psychoaktywnych i zaburzeń osobowości — należy do objawów najczęściej towarzyszących depresji [2–4], to obec-

nie obowiązujące systemy klasyfikacyjne zaburzeń psychicznych — *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* (ICD-10) oraz *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR) nie uwzględniają lęku w opisach zaburzeń afektywnych. Wyłączenie lęku spośród kryteriów rozpoznawczych tych zaburzeń było podyktowane względami metodologicznymi — było ono warunkiem zapewnienia rozdzielności kryteriów [5, 6].

Widać wyraźnie, że pytanie o to, czy występowanie nasilonych objawów depresji i lęku wskazuje na obecność dwóch niezależnych procesów chorobowych, czy też jednego procesu owocującego dwoma rodzajami symptomów, nadal czeka na wiążącą odpowiedź.

Pomimo tych niejasności nozologicznych problem współwystępowania zaburzeń depresyjnych i lękowych wiąże się z wieloma istotnymi następstwami. Współwystępowanie depresji i lęku ma związek

Adres do korespondencji:

lek. Rafał Jaeschke
Klinika Psychiatrii Dorosłych SU
ul. Kopernika 21A, 31–501 Kraków
tel.: (12) 424 87 28; 602 600 399; faks: (12) 424 87 45
e-mail: rafal.jaeschke@gmail.com

z większym nasileniem poczucia winy, niskiego poczucia własnej wartości, zaburzeniami snu, zmniejszonym łaknieniem, drażliwością, zmęczeniem i anhedonią, a także z większym ryzykiem hospitalizacji lub podjęcia próby samobójczej [7]. Zespoły lękowo-depresyjne cechują się bardziej przewlekłym przebiegiem, a cierpiący na nie pacjenci gorzej funkcjonują społecznie. Ponadto stwierdza się częstszą absencję w pracy i większą oporność na leczenie [8]. Występowanie lęku u osób z dużą depresją wiąże się też z większym ryzykiem przerwania leczenia (*drop-out*) [9].

Obraz kliniczny — od lęku towarzyszącego depresji do współwystępowania zaburzeń lękowych i depresyjnych

Poniżej przedstawiono charakterystykę lęku jako objawu mogącego występować w przebiegu zaburzeń depresyjnych, a następnie krótko omówiono podstawowe cechy najczęstszych zaburzeń lękowych współistniejących z depresją.

Typową składową lęku towarzyszącego depresji jest — powtórzmy za Kępińskim [10] — element oczekiwania. Może się on wyrażać oczekiwaniem na wydarzenia mające niszczący wpływ na życie chorego, poczuciem zagrożenia dotyczącym pacjenta i jego bliskich lub trwogą.

Najbardziej charakterystycznym objawem lękowym w przebiegu zaburzeń depresyjnych jest tak zwany lęk wolno płynący. Ten rodzaj lęku występuje przewlekłe, posiada niewielką amplitudę (z okresami większego nasilenia), zazwyczaj nie zależy od czynników zewnętrznych, a jego typowym umiejscowieniem jest okolica przedsercowa (tzw. lęk przedsercowy [*pavor praecordialis*]) [2].

Nasilony lęk w przebiegu depresji może prowadzić do krańcowych zmian napędu psychoruchowego (*raptus melancholicus* lub osłupienia depresyjnego), mogących następować po sobie [11].

Na drugim miejscu pod względem częstości występowania w zaburzeniach depresyjnych lokują się napady paniki. Są one typowe dla mieszanych zaburzeń lękowo-depresyjnych i w epizodach depresji reaktywnej [2].

W depresji lęk może niekiedy dominować i stanowić główną skargę chorego, usuwając na plan dalszy obniżenie nastroju i pozostałe objawy afektywne. Dzieje się tak w tak zwanej depresji maskowanej. Dominujące objawy mogą przypominać symptomy zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia panicznego lub agorafobii. Jeśli objawy te występują u osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń afektywnych, a ich nasilenie zmienia

się w rytmie przywodzącym na myśl depresję (obniżenie nastroju w godzinach porannych lub w okresie jesienno-zimowym), to prawdopodobieństwo, że mamy do czynienia z depresją maskowaną, jest szczególnie duże. Podczas badania psychiatrycznego trzeba w tych przypadkach zwracać uwagę także na cechy myślenia depresyjnego, a więc na elementy składające się na triadę Becka (myśli automatyczne wyrażające negatywny obraz samego siebie, otaczającej rzeczywistości oraz przyszłości), niską samoocenę i myśli rezygnacyjne [2, 12].

Lęk wolno płynący i napady paniki są pojedynczymi objawami lękowymi mogącymi towarzyszyć zaburzeniom depresyjnym. Oprócz nich u chorych na depresję mogą również występować zespoły objawowe spełniające kryteria rozpoznania swoistych zaburzeń lękowych. Należą do nich: zaburzenie paniczne (PD, *panic disorder*), zaburzenie lękowe uogólnione (GAD, *generalized anxiety disorder*), zespół lęku społecznego (SAD, *social anxiety disorder*) i zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD, *obsessive-compulsive disorder*) [2, 4, 8].

Szczególnie często współwystępującymi zaburzeniami są GAD i depresja. Fakt ten doprowadził niektórych autorów do wniosku, że omawiany typ zaburzeń lękowych znamionuje fazę prodromalną zaburzeń depresyjnych, jednak wyniki późniejszych badań [13] sugerują, że GAD i duża depresja są odrębnymi jednostkami nozologicznymi, mimo nakładania się niektórych objawów. Jednak cechami odróżniającymi te zaburzenia są: dość homogeniczny obraz kliniczny GAD oraz znaczna zmienność prezentacji dużej depresji (która może się odznaczać wzmożonym lub zmniejszonym łaknieniem, bezsennością lub nadmierną sennością czy też osłabieniem lub wzmożeniem napędu psychoruchowego) [14]. W praktyce klinicznej depresja u osób z nasilonymi objawami GAD jest rozpoznawana zbyt rzadko [4]. Łączne występowanie GAD i dużej depresji odnotowuje się nieczęsto również z tej przyczyny, że w klasyfikacji DSM-IV-TR arbitralnie wykluczono diagnozę tego zaburzenia lękowego, jeśli są spełnione kryteria rozpoznania zaburzenia afektywnego (w tym dużej depresji) [5]. Autorzy badań nad współchorobowością często celowo rezygnują (z przyczyn heurystycznych) z hierarchiczności systemu DSM-IV-TR (w którym GAD jest diagnozą „z wykluczenia”) i stwierdzają występowanie obu tych zaburzeń równocześnie. Problem ten jednak wiąże się z pytaniem o trafność rozpoznania GAD i dużej depresji [15].

Depresja jest najczęstszym powikłaniem OCD. Objawem upodobiającym depresję do OCD są rumina-

cje występujące niekiedy w przebiegu tego pierwszego zaburzenia. Jednak tym, co odróżnia depresyjne ruminacje od myśli natrętnych cechujących OCD, jest ich egosyntoniczność oraz fakt, że dotyczą one często wydarzeń z przeszłości (choć — podobnie jak obsesje — mogą wiązać się z teraźniejszymi lub przyszłymi negatywnymi zdarzeniami), ich treść odnosi się do elementów triady Becka i nie powodują one pojawienia się kompulsji [16]. Jedynymi lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) o dowiedzionej skuteczności w terapii OCD są substancje o działaniu serotoninergicznym (SSRI [*selective serotonin reuptake inhibitor*], klomipramina). Innymi cechami odróżniającymi OCD od dużej depresji są: nieskuteczność elektrowstrząsów oraz brak odpowiedzi na potencjalizację litem [14].

Wyniki badania przeprowadzonego w ośrodku krakowskim sugerują, że u osób z PD depresja o dużym nasileniu występuje rzadko (stwierdzono ją u 17,3% spośród 75 chorych) [17].

U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi często obserwuje się niechęć do podejmowania kontaktów społecznych, przywodzącą na myśl objawy SAD. O ile jednak w przypadku tego ostatniego zaburzenia niechęć wynika z obawy przed możliwością oceny przez innych i upokorzenia [5], o tyle w przypadku depresji jej źródłem są anhedonia i poczucie braku energii [18].

Warto również wspomnieć o istotnych różnicach pomiędzy depresją współwystępującą z zaburzeniami lękowymi a depresją z towarzyszącym podprogowym lękiem. Altamura i wsp. stwierdzili, że łączne występowanie dużej depresji i podprogowego lęku w porównaniu z współistnieniem dużej depresji i zaburzenia lękowego lub z współobecnością zaburzenia lękowego i podprogowej depresji wiąże się z częstszym występowaniem myśli samobójczych, spowolnienia psychoruchowego, zaburzeń seksualnych, myśli hipochondrycznych, utraty masy ciała i dobowych zmian nasilenia objawów. Osoby z takim wzorem współchorobowości gorzej odpowiadają na próby terapii za pomocą leków przeciwdepresyjnych [19]. Z kolei Dombrovsky i wsp. wykazali, że utrzymywanie się objawów resztkowych (obniżonego nastroju, lęku lub zaburzeń snu) po przebytej dużej depresji u osób w wieku powyżej 70 lat znamienne zwiększa ryzyko nawrotu epizodu depresyjnego [20].

Na osobne omówienie zasługuje pojęcie zaburzenia lękowo-depresyjnego mieszanego (MADD, *mixed anxiety-depressive disorder*), obecne zarówno w klasyfikacji DSM-IV-TR, jak i ICD-10 [5, 6]. Prawomocność tej diagnozy wzbudza kontrowersje, wynikają-

ce z rzadkości rozpoznawania owego zaburzenia oraz znacznego zróżnicowania jego przebiegu, nasilenia objawów oraz odsetka uzyskanych remisji [7]. „Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne” ICD-10 zalecają rozpoznawanie MADD u osób ze współwystępującymi objawami depresji i lęku, które jednak nie są wystarczająco nasilone, by uzasadniały samodzielne rozpoznanie zaburzenia depresyjnego lub lękowego. Muszą występować (stałe lub przelotnie) objawy autonomiczne (drżenie, tachykardia, suchość w ustach, zaburzenia przewodzenia pokarmowego). W przypadku występowania tych objawów w kontekście stresujących sytuacji życiowych należy rozpoznawać zaburzenie adaptacyjne [6]. Z kolei klasyfikacja DSM-IV-TR precyzyjniej definiuje MADD. Kategoria ta znalazła się w Dodatku B, czyli w „Zestawach kryteriów i osi przeznaczonych do dalszych badań”, obejmujących zaburzenia nie dość dokładnie opisane, aby umieścić je w oficjalnych kategoriach lub osiach DSM-IV. Według tego systemu taksonomicznego pacjenci z diagnozą MADD nie spełniają kryteriów rozpoznania dużej depresji ani żadnego z zaburzeń lękowych, a ich nastrój charakteryzuje trwała lub nawracająca dysforia, utrzymująca się przez co najmniej miesiąc. Towarzyszą jej przynajmniej cztery z poniższych objawów: trudności w koncentracji uwagi lub wrażenie pustki w głowie, zaburzenia snu (trudności z zaśnięciem lub utrzymaniem snu albo sen niedający wypoczynku), poczucie zmęczenia lub braku energii, drażliwość, zamartwienie się, płacliwość, nadmierna czujność, przewidywanie najgorszego, poczucie braku nadziei (utrzymujący się pesymizm dotyczący przyszłych wydarzeń) albo niska samoocena (poczucie bezwartościowości). Symptomy te są źródłem cierpienia lub istotnego upośledzenia funkcjonowania społecznego, zawodowego albo w innych ważnych dla chorego sferach życia; nie są one następstwem stosowania substancji psychoaktywnych ani chorób ogólnomedycznych [5]. Wśród kryteriów diagnostycznych MADD nie wymieniono *explicite* lęku, chociaż takie cechy, jak przewidywanie najgorszego i nadmierna czujność, można uznać za jego ekwiwalenty.

Dane epidemiologiczne

Statystyki dotyczące współchorobowości zaburzeń depresyjnych i lękowych wskazują, że często występują one łącznie. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lękowych po przebytych epizodach depresyjnym ocenia się na 47–58% w ciągu całego życia. Z kolei u 56% chorych z zaburzeniami lękowymi rozwinie się depresja [8]. Zaburzenia lękowe stwierdza się u 30–75% dzieci i młodzieży z rozpoznaniem de-

presji [21]. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że u większości chorych z zaburzeniami lękowo-depresyjnymi zaburzenia lękowe pojawiają się przed depresją (czy też, szerzej, przed zaburzeniami afektywnymi). Dane pochodzące z badania *Netherlands Mental Health and Incidence Study* (NEMESIS) obejmującego grupę 7076 osób wskazują, że spośród osób, u których kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia afektywne, u 46% mężczyzn i 57% kobiet były one poprzedzone zaburzeniami lękowymi [22]. Ocenia się, że wśród pacjentów z OCD duża depresja rozwija się w 67% przypadków [14]. Poszczególne zaburzenia lękowe różnią się pod względem częstości współwystępowania z zaburzeniami depresyjnymi. Dane pochodzące z badania *Epidemiological Catchment Area* (ECA), obejmującego grupę 20861 osób [23], wskazują, że u 13% osób z depresją obecne są objawy zaburzenia panicznego [24].

Częstość współwystępowania GAD i dużej depresji ocenia się na 39–62%, zaś GAD i dystymii — na 22–39% [8].

Dane pochodzące z badania *National Comorbidity Survey* (NCS), przeprowadzonego w grupie ponad 8000 osób [25], wskazują, że u osób z SAD prawdopodobieństwo współwystępowania dużej depresji wynosi 37,2%, a dystymii — 14,6% [18].

Dowiedziano, że niektóre zaburzenia lękowe częściej występują razem z zaburzeniami depresyjnymi o określonym obrazie klinicznym. Alpert i wsp. zauważyli, że depresję atypową spotyka się częściej u pacjentów z SAD i unikającym zaburzeniem osobowości (54,8%) niż u osób bez tych zaburzeń (31,1%) [18, 26].

Depresja i PD (a dotyczy to także innych zaburzeń lękowych — por. Brzoza i wsp. 2005 [27], Małyszczak i wsp. 2007 [7]) często współistnieją u pacjentów z ciężkimi chorobami somatycznymi. Wynik przeprowadzonego w krakowskim ośrodku badania obejmującego grupę 45 chorych na ciężką postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wykazał, że depresja była obecna wśród 40% pacjentów, PD — wśród 44%, a obecność depresji wiązała się z większym nasileniem objawów PD [28].

Częstość występowania MADD zgodnego z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV-TR jest niewielka i ocenia się ją na 1–2% populacji ogólnej [7]. Dane pochodzące z cytowanego już badania NEMESIS sugerują, że zaburzenie to może być spotykane jeszcze rzadziej (w ciągu 12 miesięcy trwania badania MADD rozpoznano u 0,6% jego uczestników) [29]. Autorzy podręcznika *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry* zwracają jednak uwagę na fakt, że dostęp-

nych jest bardzo niewiele wyników formalnych badań epidemiologicznych dotyczących MADD, a szacunki oparte na danych klinicznych sugerują, że częstość występowania omawianego zespołu może wynosić 10% w populacji ogólnej i aż 50% u osób zgłaszających się do lekarzy rodzinnych [30].

Czynnikami ryzyka wspólnymi dla zaburzeń lękowych i depresyjnych są: płeć żeńska (oba typy zaburzeń występują około 2-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn), powikłania okołoporodowe i zaburzenia psychiczne u rodziców [31]. Łączne występowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych wiąże się z czterokrotnie częstszym występowaniem myśli samobójczych i prób samobójczych niż w dużej depresji bez objawów lękowych [4].

Patogenetyczne modele współchorobowości zaburzeń lękowych i depresyjnych

Model neurohormonalny

Wyniki badań na zwierzętach — jak też wnioski płynące z badań klinicznych — wskazują, że zwiększenie aktywności osi podwzórce–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis*) jest istotnym czynnikiem wyzwalającym objaw lęku, a w dalszej kolejności (jeśli stymulacja HPA jest chroniczna) — depresję. Zaburzenia czynności tej osi wpływają na aktywność układu serotonergicznego [32].

Zwiększone stężenie kortyzolu występuje u 40–60% osób z dużą depresją (niestosujących LPD) [33]. Z kolei zaburzenia lękowe charakteryzują się mniejszym stężeniem kortyzolu w nocy oraz wolniejszym tego hormonu w godzinach porannych [34]. Sugeruje to, że zaburzenia lękowe wiążą się z nadmierną reaktywnością na stres, czego wyrazem jest kompensacyjne zmniejszenie podstawowego stężenia kortyzolu [35].

Pogląd o doświadczeniu stresu jako przyczynie zaburzeń czynności osi HPA jest obecnie szeroko akceptowany. Stres lokuje się na początku łańcucha patogenetycznego zarówno zaburzeń depresyjnych, jak i lękowych. Powtarzający się stres przeżywany przez osoby podatne genetycznie może doprowadzić do rozwoju tych zaburzeń [36]. Wyniki badań przeprowadzanych na zwierzętach wykazały, że utrata sieci powiązań społecznych prowadzi do zmniejszenia stężenia ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) i hiperkortyzolemii [35]. Z kolei doświadczenie traumy wczesnodziecięcej u ludzi wiąże się z aktywacją neuroendokrynnej reakcji na stres, opornością na glu-

kokortykosteroidy (GCS, *glucocorticosteroids*), zwiększeniem ośrodkowego wydzielania kortykoliberyny (CRF, *corticotropin-releasing factor*), aktywacją układu immunologicznego i zmniejszeniem objętości hipokampa. Elementy te bardzo przypominają patofizjologiczne składowe depresji [37].

Wydaje się, że za zmiany w osi HPA (jak też za stymulację układu współczulnego) u chorych na dużą depresję jest odpowiedzialna hipersekrecja CRF — hormonu pełniącego również rolę neuroprzekaźnika uczestniczącego w reakcji na stres [32, 38]. Związek ten działa poprzez receptory CRF-1 i CRF-2. Pobudzenie CRF-1 uruchamia reakcję obronną (*fight and flight*), zaś aktywacja CRF-2 inicjuje wolniejszą reakcję adaptacyjną i — ostatecznie — prowadzi do zakończenia reakcji stresowej. Adaptując to stwierdzenie do realności klinicznej, należy stwierdzić, że lęk jest wynikiem aktywacji CRF-1, zaś pobudzenie CRF-2 ma działanie anksjolityczne. Głównymi endogennymi agonistami receptora CRF-2 są urokortyny (typu 2 i 3), odpowiadające za rozwój behawioralnej adaptacji do stresu i strategii radzenia sobie [32].

W warunkach ostrego stresu dochodzi do pobudzenia receptorów CRF-1 znajdujących się w jądrze okołokomorowym podwzgórza oraz w komórkach kortykotropowych przedniego płata przysadki mózgowej, co prowadzi do zwiększenia wydzielania ACTH, a w konsekwencji — do intensyfikacji produkcji i uwalniania GCS przez korę nadnerczy. Kortykoliberyna również zwiększa aktywność układu współczulnego poprzez stymulację miejsca sinawego. Ostra reakcja stresowa szybko ulega wygaszeniu w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego: uwolnione w jej trakcie GCS łączą się z receptorami w przysadce mózgowej i podwzgórzu, co hamuje syntezę CRF. W przypadku przewlekłego stresu (np. w dużej depresji) występuje odmienna sytuacja: w wyniku przewlekłego pobudzenia ośrodkowych GCS-R dochodzi do ich desensytyzacji, zaburzenia ujemnego sprzężenia zwrotnego i przewlekłej hiperkortyzolemii. Ponadto w przewlekłym stresie ujawnia się dodatkowa rola wazopresyny argininowej (AVP, *arginine vasopressin*) — hormonu wytwarzanego razem z CRF i potencjalizującego wpływ tego ostatniego związku na wydzielanie ACTH. Mimo że przewlekły stres jest stanem zmniejszonej wrażliwości receptorów CRF-1, to sensytyzacja receptorów AVP podtrzymuje intensywną produkcję ACTH, a w konsekwencji — hiperkortyzolemię [39].

Jak wspomniano, oś HPA jest powiązana licznymi zależnościami z układem serotonergicznym. Sero-

tonina (5-HT) moduluje sekrecję CRF i AVP, a także aktywuje neurony CRF-ergiczne jądra okołokomorowego podwzgórza, przyczyniając się w ten sposób do zwiększenia wydzielania ACTH. W ostrej reakcji stresowej obserwuje się nasilenie metabolizmu 5-HT (prawdopodobnie związanego ze zwiększeniem aktywności hydroksylazy tryptofanu). Z kolei u osób w stanie przewlekłego stresu występuje przeciwne zjawisko (osłabienie metabolizmu 5-HT i jej uwalniania), co może być wynikiem aktywacji enzymu wątrobowego — dioksygenazy tryptofanowej (pirolazy). Ponadto u osób doświadczających przewlekłego stresu dochodzi do zmian profilu receptorowego układu serotonergicznego: zmniejszenie aktywności 5-HT_{1A}, zwiększenie aktywności 5-HT_{1B} (czego konsekwencją jest zmniejszony obrót synaptyczny 5-HT) oraz zwiększenie powinowactwa 5-HT₂ do ich fizjologicznego liganda [40–43].

Modele monoaminergiczne

Obecnie uważa się, że na poziomie neurofizjologicznym zaburzenia lękowo-depresyjne są następstwem dysfunkcji układów monoaminergicznymi: noradrenergicznego i serotonergicznego [31].

Pobudzenie noradrenergicznych neuronów miejsca sinawego zwiększa aktywność obwodowego układu autonomicznego oraz — poprzez projekcje wstępujące do jądra migdałowatego — wywołuje lęk. U chorych ze współwystępującymi zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi (zwłaszcza z zaburzeniem lękowym napadowym) stwierdzono nadaktywność układu noradrenergicznego, czego dowodem było zwiększenie stężenia metabolitu noradrenaliny (NA, *noradrenaline*) — 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MHPG) — w moczu, krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym [7].

Na poziomie komórkowym wspólną cechą lęku i depresji jest up-regulacja receptorów β , podtrzymująca nadaktywność noradrenergiczną części postsynaptycznej. Leki przeciwdepresyjne powodują down-regulację receptorów β i w ten sposób przyczyniają się do zmniejszenia nasilenia objawów depresji i lęku. Oba rodzaje zaburzeń różnią się jednak pod względem zmian czynności presynaptycznych receptorów α_2 . W zaburzeniach lękowych dochodzi do kompensacyjnej up-regulacji tych receptorów (mającej na celu przywrócenie aktywności synaptycznej do normy), a podanie antagonisty α_2 może nasilić objawy lęku. Z kolei up-regulacja receptorów α_2 w zaburzeniach depresyjnych wywołuje względny niedobór NA i 5-HT, zaś podanie antagonisty α_2 zwiększa stężenie tych neuroprzekaźników w synapsie i zmniejsza nasilenie objawów depresji. W części postsynap-

tycznej u osób z depresją dochodzi do down-regulacji receptorów α_1 i kompensacyjnej up-regulacji receptorów β_1 , β_2 i β_3 [7, 44].

Kolejnym neuroprzebiegiem odgrywającym ważną rolę w patogenezie zaburzeń lękowo-depresyjnych jest serotonina (5-HT). Stein i Stahl wymieniają trzy konstrukty mogące odpowiadać za rozwój tych zaburzeń. Są to: „model huśtawki”, „model ciała migdałowatego” oraz „model zwojów podstawnych” [45].

Zgodnie z „modelem huśtawki” depresja wiąże się ze zbyt małą aktywnością serotonergiczną, a lęk — z nadmierną. Za prawdziwością tego modelu przemawiają wyniki badań na zwierzętach, które wykazały, że zachowaniom unikającym towarzyszy zmniejszenie aktywności serotonergicznnej, inaktywacja receptora 5-HT_{1A} wywołuje objawy lękowe, a m-chlorofenylpiperazyna (agonista receptorów 5-HT₁, 5-HT₂ — a zwłaszcza 5-HT_{2C} — oraz 5-HT₃ [46]) nasila objawy zaburzeń lękowych. Z kolei stosowanie SSRI u osób z zaburzeniami lękowymi prowadzi do przejściowego nasilenia objawów, co prawdopodobnie jest związane z kompensacyjnymi zmianami synaptycznymi prowadzącymi do zmniejszenia aktywności serotonergicznnej [8, 45].

Problem zmian czynności receptorów 5-HT w zaburzeniach lękowych jest słabiej poznany. Stwierdzono, że u chorych należących do tej grupy dochodzi do up-regulacji receptorów 5-HT_{1D}, co może być następstwem zmniejszenia aktywności kwasu γ -aminobutyrylowego. Wspólnym zjawiskiem dla zaburzeń lękowych i depresyjnych jest fakt zmniejszania się nasilenia ich objawów po zastosowaniu agonistów receptora 5-HT_{1A} [7].

„Model ciała migdałowatego” zakłada, że wpływ SSRI na czynność tej części mózgu prowadzi do złagodzenia lęku w zaburzeniach lękowych (co jest zapewne następstwem zahamowania receptorów 5-HT_{2C} [47]) i zmniejszenia anhedonii w depresji (prawdopodobnie poprzez inhibicję receptorów 5-HT_{1A} i GABA_B, co osłabia aktywność kanałów potasowych GIRK (*G-protein-activated inward rectifier potassium channel*) i intensyfikuje przebiegię neuronalne w grzbiętowym jądrze szwu) [8, 45, 48]. Na czynność ciała migdałowatego mają także wpływ czynniki genetyczne. Zgodnie z wynikami metaanalizy Munafò i wsp. na różnice fenotypowe w aktywności ciała migdałowatego w około 10% składa się polimorfizm genu transportera serotoninowego (allele l/l, l/s lub s/s genu 5-HTTLPR), co z kolei determinuje różnice w reaktywności na stres [49]. Występowanie allelu s/s nasila tendencję do negatywnego przekształcania poznawczego informacji w odpowiedzi na bodźce [50]. Po-

nadto u osób z genotypem s/s lub l/s w porównaniu z nosicielami genotypu l/l obserwuje się znacznie większy wzrost aktywności ciała migdałowatego w reakcji na czynniki stymulujące lęk [51]. Pacjenci z allelem l/l lepiej odpowiadają na stosowanie SSRI niż nosiciele allelu s/s [52], a także są obarczeni mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych [53].

Zgodnie z „modelem zwojów podstawnych” za rozwój zaburzeń lękowych i depresyjnych odpowiada nieprawidłowa czynność równoległych obwodów korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowych (CSTC, *cortico-striatal-thalamic-cortical circuits*). Te szlaki neurotransmisyjne odgrywają ważną rolę w przewodzeniu informacji dotyczących zachowania. Zaburzenia komunikacji pomiędzy korą przedczołową a zwojami podstawy prowadzą do depresji, zaburzeń napędu psychoruchowego i zaburzeń czynności poznawczych [8].

Modele psychologiczne

Zgodnie z klasycznym modelem zaproponowanym przez Becka źródłem lęku jest poczucie bezradności, zaś depresji — poczucie beznadziejności [8, 54]. Wyniki badań przeprowadzonych przez Browna i wsp. uzupełniły ten obraz o stwierdzenie, że lęk wiąże się z obawą przed przyszłymi wydarzeniami (cytując Steina i Hollandera: jest następstwem *strachu o charakterze antycypacyjnym* [8]), zaś depresja wynika z poczucia straty [55].

W latach 80. XX wieku Clark i Watson stworzyli trzyczęściowy model lęku i depresji, w którym czynniki psychologiczne sprzyjające rozwojowi zaburzeń lękowych lub depresyjnych wykazują bliski związek z cechami osobowości uwzględnionymi w trójwymiarowym modelu osobowości (stworzonym przez tych samych autorów). Model lęku i depresji Clark i Watsona tłumaczy występowanie tych zaburzeń z różnym nasileniem trzech cech: negatywnego afektu (*negative affect*), pozytywnego afektu (*positive affect*) oraz pobudzenia wegetatywnego (*physiological hyperarousal*). Negatywny afekt jest czynnikiem wspólnym dla lęku i depresji, związanym z odczuwaniem cierpienia (*distress*), wynikającym z „negatywnych uczuć, poczucia niższości i odrzucenia, obniżenia krytycyzmu, trudności w funkcjonowaniu społecznym” [7]. Pozostałe dwa elementy mają charakter swoisty i odróżniają pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi od tych, u których występują zaburzenia lękowe. Niewielki pozytywny afekt z towarzyszącą anhedonią jest typowy dla depresji, zaś pobudzenie wegetatywne łączy się z obecnością lęku [7, 56, 57].

Leczenie

Większość dostępnej literatury na temat leczenia współwystępujących zaburzeń lękowych i depresyjnych dotyczy stosowania terapii sekwencyjnej. Taki model postępowania zakłada, że najpierw należy wdrożyć leczenie zaburzenia pierwotnego, a terapię zaburzenia współistniejącego podejmuje się w drugiej kolejności. Zgodnie z tym paradygmatem najważniejszym elementem procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest ustalenie, które zaburzenie ma charakter pierwotny. Drogą do tego celu jest ocena nasilenia objawów każdego z zaburzeń oraz towarzyszącego im ryzyka (rozumianego głównie jako ryzyko podjęcia próby samobójczej). Ponieważ jednostką kliniczną obciążoną większym ryzykiem jest zazwyczaj duża depresja, to autorzy większości wytycznych postępowania zalecają leczenie zaburzeń depresyjnych przed zaburzeniami lękowymi [4]. Paradygmat terapii równoległej w zaburzeniach lękowo-depresyjnych zakłada korzystanie z metod leczenia wywierających zarówno działanie przeciwdepresyjne, jak i przeciwłękowe. Literatura tego przedmiotu jest znacznie uboższa niż w przypadku terapii sekwencyjnej, a doniesienia uwzględniające omawiane podejście nie były dotąd uwzględniane w wytycznych postępowania [4].

Podsumowanie

Pomimo częstego występowania lęku w obrazie klinicznym zaburzeń depresyjnych, autorzy klasyfikacji ICD-10 i DSM-IV-TR nie wymieniają go wśród objawów depresji. Najbardziej typowymi rodzajami lęku obserwowanymi u chorych na depresję są: lęk wolnoptynący (o niewielkiej amplitudzie, zazwyczaj niezależny od czynników zewnętrznych i typowo lokalizujący się w okolicy przedsercowej) oraz napady paniki.

Oprócz lęku jako objawu, depresja może współwystępować z pełnoobjawowymi zaburzeniami lękowymi. Ryzyko równoczesnego występowania zaburzeń depresyjnych jest szczególnie duże u chorych z SAD, PD lub GAD. Wskaźniki współchorobowości zaburzeń depresyjnych i lękowych oraz wspólnego występowania różnych rodzajów zaburzeń lękowych są do siebie zbliżone. Patogenetyczne podstawy współwystępowania zaburzeń lękowych i depresyjnych tłumaczy model neurohormonalny oraz modele monoaminergiczne i psychologiczne.

Terapia współwystępujących zaburzeń lękowych może mieć charakter sekwencyjny (kiedy to najpierw podejmuje się leczenie zaburzenia pierwotnego, a następnie wtórnego) lub równoległy (z jednoczesnym leczeniem obu zaburzeń).

Streszczenie

Autorzy omówili problem współwystępowania zaburzeń lękowych i depresyjnych. Choć lęk jest jednym z najczęstszych objawów towarzyszących depresji, to w klasyfikacjach *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Tenth Revision)* i *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, Text Revision)* nie wymienia się go wśród kryteriów diagnostycznych zaburzeń depresyjnych. Łączne występowanie omawianych zaburzeń wiąże się z poważniejszym przebiegiem klinicznym oraz większym ryzykiem przerwania leczenia. Duża depresja najczęściej współwystępuje z zaburzeniem lękowym uogólnionym. Jest ona również najczęstszym powikłaniem zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. Patogenezę współwystępowania zaburzeń depresyjnych i lękowych tłumaczą modele: neurohormonalne, monoaminergiczne i psychologiczne. Dostępnych jest stosunkowo niewiele danych na temat terapii zaburzeń lękowych i depresyjnych występujących łącznie. Strategie terapeutyczne stosowane w tej grupie chorych można podzielić na sekwencyjne i równoległe.

Psychiatria 2010; 7, 5: 189–197

słowa kluczowe: duża depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia lękowo-depresyjne, współchorobowość

Piśmiennictwo

1. Bilikiewicz T., Gallus J. Psychiatria polska na tle dziejowym. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1962.
2. Zięba A., Siwek M., Wróbel A., Dudek D. Miejsce lęku w obrazie psychopatologicznym depresji. *Lęk i Depresja* 2003; 8 (2): 87–97.
3. Malhi G.S., Adams D., Porter R. i wsp. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 119 (supl. 439): 8–26.
4. Schoevers R., Henricus L., Koppelmans V., Kool S., Dekker J. Managing the patient with co-morbid depression and an anxiety disorder. *Drugs* 2008; 68: 1621–1634.
5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*, American Psychiatric Association, Washington D.C. 2000.
6. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne.

- UWM „Vesalius” i Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków, Warszawa 2000.
7. Małyszczak K., Pawłowski T. Zespoły lękowo-depresyjne. Patogeneza, obraz kliniczny i leczenie. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław 2007.
 8. Stein D.J., Hollander E. Współchorobowość depresji i zaburzeń lękowych. *Via Medica*, Gdańsk 2004.
 9. Arnow B.A., Blasey C., Manber R. i wsp. Dropouts versus completers among chronically depressed outpatients. *J. Affect. Disord.* 2007; 97: 197–202.
 10. Kępiński A. Melancholia. Wydawnictwo Literackie, Kraków 2001.
 11. Puzyński S. Depresje. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1988.
 12. Zięba A., Dudek D., Jawor M. Styl myślenia w depresji endogennej. *Lęk i Depresja* 1996; 1 (4): 325–331.
 13. Brown T.A., Barlow D.H., Liebowitz M.R. The empirical basis of generalized anxiety disorder. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 1272–1280.
 14. Nutt D., Ballenger J. (red.). Anxiety disorders. Generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder. Blackwell Publishing, Massachusetts–Oxford–Victoria 2005.
 15. Grabski B. Współwystępowanie zaburzeń psychicznych z chorobą afektywną dwubiegunową. Praca doktorska. Kraków 2005.
 16. Koran L.M., Hanna G.L., Hollander E., Nestadt G., Blair Simpson H. Leczenie chorych z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym. Wytyczne postępowania klinicznego American Psychiatric Association. *Medycyna Praktyczna — Psychiatria* 2007; 1: 29–46.
 17. Potoczek A. Związki pomiędzy przewlekłością choroby, nasileniem objawów lękowych i depresyjnych a mechanizmami obronnymi, koherencją i funkcjonowaniem rodzinnym u pacjentów z rozpoznaniem zespołu lęku napadowego. *Psychiatr. Pol.* 2010; 1: 101–116.
 18. Nutt D., Ballenger J. (red.). Anxiety disorders. Panic disorder and social anxiety disorder. Blackwell Publishing, Massachusetts–Oxford–Victoria 2005.
 19. Altamura A.C., Montresor C., Salvadori D., Mundo E. Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7 (4): 481–487.
 20. Dombrovsky A.Y., Mulsant B.H., Houck P.R. i wsp. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J. Affect. Disord.* 2007; 103 (1–3): 77–82.
 21. Angold A., Costello E.J. Depressive comorbidity in children and adolescents: empirical, theoretical, and methodological issues. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150:1779–1791.
 22. Graaf de R., Bijl R.V., Spijker J., Beekman A.T.F., Vollebergh W.A.M. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders. Findings from the Netherlands Mental Health and Incidence Study, Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2003; 38 (1): 1–11.
 23. Epidemiological Catchment Area Study, 1980–1985 [United States]: <http://www.icpsr.umich.edu/icpsrweb/ICPSR/studies/06153/detail;jsessionid=BFA05D49E03C81C6BC5A95D5A25FE7C9>; 10.09.2010.
 24. Nutt D., Feeny A., Argyropoulos S., Anxiety Disorders Comorbid with Depression: Panic disorder and agoraphobia, Martin Dunitz, London 2002.
 25. National Comorbidity Survey: Baseline (NCS-1), 1990–1992: <http://webapp.icpsr.umich.edu/cocoon/SAMHDA-STUDY/06693.xml>;
 26. Alpert J.E., Uebelacker L.A., McLean N.E. i wsp. Social phobia, avoidant personality disorder and atypical depression: co-occurrence and clinical implications. *Psychol. Med.* 1997; 27: 627–633.
 27. Brzoza Z., Badura-Brzoza K., Nowakowski M., Matysiakiewicz J., Rogala B., Hese R.T. Objawy lęku i depresji w przebiegu zespołu atypowego wyprysku/zapalenia skóry. *Psychiatr. Pol.* 2005; 39 (4): 691–699.
 28. Potoczek A., Niżankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Szczeklik A. Związki pomiędzy zespołem lęku napadowego i depresją a mechanizmami obronnymi, koherencją i funkcjonowaniem rodzinnym u pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej POChP. *Psychiatr. Pol.* 2008; 42: 731–748.
 29. Spijker J., Batelaan N., de Graaf R., Cuijpers P. Who is MADD? Mixed anxiety disorder in the general population. *J. Affect. Disord.* 2010; 121 (1): 180–183.
 30. Sadock B.J., Sadock V.A. Kaplan & Sadock’s Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Tenth Edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia–Baltimore–New York–London–Buenos Aires–Hong Kong–Sydney–Tokyo 2007.
 31. Jaracz J. Współistnienie depresji i zaburzeń lękowych. Akademia Medipress — Oblicza Depresji 2006.
 32. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24: 165–175.
 33. Parker K.J., Schatzberg A.F., Lyons D.M., Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm. Behav.* 2003; 43: 60–66.
 34. Feder A., Coplan J.D., Goetz R.R. i wsp. Twenty-four hour cortisol secretion patterns in prepubertal children with anxiety or depressive disorders. *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 198–204.
 35. Schatzberg A.F., Nemeroff Ch.B. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. 4th Edition, American Psychiatric Publishing Inc., Washington D.C. — London 2009.
 36. Lanfumey L., Mongeau R., Cohen-Salmon Ch., Hamon M. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 1174–1184.
 37. Heim C., Newport D.J., Mletzko T., Miller A.H., Nemeroff Ch.B. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 (6): 693–710.
 38. Bjorntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999; 15: 1–15.
 39. Holsboer F. The rationale for CRF receptor antagonists to treat depression and anxiety. *J. Psychiatr. Res.* 1999; 33: 181–214.
 40. Meijer O.C., De Kloet E.R. Corticosterone and serotonergic neurotransmission in hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1998; 12: 1–20.
 41. Chaoulouff F. Regulations of 5HT receptors by corticosteroids: where do we stand? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1995; 9: 219–233.
 42. McKittrick C.R., Blanchard D.C., Blanchard R.J., McEwen R.J., Sakai R.R., Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress. *Biol. Psychiatry* 1995; 37: 383–393.
 43. Neumaier J.C., Petty F., Kramer G.L., Szot P., Hamblin M.W. Learned helplessness increases 5HT1B receptor mRNA levels in the rat dorsal raphe nucleus. *Biol. Psychiatry.* 1997; 41: 668–674.
 44. Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2000; 102: 24–29.
 45. Stein D.J., Stahl S. Serotonin and anxiety: current models. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 15 (supl. 2): S1–6.
 46. DeVane C.L., Grothe D.R., Smith S.L. Pharmacology of antidepressants: focus on nefazodone. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63 (supl. 1): 10–17.
 47. Badgy G., Graf M., Anheuer Z.E., Modos E.A., Kantor S. Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT2C receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT1A receptor antagonist WAY-100635. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2001; 4 (4): 399–408.
 48. Cornelisse L.N., Van der Harst J.E., Lodder J.C. i wsp. Reduced 5-HT1A and GABAB receptor function in dorsal raphe neurons upon chronic fluoxetine treatment of socially stressed rats. *J. Neurophysiol.* 2007; 98 (1): 196–204.

49. Munafò M.R., Brown S.M., Hariri A.R. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 2008; 63 (9): 852–857.
50. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. i wsp. Influence of life stress on depression: moderation of a polymorphism by the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301 (5631): 386–389.
51. Hariri A.R., Drabant E.M., Munoz K.E. i wsp. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 146–152.
52. Huezio-Diaz P., Uher R., Smith R. i wsp. Moderation of antidepressant response to the serotonin transporter gene. *Br. J. Psychiatry* 2009; 195 (1): 30–38.
53. Murphy G.M., Hollander S.B., Schatzberg A.F. i wsp. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mir-tazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004; 61: 1163–1169.
54. Beck A.T. *Depression: clinical, experimental and theoretical aspects*. Harper & Row, New York 1967.
55. Brown G.W., Harris T.O., Eales M.J. Aetiology of anxiety and depressive disorders in an inner-city population. 2. Comorbidity and adversity. *Psychol. Med.* 1993; 23: 155–156.
56. Watson D., Clark L.A. On traits and temperament: General and specific factors of emotional experience and their relations to the Five-Factor Model. *J. Pers.* 1992; 60: 441–476.
57. Watson D., Clark L.A., Harkness A.R. Structures of personality and their relevance to psychopathology. *J. Abnorm. Psychol.* 1994; 103: 18–31.