



LUND
UNIVERSITY

Institutionen för psykologi

Psykologprogrammet

Vikten av att se svårigheter med samexisterande ångest och depression i klinisk praktik och forskning: en systematisk litteraturöversikt

Anna Olsen

Psykologexamensuppsats. VT2021

Handledare: Per Johnsson
Examinator: Sean Perrin

Abstract

Anxiety and depression often coexist. Separated diagnoses are many times associated with prolonged treatment and inferior prognosis, and the risk of developing chronic illness. In order to prevent this, and to offer adequate treatments, the inclusion of specific categories has been suggested in current diagnostic systems. This includes anxious depression according to ICD-11 and DSM-5, and mixed depressive and anxiety disorder according to IDC-11. The addition of these categories is still under debate. It is not clear whether the current systems has been helpful in clinical practice and research. To assess current knowledge of the etiological background of coexisting anxiety and depression at clinical and subclinical levels, and to clarify whether there is sufficient scientific evidence to consider the studied diagnostic categories as unique and relevant to the existing diagnostic systems, contemporary research was studied and analyzed using a systematic review approach. Thirty research articles were analyzed, with focus on treatment studies, longitudinal studies and experimental studies. In summary, the review shows a heterogenous picture when it comes to results of treatment studies, that the etiology for the coexisting state is still unclear, and the current diagnostic definitions of coexisting anxiety and depression do not meet the challenges that arise in clinical practice and research.

Keywords: depressive disorder with anxious distress, mixed depressive and anxiety disorder, ICD-11, DSM-5, diagnostics

Sammanfattning

Samexisterande ångest och depression är vanligt förekommande och associeras ofta med långvarig behandling med sämre prognos och risk för att utveckla ett kroniskt tillstånd. I syftet att förebygga utvecklingen av allvarligare former av psykiska problem, samt för att erbjuda adekvat behandling, har specifika kategorier för blandtillstånd av ångest och depression funnits som tillägg i befintliga diagnostiska system. Detta inkluderar “egentlig depression med ångestspecificering”, enligt ICD-11 och DSM-5, samt kategorin “blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå”, enligt ICD-11. Tillägget av dessa diagnoser debatteras fortgående och det är inte tydligt huruvida diagnoserna har bidragit till en förbättring inom klinisk praktik och forskning. Syftet med denna uppsats var att bidra till bättre förståelse om de svårigheter som uppstår i samband med diagnostisering och behandling av samexisterande ångest och depression i enlighet med nuvarande diagnostisk kategorisering. Befintlig forskning studerades och sammanfattades med hjälp av en systematisk litteraturgenomgång, för att summera kunskaper om etiologisk bakgrund för samexisterande ångest och depression på kliniska och subkliniska nivåer, samt för att kartlägga om det finns tillräckligt med vetenskapliga bevis för att betrakta de diagnostiska kategorierna som unika och relevanta för de befintliga diagnostiska systemen. Tretti forskningsartiklar analyserades med fokus på behandlings-, longitudinella och experimentella studier. Sammanfattningsvis uppvisar översikten att resultat av behandlingsstudier är blandade, den etiologiska bakgrunden för uppkomsten av samexisterande ångest och depression fortfarande är oklar, samt att nuvarande diagnostiska definitioner av samexisterande ångest och depression inte motsvarar de utmaningar som uppstår i klinisk praktik och klinisk forskning.

Nyckelord: depressiva syndrom med ångest, blandade ångest- och depressionstillstånd, ICD-11, DSM-5, diagnostisering

Tack!

Jag vill uttrycka min tacksamhet till Margit Wångby Lundh, för allt hennes stöd och hjälp i urvalet av detta riktigt intressanta och relevanta forskningsämne, bibliotekarie Mats Blomberg för hans hjälp med artikelsökning och till min handledare Per Johnsson, vars otroliga optimism, höga engagemang och stoiska tålamod utan tvekan förhindrat mig från att utveckla ångest- och depressionssymtom, och gjort ett systematisk arbetssätt väldigt intressant och roligt.

Innehållsförteckning

Vikten av att se svårigheter med samexisterande ångest och depression i klinisk praktik och forskning	1
Forskningsrelevans	1
Teoretiska problem/begränsningar	6
<i>Framtids- kontra dåtidorientering av ångest och depression</i>	6
<i>Trepartsmodell</i>	6
<i>Becks hypotes om kognitiv innehållsspecificitet</i>	7
Syfte	7
Metod	8
Identifiering av forskningsfrågan	8
Identifiering av relevanta studier	8
Studieurval	9
<i>Risken för bias i urvalet</i>	12
Kvalitetsgranskning	12
Sammanvägning av resultat och etik	12
Kvalitativ innehållsanalys	13
Resultat	15
Diagnostiskt övervägande	15
<i>Kontroversiella sätt att handskas med samsjukligheten i ICD-11 och DSM-5</i>	15
<i>Kategoriens lämplighet enligt diagnostiska kriterier av Feighners et al. (1972)</i>	19
<i>Diagnostiska konsekvenser för val av behandling samt behandlingens utfall</i>	19
Farmakologisk behandling	20
<i>Behandling med första generationens antidepressiva läkemedel: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)</i>	20
<i>Behandling med andra generationens antidepressiva läkemedel: Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)</i>	21
<i>Bensodiazepin som tillägg/komplement för ångestminskning</i>	21
<i>SSRI kontra Bupropion (DNRD)</i>	22
<i>SSRI kontra SNRI</i>	22
<i>Atypiska antipsykotika</i>	27

<i>Relativt nya förklaringsmodeller: Atypiska antidepressiva läkemedel, manipulering av glutamatsystemet, och dysreglering i det endogena opioidsystemet</i>	28
<i>Behandlingsproblem för blandad ångest och depression på subklinisk nivå.</i>	28
Betydelsen av psykoterapibehandling	29
Stöd från laboratoriestudier: kemiska, fysiologiska, radiologiska och anatomiska fynd	30
<i>Funktionell hjärnabbildning</i>	30
<i>Strukturell hjärnabbildning</i>	31
<i>Studier med neuropsykiatrisk och sensorisk testning</i>	34
<i>Genetiska studier</i>	34
<i>Störningar i det endokrina systemet</i>	35
<i>Avgränsning från andra störningar</i>	35
<i>Epidemiologiskt samband mellan ångest och depression: Stöd från familjestudier, longitudinella och andra studier av epidemiologisk explorativ karaktär</i>	36
Klinisk beskrivning av populationen: klinisk klarhet kontra klinisk förvirring	40
Diskussion	44
Resultatdiskussion	44
<i>Befintliga teoretiska modeller som vanligtvis används som förklaring av fenomenet</i>	44
<i>Diagnostiskt övervägande: Kontroversiella sätt att handskas med samsjuklighet i ICD-11 och DSM- 5</i>	44
<i>Diagnostiska konsekvenser för urval av behandlingen samt behandlingens resultat</i>	45
<i>Klinisk beskrivning av population: klinisk klarhet kontra klinisk förvirring</i>	51
Kategorins lämplighet enligt diagnostiska kriterier av Feighners et al. (1972)	52
Slutsatser	52
Metoddiskussion	53
Framtida forskning	54
Referenser	56

Vikten av att se svårigheter med samexisterande ångest och depression i klinisk praktik och forskning

In 1926 Edward Mapother, the first professor of psychiatry at the Maudsley Hospital, wrote: ‘Modern psychiatry is at last losing its passion for multiplying descriptive categories, which has been so often parodied...we are moving towards a recognition of the fact that the task of psychopathology is to isolate a few fundamental types of anomalous reaction for which a physical basis can be sought (pp. 873).’ Since that time, psychiatrists seem to have returned to their earlier passion –immune to the parodies, and they still have not isolated ‘a few fundamental types.’ (Goldberg, 2012, s. 549)

Forskningsrelevans

Enligt Socialstyrelsen (2021) tillhör depression och ångestsyndrom de vanligaste folksjukdomarna i Sverige och cirka 90% av alla sjukskrivningar på grund av psykisk ohälsa beror på ångest- och depressionsproblematik. Ungefär en tredjedel av alla kvinnor och en fjärdedel av alla män riskerar under sin livstid att drabbas av depression, medan en fjärdedel av både män och kvinnor riskerar att drabbas av ett ångestsyndrom. Svårighetsgraden av sjukdomstillståndet varierar, men även mindre allvarliga sjukdomstillstånd resulterar i nedsatt livskvalitet, försämrad förmåga att klara vardagliga utmaningar, samt förhöjd risk för suicidtankar och -handlingar (Socialstyrelsen, 2021). Enligt Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom (Socialstyrelsen, 2021) är det viktigt med rätt diagnos och tidig behandling för att förhindra allvarliga funktionsnedsättningar och utveckling av svårare former av sjukdom och återinsjuknande. Riktlinjerna betonar vikten av att skilja mellan ångestsyndrom och ångestsymtom, men det finns svårigheter både kliniskt och forskningsmässigt när det kommer till diagnostisering och behandling av samexisterande ångest och depression.

Den elfte upplagan av International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11; World Health Organization, 2020) och den femte upplagan av Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) förhåller sig olika till samsjukligheten av ångest och depression. I både ICD-11 och DSM-5 beskrivs en kategori av depressiva syndrom som kan specificeras med ångestsymtom i sjukdomsbilden. En specificering används vanligtvis för att indikera anmärkningsvärda kliniska särdrag av en störning som kan ha prognostiska, behandlings- eller etiologiska konsekvenser, men som inte antas representera en annan underliggande etiologi

eller patofysiologi (First, 2012). Till skillnaden från DSM-5 inkluderar det diagnostiska systemet i ICD-11 ytterligare en underkategori av blandade ångest- och depressionstillstånd på subklinisk nivå som tillhör kategorin depressiva syndrom. Denna underkategori kallades tidigare blandade ångest- och depressionstillstånd och tillhörde kategorin ångestsyndrom i den tionde upplagan av ICD. Kategorin bör användas när symtom på både ångest och depression föreligger men inte är klart dominerande i sjukdomsbilden. Symtomen ska föreligga under minst två veckor men inte vara tillräckligt uttalade för att motivera diagnosen ångestsyndrom eller depressiv episod. När både ångestsymtom och depressiva symtom föreligger och är tillräckligt uttalade för att ge stöd åt båda diagnoserna kodas de var för sig och kategorin används ej (Ziebold et al., 2019). Det befintliga sättet att hantera samexisterande ångest och depression i dessa två diagnostiska system är under pågående debatt, där forskare respektive kliniker är uppdelade i motsatta läger. Det ena hävdar att ångest och depression är två distinkta kategorier med tydligt åtskilda egenskaper och underliggande etiologi, och det enda som krävs för tillfredsställande diagnostisering och behandling är att utveckla mer precisa diagnostiska instrument som kan skilja mellan dessa två separata fenomen (Kjell et al., 2019). Det andra lägret hävdar att det inte finns någon tydlig skiljelinje mellan ångest och depression samt att de befintliga diagnostiska systemen är högt problematiska och inte motsvarar de utmaningar som påträffas vid kliniskt och/eller forskningsarbete (Goldberg, 2012; Fried et al., 2016). Exempelvis skriver Goldberg (2012) att:

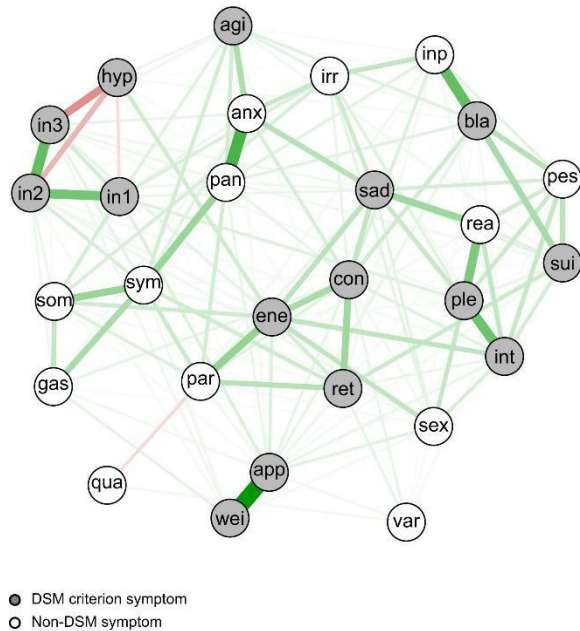
So far from being 'mutually exclusive', very similar disorders are often assigned to different categories: a depressed person may attract quite different labels if they have had a previous episode of hypomania, if their depression is occurring in the presence of a chronic physical disease, if they are taking large quantities of alcohol or street drugs, if they are taking certain medications such as steroids or anti-hypertensives, or if none of these apply. The requirement that it should be 'jointly exhaustive' inevitably produces a very large number of 'different' disorders, as nosologists draw more and more lines in the fog. Outside psychiatry, our vast system of categories is often regarded with tolerant amusement (s. 549).

Fried et al. (2016) analyserade symtom vid depression enligt DSM-5 och The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS-30) på 3463 vuxna patienter och fann att ångestsymtom tillhör de vanligaste förekommande symtomen vid egentlig depression (se Figur 1).

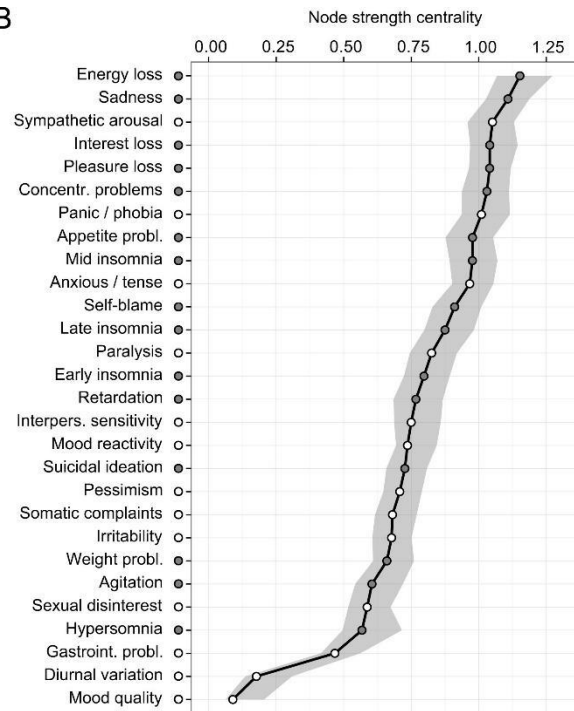
Figur 1

Nätverk av 28 symptom från IDS-30 och nodstyrkans centralitet

A



B



Not. A) In1: Early insomnia. In2: Mid insomnia. In3: Late insomnia. Hyp: Hypersomnia.

Sad: Sadness. Irr: Irritability. Anx: Anxious/tense. Rea: Mood reactivity. Var: Diurnal variation. Qua: Mood

quality. App: Appetite change. Wei: Weight change. Con: Concentration. Bla: Self-blame/worthless. Pes:

pessimism. Sui: Suicidal ideation. Int: Interest loss. Ene: Energy loss. Ple: Pleasure loss. Sex: Loss of sexual

interest. Ret. Psychomotor retardation. Agi: Psychomotor agitation. Som: Somatic complaints. Sym:

Sympathetic arousal. Pan: Panic/phobia. Gas: Gastrointestinal problems. Inp: Interpersonal sensitivity. Par:

Paralysis. Gröna linjer representerar positiva associationer, röda linjer representerar negativa associationer och

tjockleken och ljusstyrkan av en linje indikerar styrkan på associationen. Placeringen är baserad på

Fruchterman–Reingold-algoritmen som placerar noder med starkare och/eller fler anslutningar närmare varandra

och de mest centrala noderna i centrum. B) Skattningar av de 28 symptomen med 95% konfidensintervall.

Anpassad från “What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM

symptoms of depression in a network analysis” av E. I. Fried, F. Tuerlinckx, S. Epskamp, D. Borsboom, R. M.

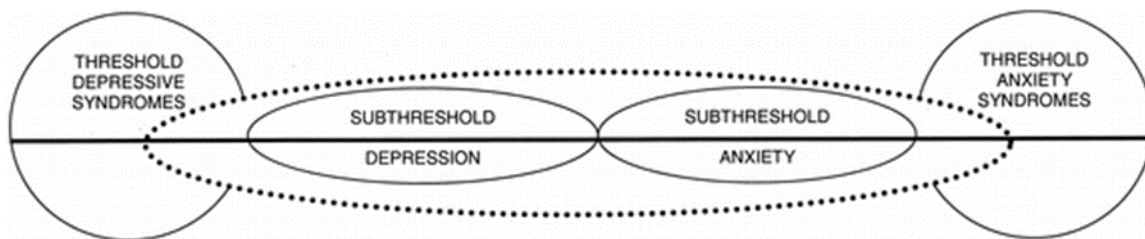
Nesse, 2016, *Journal of Affective Disorders*, 189, 314–320 (<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.00>). Copyright

2015 Elsevier B. V. Använd med tillåtelse.

Ett sätt att förstå samsjukligheten av ångest och depression återfinns i Rivas-Vazquez et al. (2004), där ångest och depression beskrivs existera på ett kontinuum där svårighetsgrad, intensitet samt varaktighet varierar från under till över cut-off värdet som krävs för att sätta diagnos (se Figur 2).

Figur 2

Modell för tillstånd av blandade ångest- och depressionstillstånd



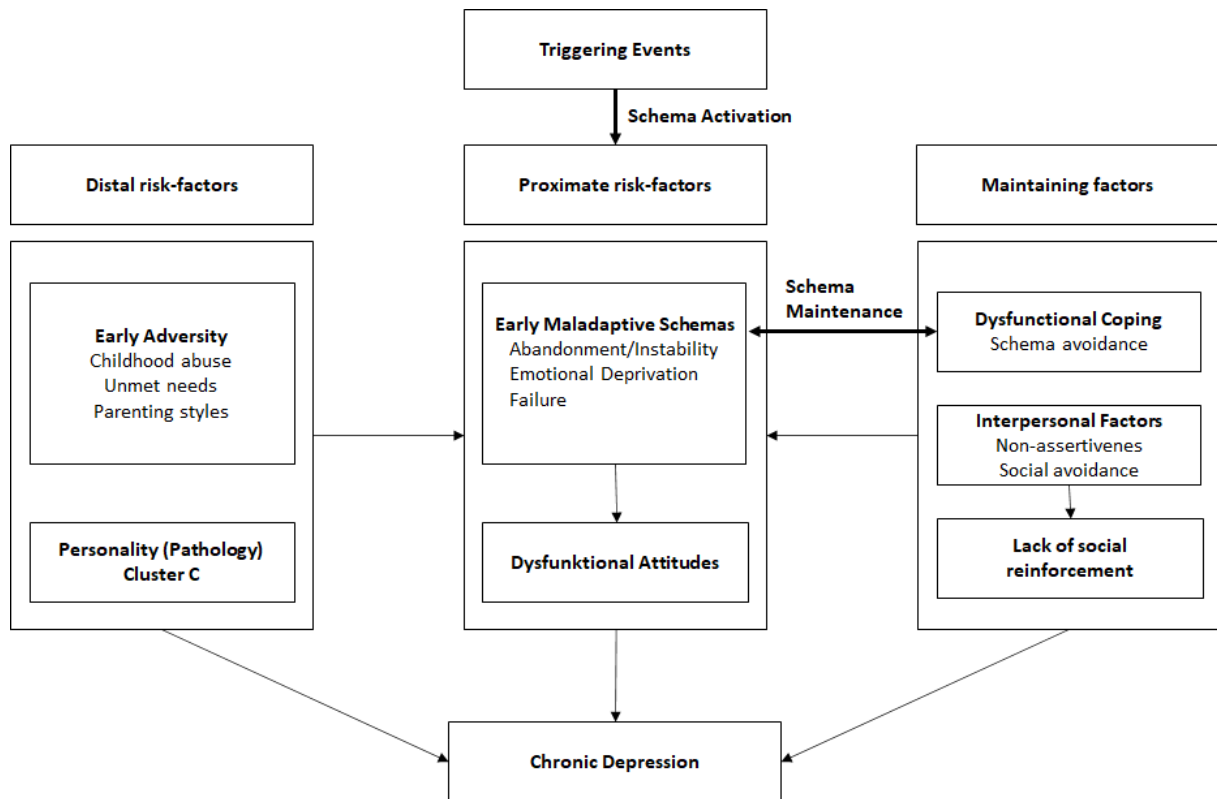
Not. Blandat ångest- och depressionstillstånd, betecknat med en prickad linje som glider åt vänster eller höger beroende på om ångest eller depression dominerar sjukdomsbilden. Anpassad från “Current Issues in Anxiety and Depression: Comorbid, Mixed, and Subthreshold Disorders”, av R. A. Rivas-Vazquez, D. Saffa-Biller, I. Ruiz, M. A. Blais, A. Rivas-Vazquez, 2004, *Professional Psychology: Research and Practice*, 35(1), 74-83 (<https://doi.org/10.1037/0735-7028.35.1.74>). Copyright 2012 Elsevier B. V. Använd med tillstånd.

Depression med samexisterande ångestsymtom associeras med sämre prognos vid behandling och högre risk till att utveckla behandlingsresistent depression (Rivas-Vazquez et al., 2004; Galyamina et al., 2017). Det påpekas även i DSM-5 att depression med samexisterande hög ångest är förknippat med högre suicidrisk, längre sjukdomsperiod samt sämre behandlingssvar (American Psychiatric Association, 2013). Med tanke på den höga risken för att utveckla mer svårbehandlade tillstånd samt det lidande tillståndet orsakar, kan den diagnostiska kategorin “blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå” i ICD-11 anses vara en viktig komponent för att förebygga utvecklingen av mer allvarliga former av störningar. Hur hjälpsam diagnosen är i praktiken är fortfarande omstritt. Dessutom problematiserar vissa forskare definitionen av svårighetsgrad som det beskrivs i de befintliga diagnostiska systemen. Exempelvis ifrågasatte Zimmerman et al. (2018) validiteten vid bedömning av allvarlighetsgrad vid depression som den definieras i både DSM-5 och ICD-11.

Renner et al. (2013) redogör för en modell för kronisk depression där undvikande som associeras med ångestrelaterade störningar verkar spela en central roll i vidmakthållandet av depression, men där även specifika personliga egenskaper och eventuell personlighetsstörning bör tas i beaktning (Figur 3).

Figur 3

Kognitiv schema-modell för kronisk depression (Renner et al., 2013)



Not. Anpassad från "Treatment for Chronic Depression Using Schema Therapy" av F. Renner, A. Arntz, M. Huibers, I. Leeuw, 2014, *Verhaltenstherapie*, 24(3),169–181, Karger AG (<https://doi.org/10.1159/000365472>). Copyright 2013 American Psychological Association. Använd med tillåtelse.

Det som i praktiken tycks vara tydliga definitioner av störningar kan dölja en enorm heterogenitet. Som Goldberg (2012) påpekade ställs diagnosen egentlig depression enligt DSM-5 kriterier om en patient uppvisar fem av nio symtom, där flera av symtomen är motsatser. Exempelvis kan en individ med depression uppvisa psykomotorisk retardation, hypersomnia och viktökning, medan en annan individ med samma diagnos är lättirriterad, lider av sömnbrist och minskar i vikt. Båda individer lider av depression, men sjukdomsbilden skiljer sig markant åt. Denna heterogenitet orsakar verkliga problem med forskningsdesign och svårigheter med att studera och förklara bakomliggande etiologi. Tillägget av ångestspecificering i kategorin depressiva syndrom verkar vara ett rimligt försök att minska kategorins heterogenitet, men det är inte tydligt hur användbar denna specificering är i klinisk praktik eller forskningssammanhang.

Teoretiska problem/begränsningar

Framtids- kontra dåtidorientering av ångest och depression

Flera tidigare forskningsstudier har uppvisat stöd för det teoretiska antagandet att ångest tenderar vara framtidsorienterad medan depression är dåtidorienterad. Stödet har erhållits från forskning som studerade direkt dåtid- kontra framtidorientering, psykologiskt avstånd från tidigare och framtida händelser, kognitiva bias/partiskhet i uppmärksamhet och minne, och från en del forskning som jämfört oro och ruminering (Eysenck & Fajkowska, 2018). Nya forskningsrön visar dock att tidsorienteringsramen, där oro är framtidsorienterat och depression är dåtidorienterad, är ganska förenklad.

Kircanski et al. (2018) och Lewis et al. (2018) erhöll båda resultat som tyder på att oro och ruminering påverkar människors agerande på vardagliga händelser samt kortisolnivåer i stressande situationer. Det fanns dock inga övertygande bevis för specifika samband mellan ångest och oro samt mellan depression och ruminering. Däremot fanns det viktiga gemensamma drag i de processer som är inblandade i att minnas tidigare händelser och föreställa sig framtida scenarion. Misslyckandet med att finna tydliga samband mellan ångest och oro samt mellan depression och ruminering kan delvis bero på likheter i de underliggande processer som genererar oro och grubbel (Schacter et al., 2012). I linje med detta föreslog Papageorgiou (2006) att många situationer nästan alltid utlöser frågor om både "varför", som rör det förflutna, respektive "vad händer om", som berör framtiden: det är sällan vi föreställer oss vad som kommer hända i framtiden utan att tänka tillbaka på det som redan skett.

Båda teorier predicerar dock att individer som är benägna att ruminera även tenderar att uppleva mycket oro, och att de som är oroligare kommer att ruminera mer.

Trepartsmodell

Clark och Watson (1991) föreslog en trepartsmodell av ångest och depression, vilken har vidareutvecklats av Watson (2009). Modellens syfte är att förklara likheter och skillnader mellan ångest och depression. När det gäller likheter, verkar ångest och depression båda vara starkt associerade med negativ affekt eller upplevda påfrestningar och mer generellt med negativa känslomässiga tillstånd. Clark och Watson (1991) identifierade även två andra faktorer: 1) positiva emotioner som involverar energi och njutbart engagemang; 2) fysiologisk hyperarousal. Enligt modellen kännetecknas depression, men inte ångest, av en relativ frånvaro av positiva känslomässiga tillstånd, vilket manifesteras som anhedoni. Däremot kännetecknas ångest, men inte depression, av hyperarousal (Watson, 2009).

Enligt Eysenck och Fajkowska (2018) är trepartsmodellen hyfsat förenklad, bland annat förklarar modellen inte det faktum att depression inte endast är förknippat med

bristande förmåga att ta till sig positiv information, men dessutom kännetecknas av en aktiv hämning av positiv information (Winer & Salem, 2016). Därtill identifierade Kreitler (2017) en annan potentiell begränsning av trepartsmodellen som berör depression, men inte ångest, verkar vara relaterad till en interpersonellt delad verklighet. Vikten av interpersonella relationer kan tycks vara en viktig skillnad mellan ångest och depression som inte ingår i trepartsmodellen.

Becks hypotes om kognitiv innehållsspecificitet

En av de mest inflytelserika teoretiska modellerna som förklarar skillnaderna mellan klinisk ångest och depression föreslogs av Beck (1976). Enligt honom kännetecknas ångeststörningar av ett alltför stort fokus på fara, där individen överskattar eventuella fysiska och psykologiska hot, samt överdriver sannolikheten för att dessa ska inträffa och kostnaden av förväntad skada. I kontrast fokuserar deprimerade patienter alltför mycket på självkländer, vilket leder till negativa övertygelser om sig själv, omvärlden och framtiden. Dessa övertygelser och teman representerar i långtidsminnet genom kognitiva scheman (Beck & Dozois, 2011). Eysenck och Fajkowska (2018) invände om att hypotesen om kognitiv innehållsspecificitet har ett begränsat förklaringsvärde eftersom det rör sig om ett cirkelresonemang: ångest- och depressionspecifika kognitiva scheman uppstår genom automatiska tankar, samtidigt som dessa automatiska tankarna uppkommer till följd av samma kognitiva scheman. Dessutom förklarar inte modellen samexistensen av ångest och depression hos en och samma individ, och inte heller bakomliggande orsaker som ger upphov till detta blandtillstånd.

Det tycks saknas en teoretisk grund för de befintliga diagnostiska kategorierna av blandade ångest- och depressionstillstånd. Det som behövs är en teori som inte endast beskriver likheter och skillnader mellan ångest- och depressionstillstånd, men som även förklarar uppkomsten av dess samexistens, vidmakthållande faktorer, och som fungerar som vetenskaplig grund för behandling.

Syfte

Syftet med denna studie är att genom en systematisk genomgång av vetenskaplig litteratur undersöka vad som ligger till grund för den nuvarande diskrepansen mellan diagnossystemen DSM-5 och ICD-11 gällande diagnoser av ”blandade ångest- och depressionstillstånd”. Översikten syftar till att öka förståelsen kring skillnaden mellan blandade ångest- och depressionstillstånd på subkliniska (under cut-off värdet för att ställa ångest- eller depressionsdiagnos) och kliniska nivåer, undersöka/klargöra etiologisk bakgrund för diagnosen på subklinisk nivå kontra underkategori av depression. Jag antar att diagnoser

av blandade tillstånd under tröskelnivå för diagnos, samt diagnos av depression med specificerad ångest, är kliniskt relevanta och användbara om det finns tillräckligt med vetenskapliga belegg i befintlig forskning som visar att tillstånden är unika och därför kräver en specifik diagnostisk kategorisering, samt om kategorierna uppfyller kriterierna för en separat diagnos enligt Feighners et al. (1972) diagnostiska kategorisering.

Huvudsyftet med denna litteraturöversikt är således att tillhandahålla en omfattande granskning av förhållandet mellan ångest och depression på både kliniska och subkliniska nivåer.

Metod

Granskningsförfarandet som användes i detta arbete bygger på metodisk ram som beskrivs av Arksey och O'Malley (2005). Systematiska litteraturöversikter anses relevanta när de nuvarande forskningsresultaten är kontroversiella och det därför behövs en bred sammanställning av forskningen inom ämnesområdet. Proceduren av denna systematiska litteraturöversikt omfattade fem steg:

1. Identifiering av forskningsfrågan
2. Identifiering av relevanta studier
3. Urval av studier
4. Kartläggning av forskning
5. Sammanfattning och rapportering av resultat.

Identifiering av forskningsfrågan

Mina primära forskningsfrågor var:

- Är ångest och depression dimensionella mentala tillstånd eller åtskilda stabila konstruktioner/kategorier?
- Vad säger den samlade forskningen om bakomliggande etiologi för diagnosen ”blandade ångest- och depressionstillstånd” på och under tröskelnivå?
- Vad säger den samlade forskningen om diagnosens potentiella plats inom psykiatrisk nosologi?
- Vilken (eller vilka) av befintliga diagnoser i DSM-5 och ICD 11 som berör samexisterande tillstånd av ångest och depression är kliniskt relevanta och användbara när det kommer till diagnostisering och behandling?

Identifiering av relevanta studier

Primära sökningar utfördes med elektroniska databaser inklusive PubMed, PsycInfo och Cochrane Library. I enlighet med syftet och de primära forskningsfrågorna av den

aktuella studien användes följande söktermer: “mixed anxiety depressive disorder” OR “anxious depression” OR “mixed anxiety depression” OR “mixed anxiety and depression” OR “mixed anxiety/depression disorder”. Sökningen begränsades till artiklar som publicerats mellan år 2000 och 2020. Med denna strategi identifierades 755 referenser.

Studieurval

Artiklar inkluderades i granskningen om de var (a) vetenskapligt granskade och godkända före publicering, och (b) innehöll en tydlig beskrivning av forskningsmetod samt motsvarade denna studies syfte. Artiklarna kontrollerades manuellt för att exkludera dubletter, registreringsprotokoll för framtida forskning (vilket är ofta förekommande i Cochrane Library), artiklar med otillgängligt abstrakt, artiklar med korrigeringar av fel i tidigare publicering, samt artiklar av diskussionskaraktär, det vill säga artiklar där författaren svarade på frågor angående en tidigare publicering. Efter att dessa exkluderats utvärderade jag abstrakt från 414 artiklar och fulltext av sex tvillingstudier gentemot de förutbestämda inkludering- och exkluderingskriterierna.

Artiklar exkluderades från vidare granskning om de uppfyllde något av följande kriterier:

1. Var skriven på ett annat språk än engelska
2. Var utförd på djur
3. Fokuserade uteslutande på specifika metoder, populationer eller komorbida diagnoser där ångest och depression fanns i sjukdomsbilden, men där detta inte var centralt.
4. Utfördes på deltagare med allvarliga somatiska eller neurologiska komplikationer, eller i samband med eller efter allvarliga kirurgiska ingrepp
5. Utfördes på barn och äldre
6. Kvalitativa studier
7. Icke randomiserade behandlingsstudier.

Studier som utförts på barn och äldre exkluderades eftersom de ej var av longitudinell karaktär och inte syftade studera etiologisk bakgrund av blandat ångest- och depressionstillstånd.

Det som huvudsakligen motiverade exkludering var studiernas syfte och dess externa validitet (exempelvis exkluderades studier som utförts på specifika kliniska populationer, såsom individer med cancer, stroke, diabetes, allvarliga psykiatriska sjukdomar som schizofreni, eller olika typer av missbruk), men även språk. Artiklar som blev inaktuella efter utgivningen av DSM-5 och ICD-11 exkluderades också från vidare granskning.

Under genomgång av samtliga abstrakt granskades tvillingstudier som en separat grupp på grund av deras specifika roll i sjukdomens etiologi. Gruppen inkluderade sex artiklar. I min mening pekade resultatet av de granskade artiklarna åt samma håll, nämligen att sambandet mellan genetiskt arv och miljö är ganska komplicerad, och att det inte går att identifiera direkta eller tydliga kausala samband mellan specifika gener/grupper av gener eller genetiska avvikelser och uppkomsten av ångest och depression senare i livet (Bartels et al., 2007; Boomsma et al., 2002; Kuo et al., 2006; Lavebratt et al., 2010; Lubke et al., 2016; Vink et al., 2004). Dessa studier exkluderades därför från vidare granskning.

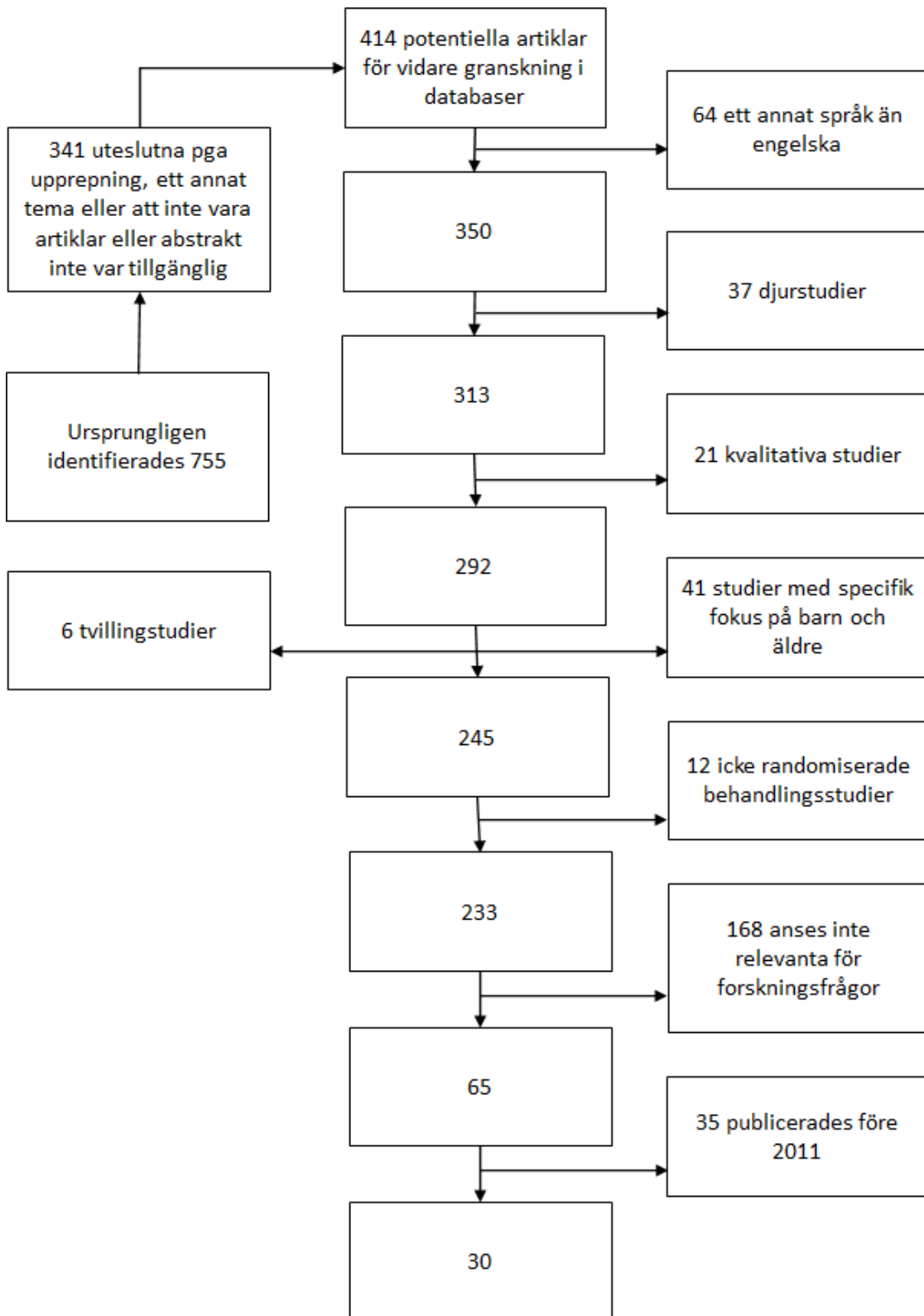
30 artiklar valdes ut för fulltextläsning (Bilaga 1), där

- samtliga bedömdes relevanta för mina forskningsfrågor och handlade om definition, diagnostisering och etiologi bakom diagnosen som fortfarande var aktuellt;
- två behandlade teoretiska modeller med syftet att förklara tillståndet;
- åtta var systematiska litteraturöversikter med fokus på definition, etiologi/nosologi, diagnostisering och behandling, fem av dem använde metaanalyser;
- tre var primära artiklar som redogjorde för resultatet av experimentella behandlingsstudier, två var longitudinella studier, och elva var tvärsnittsstudier;
- en var en forskningsrapport;
- sju var icke-systematiska litteraturöversikter.

Avslutningsvis bedömdes 30 artiklar vara relevanta för denna studiens syfte. Se figur 4 för hela urvalsprocessen.

Figur 4

Flödesschema av urvalsprocessen



Risken för bias i urvalet

Ett Excel-bibliotek användes för att samla in, hantera och hålla reda på register. Urvalet av artiklar, kategorisering, granskning av abstrakt samt granskning av artiklar i fulltext utfördes av mig. Trots att jag inte hade särskilda preferenser gällande definition, diagnostisering samt behandling av blandade ångest- och depressionstillstånd, och försökte hålla mig objektiv under granskningen, finns det en stor risk för att mina bias påverkade urvalet av artiklar. Jag föredrar en dimensionell syn på psykiska tillstånd och detta kan ha färgat urvalet, trots mina ansträngningar till objektivitet. En nackdel med denna systematiska litteraturstudien kan således vara att enbart studier som stödjer mina åsikter har kommit att användas.

Kvalitetsgranskning

De 30 artiklar som bedömdes vara relevanta genomgick kvalitetsgranskning. Granskningsmallarna som användes för ändamålet var Statens Beredning för Medicinsk Utredning (SBU) Mall för kvalitetsgranskning av systematiska översikter enligt AMSTAR (SBU, 2014), samt McMasters Critical Review Form (Law et al., 1998) för kvantitativa artiklar. Kvaliteten på utvalda artiklar bedömdes utifrån risker för systematiska fel samt intressekonflikter, vilket skulle innebära otillförlitliga forskningsresultat.

Efter kvalitetsgranskning enligt utvalda mallar graderades den sammanfattande kvaliteten (Bilaga 2, Bilaga 3). Studier bedömdes motsvara hög kvalitet om de flesta kriterierna på checklistorna är uppfyllda, medelhög kvalitet om några av kriterierna i checklistorna inte uppfyllts och/eller om det finns brister i beskrivningen av studiens genomförande, även om risken för att studien har låg tillförlitlighet bedöms som liten, och låg kvalitet om studierna ej är utförligt beskrivna och risken för låg tillförlitlighet till studiens resultat bedöms som stor (SBU, 2020).

Även om icke-systematiska artiklar inte genomgick kvalitetsgranskning inkluderades de i vidare analys på grund av deras kartläggande och analytiska karaktär av problem som fortfarande är aktuella inom forskningsområdet. Artiklarna användes därav för att identifiera befintliga kunskapsluckor och fastställa nödvändigheten av att genomföra en fullständig systematisk litteraturöversikt.

Sammanvägning av resultat och etik

Enligt Folkhälsomyndigheten (2017) finns det tre olika sätt att föra samman enskilda studiers resultat till ett sammanvägt resultat för hela studien. Kvantitativ metaanalys, kvalitativ metasyntes och narrativ analys är tre huvudkategorier av systematiska litteraturöversikter. Tillvägagångssättet bestäms utifrån studiens frågeställning, innehållet av

samlat material och tillgängliga resurser. För sammanvägning av resultat i detta arbete användes en narrativ analys med fokus på de teman som aktualiseras av studiens frågeställning.

Forskningsetik handlar om hur etiska övervägande tas i beaktande vid varje steg av ett forskningsarbete. Etiska problem som kan uppstå vid genomförande av denna studie, förutom risken att jag sorterar bort artiklar som inte stödjer mina personliga åsikter, kan vara feltolkningar av det studerade materialet på grund av begränsade kunskaper inom specifika delar av forskningsområdet, samt begränsade språkkunskaper. Arbetet utfördes med systematisk kritisk reflektion kring förutsättningarna för utförandet av översikten, mina egna åsikter och preferenser, medvetenhet om tolkningar som görs under arbetets gång och deras bidrag till konstruktionen av mening genom forskningsprocessen (Alvesson & Sköldberg, 2020; Lazard & McAvoy, 2020; Willig, 2013). Det finns en risk att materialet missförstås och/eller förvrängts, samt att viktiga kunskaper förblivit obemärkta, utan att jag har haft för avsikt att göra detta. Wallengren och Henricson (2012) påpekar även att etiska problem kan uppstå i om författaren är oredlig, t.ex. förvränger metod och resultat eller plagierar en annan författares text.

Kvalitativ innehållsanalys

Trots att studien är av narrativ karaktär har innehållsanalysen styrts av det generella tillvägagångssättet för kvalitativ syntes (SBU, 2020). En kvalitativ syntes ger möjlighet att ”besvara frågeställningar som den kvantitativa analysen inte ger svar på” (SBU, 2020, s. 72). Syftet med syntesen var att kombinera de utvalda studierna för att skapa en tydlig översikt av de kvalitativa fynden om ”anxious depression” som en diagnostisk enhet utifrån de förutbestämda kraven utarbetade av Feighner et al. (1972; kraven redogörs i Tabell 1). Vanligtvis används metoden för att besvara “frågor om behov och [för frågor om] hur acceptabla och lämpliga interventioner är” (SBU, 2020, s. 92) Metoden ansågs lämplig eftersom översikten undersöker både kliniska behov av ”anxious depression” som en åtskild diagnostisk kategori, samt vilket vetenskapligt stöd som existerar och understödjer inkluderingen av detta specifika tillstånd som enskild diagnostisk enhet i diagnostiska system.

Tabell 1

Omarbetade diagnostiska kriterier av Feighners et al. (1972) för användning inom psykiatrisk forskning

N	Forskningsbevis	Forskningsuppgifter
1.	Klinisk beskrivning	Beskrivning av den kliniska bilden av störningen (dvs. ett påfallande drag eller en kombination av specifika drag som dock är associerade med varandra). Exempel: etnicitet, kön, ålder vid början av sjukdomen, kausala faktorer och andra inslag som kan definiera den kliniska bilden exakt.
2.	Stöd från laboriestudier	Kemiska, fysiologiska, radiologiska och anatomiska (biopsi eller obduktion) fynd samt vissa psykologiska tester som tyder på sjukdomens specifika avvikelser.
3.	Avgränsning från andra störningar	Angivning av uteslutningskriterier så att patienter med andra sjukdomar inte ingår i den specifika gruppen.
4.	Stöd från uppföljningsstudier	Fastställning av störningens stabilitet över tid. Identifiering av huruvida det ursprungliga sjukdomstillståndet övergår så småningom till någon annan definierad sjukdomstillstånd som kan ta hänsyn till den ursprungliga kliniska bilden. Utvecklingen av den ursprungliga sjukdomen till en annan sjukdom tyder på att de ursprungliga patienterna inte tillhör en homogen grupp.
5.	Stöd från familjestudier	De flesta psykiatriska sjukdomar förekommer i familjer, dvs. beaktning av tydlig prevalens av samma eller likartad sjukdom bland nära släktingar.

Not. Anpassad från "Defining anxious depression: A review of the literature." av Ionescu, D., Niciu, M., Henter, I., & Zarate, C., 2013, *CNS Spectrums*, 18(5), 252–260 (doi:10.1017/S1092852913000114). Copyright 2013 Cambridge University Press. Använd med tillåtelse.

Inledningsvis bedömdes de inkluderade artiklarna vara tillräckligt relevanta samt jämförbara med avseende på frågeställning, perspektiv, sammanhang och population, varpå de grupperades efter studietyp. Syntesen genomfördes sedan i fyra steg i enlighet med SBU:s rekommendationer (SBU, 2020). Resultaten från de kvalitetsgranskade artiklarna delades in i kategorier och kodades, där koderna betecknade meningensheter, teman, av särskilt intresse i

relation till forskningsfrågorna. Koderna var inte hierarkisk strukturerade, utan avspeglade en fördefinierad forskningsram, vilket innebar att analysen var deduktiv i sin natur. Koderna analyserades utifrån skillnader och likheter och grupperades sedan i deskriptiva teman. Vidare kondensering av besläktade deskriptiva teman resulterade i formuleringen av övergripande analytiska teman i enlighet med forskningsfrågorna, samt de förutvalda kraven för den diagnostiska enheten. Resultatet av analysen presenteras utifrån identifierade teman som är utskrivna som underrubriker under resultatdelen.

I översikten prioriteras redogörelse av longitudinella och experimentella studier, samt studier som möjliggör starkare kausala slutsatser. Behandlingsstudier, när de är lämpligt utformade, anses alltmer ha potential för att vara särskilt informativa vad gäller orsakssamband, eftersom det i dessa studier finns en direkt manipulation av en förmodad kausalfaktor och bedömning av de konsekvenser som detta resulterar i.

Resultat

Diagnostiskt övervägande

Kontroversiella sätt att handskas med samsjukligheten i ICD-11 och DSM-5

Samtidig förekomst av depression och ångest på subklinisk nivå anses problematisk och ICD-11 och DSM-5 hanterar diagnosen på olika sätt. ”Anxious depression” finns med i ICD-11 som ”blandade ångest- och depressionstillstånd”. Diagnosen flyttades från avsnittet om ångeststörning i ICD-10 till avsnittet om depression i ICD-11. Arbetsgruppen för DSM-IV föreslog att kategorin ”blandade ångest- och depressionstillstånd” (MADD) skulle inkluderas i den fjärde utgåvan, men istället valde man att placera diagnosen under forskningstillägget när manualen publicerades 1994. Detta berodde på diagnosens bristande validitet och reliabilitet, då det bland annat inte var möjligt att separera den nya kategorin från egentlig depression och GAD (Demyttenaere & Heirman, 2020; First, 2011; Ionescu et al., 2013b). Egentlig depression och GAD kännetecknas av låg reliabilitet som delvis kan förklaras av deras komorbiditet med andra störningar, samt av heterogenitet i kliniska populationer. Slutligen togs MADD-diagnosen bort i DSM-5, medan den behölls i ICD-11 på grund av dess betydelse för primärvården (Demyttenaere & Heirman, 2020).

Ionescu et al. (2013b) och First (2011) redogör för ett antal argument emot den nya kategorin på subklinisk nivå som definierades av Batelaan et al. (2012):

- Den nya kategorin skulle kunna öka prevalensen av sjukdomstillstånd jämfört med DSM-IV på ett artificiellt sätt, eftersom varaktigheten av symtomen skulle

sänkas till två veckor istället för en månad. Detta kan resultera i en ökning av den falskt positiva diagnostiseringen, vilket kan leda till onödig behandling;

- Få skillnader kunde identifieras mellan den studerade kategorin och ”rena” tillstånd av ångest eller depression på subkliniska nivåer, därför ifrågasatts behovet av en separat kategori för detta tillstånd;
- Tveksamhet har uttryckts beträffande diagnosens giltighet, med tanke på att den har låg stabilitet över tid. Flera studier har visat att de flesta patienter inte fortsatte uppfylla kriterierna vid uppföljning antingen på grund spontan tillfrisknande, försämrat tillstånd eller förändrad diagnos (Hettema et al., 2015; Batelaan et al., 2012).

Medan en annan grupp av forskare argumenterar för att kategorin måste ingå i befintliga klassificeringssystem som en separat diagnostisk kategori eftersom det kan skapa förutsättningar för eventuella patienter att tidigt få tillgång till lämplig behandling och på sådant sätt minska patienternas lidande, förhindra utveckling till mer allvarliga psykiatriska störningar, och i slutändan minska de sociala kostnaderna för detta mycket vanliga tillstånd (Möller et al., 2016).

Förutom oenighet gällande ”blandade ångest och depressionstillstånd” finns det ytterligare problem med definitionen av blandtillstånd av ångest och depression på dimensionellt kontra syndrombundet (kategoriskt) sätt. Enligt van Bronswijk et al. (2018) motsvarar dessa två olika definitioner av blandtillstånd två olika grupper av individer. Författarna anser vidare att en trolig förklaring till skillnaden mellan patientgrupper är att syndromkriterierna identifierar två distinkta sjukdomar (depressiva syndrom och ångestsyndrom), medan dimensionskriterierna identifierar en allvarligare underkategori av egentlig depression med ångest (Tabell 2). I enlighet med den inre logiken av diagnostiska systemet kan ångest, som är åtskild diagnostisk kategori, inte vara en del av en annan diagnostisk kategori som depression. En specifik diagnos kan fastställas endast om symtomen inte bättre förklaras av en annan diagnostisk kategori. Med avseende på den centrala positionen för ångestsymtom i symtombilden vid depression, argumenterar författarna för att blandtillstånd av ångest och depression endast bör definieras med dimensionskriterier (van Bronswijk et al., 2018).

Tabell 2

Dimensionella och kategoriska/syndrombundna definitioner av orolig depression

Term used	Definition
Dimensionally defined anxious depression	ICD or DSM Axis 1 diagnosis of MDD, plus high levels of anxiety symptoms defined by a cut-off score on a standardized scale. Example: MDD plus a score of ≥ 7 on the anxiety/somatization factor score of the HAM-D.
Syndromally defined anxious depression	ICD or DSM Axis 1 diagnosis of MDD, plus ICD or DSM Axis 1 diagnosis of an anxiety disorder. Example: MDD plus GAD.

Not. MDD: Major Depressive Disorder. HAM-D: The Hamilton Rating Scale for Depression. GAD: generalized anxiety disorder. Anpassad från “ Neurobiology Of Anxious Depression: A Review” av D. F. Ionescu, M. J. Niciu, D. C. Mathews, E. M. Richards, C. A. Zarate, 2013, *Depression & Anxiety (1091-4269)*, 30(4), 374–385 (<https://doi.org/10.1002/da.22095>). Copyright 2013 Wiley Periodicals, Inc. Använd med tillåtelse.

Enligt Koen Demyttenaere och Elke Heirman (2020) kan förekomsten av depression på klinisk/tröskelnivå och ångest på subklinisk nivå i DSM-5 betraktas som en någorlunda tveksam utveckling mot en mer dimensionell strategi inom diagnostisering. Denna specificering väcker många funderingar om kategorins användbarhet hos författarna, såsom:

- Ordet ”distress” används utan att inkluderas i definitionen;
- Svårighetsgraden av ångestsymtom definieras främst kvantitativt (hur många symptom individen har) som om alla symptom väger lika;
- Definitionen i sig pekar på återinförd hierarkisk strategi där depression på tröskelnivå är den viktigaste diagnosen medan ångest bara är en specificering;
- Ångeststörningar har inte haft en specificering om förekomsten av depressiva drag trots att det finns forskning som pekar på att 12% av patienter inom både primär och specialiserad vård skulle få sådan diagnos.

Befintliga teoretiska modeller kring samexistensen av ångest och depression

Det finns ett antal teoretiska modeller som syftar till att förklara komorbiditet av ångest och depression:

1. *Trepartsmodell/Tripartite Model of Anxiety and Depression* är formulerad av Clark och Watson (1991). Modellen använder tre dimensioner som ett ramverk

för att klassificera manifestationer av ångest och depression, såsom negativ affektivitet, positiv affektivitet och fysiologisk hyperarousal. Depression anses vara relaterad till frånvaro av positiv affektivitet såsom vid anhedoni, medan ökad psykologisk hyperarousal förknippas med ångest. Gemensamt för ångest och depression är höga nivåer av negativ affektivitet, vilket leder till en oundviklig överlappning mellan symtombilder. Emellertid identifierar denna modell inte specifika neurobiologiska markörer som kan vara användbara för att förstå bakomliggande etiologiska mekanismer för uppkomsten av komorbida tillstånd av ångest och depression (Choi et al., 2020; Ionescu et al., 2013a).

2. *Närmande kontra tillbakadragande/Approach/withdrawal model of emotion* är formulerad av Davidson (1992). Denna modell försöker associera kliniska brister i emotion med brister i motivation, vilket har observerats vid ångest och depression. Modellen antar att det finns två distinkta system för emotioner och motivation samt att höger respektive vänster hemisfär är involverade i olika processer av negativa kontra positiva emotioner. De vänstra frontala regionerna av hjärnan anses ansvara för "närmande-systemet" och när detta är aktivt riktas beteendemotivation mot något. Vid depressiva tillstånd antas samma region vara hypoaktiv. "Tillbakadragande-systemet" anses ansvara för beteendehämning och är associerat med aktivering av relevanta regioner i höger frontallob. Vid ångestsyndrom antas hyperaktivitet uppstå i dessa regioner. Denna frontala asymmetri anses vara mer framträdande hos personer som lider av både depression och ångest, och asymmetrin kan observeras genom neuropsykiatriska tester och hjärnavbildningstekniker (Choi et al., 2020; Ionescu et al., 2013a).
3. *Valence-arousal-model* (Heller, 1995). Denna modell föreslår en förståelse av emotioner utifrån två dimensioner: valens (positiv/negativ) och "arousal" (hög/låg). Modellen utökar den föregående modellen genom att antyda att det finns en skillnad i huruvida främre och bakre delar av höger hemisfär aktiveras vid upplevelsen av negativa emotioner och "arousal". Ångest kännetecknas av negativa emotioner samt hög "arousal" som resulterar i förhöjd aktivitet i både främre och bakre delar av höger hemisfär, medan depressiva tillstånd associeras med förhöjd aktivitet i främre delar av höger hemisfär, men sänkt aktivitet i höger bakre delar (Choi et al., 2020; Ionescu et al., 2013a).

Kategoriens lämplighet enligt diagnostiska kriterier av Feighners et al. (1972)

Ur en neurobiologisk synvinkel har de flesta undersökningar gjorts på neurotransmittorerne serotonin och norepinefrin, vilka båda är inblandade i ångest och depression. Forskning tyder på att dessa kan ha en mekanistisk koppling mellan de två tillstånden, att det kan vara så att de två neurotransmittorerne kan modulera varandra genom att förändringar i det ena återspeglas i det andra. Kasper (2001) tar upp att det utifrån ett kliniskt perspektiv skulle vara intressant att se om en primär serotonerg eller noradrenerg verkningsmekanism skulle visa terapeutisk effekt.

Hur olika typer av depression samt symtom på ångest och depression förändras under behandlingen skulle också bidra till förståelse av underliggande etiologisk mekanism av problematiken.

Diagnostiska konsekvenser för val av behandling samt behandlingens utfall

Goldberg et al. (2014) påpekar i sin studie att depression som inte åtföljs av ångest och former av depression med ångest sammanfaller i nuvarande diagnostiska klassificeringar, eftersom var och en uppfyller kraven för svår depression. Problemet, enligt Goldberg et al. (2014) ligger i negligeringen av de allvarliga skillnaderna mellan de svårare formerna av depression: medan den första kännetecknas av apati med låga energinivåer och kan uppträda som en hämmande depression, kan depression med ångest definieras som en "high alert" depression. Författarna antar därför att individer med depression utan ångest kan reagera selektivt på uppiggande mediciner (alerting medication) och aktiverande psykologiska terapier, medan individer som lider av depression med ångest kan svara bättre på lugnande antidepressiva medel. Goldberg et al. (2014) betonar att det utifrån ett teoretiskt perspektiv verkar som att de former av depression med ångest förknippade med undvikande av fara (eller negativ affektivitet) uppvisar en högre samsjuklighet och viktiga länkar till borderline personlighetsstörning. Författarna påstår även att skillnaderna mellan dessa två former av depression uppvisas i studier med strukturell och funktionell hjärnabbildning, neuropsykiatrisk och sensorisk testning samt i resultat av undersökningar av endokrina system (Goldberg et al., 2014).

Kessler et al., (2015) redogör för resultatet av två observationsstudier baserade på samhällsepidemiologiska undersökningar, där man fann att individer som fick behandling för temporärt primär panikstörning (Goodwin & Olfson, 2001) och generaliserat ångestsyndrom (Goodwin & Gorman, 2002) hade signifikant mindre risk än andra individer med dessa störningar att utveckla temporärt sekundär egentlig depression. Kessler et al. (2015)

argumenterar därför att behandling av ångestsyndrom kan leda till en minskning av risken för efterföljande depression.

Farmakologisk behandling

Choi et al. (2020) redogör i sin litteraturöversikt för olika typer av farmakologisk behandling, grupperade efter eventuell kärnproblematik.

Behandling med första generationens antidepressiva läkemedel: Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Enligt monoaminhypotesen beror uppkomsten av depression på brist av monoamina signalsubstanser i hjärnan, det vill säga att störningen uppstår i samband med och är relaterad till serotoninbrist.

Författarna redovisar för resultatet av flera studier som visat att SSRI var effektivt för att behandla ”anxious depression”. En dubbelblind randomiserad studie jämförde effekten och toleransen för tre olika SSRI-preparat (fluoxetin, sertralin och paroxetin) för behandling av egentlig depression med hög grad av ångestsymtom på 108 patienter (Fava et.al., 2000). Svansfrekvens och symtomminskning var mer än 50% för de tre behandlingsgrupperna. Enligt en annan studie där man sammanförde resultaten av fem dubbelblinda randomiserade studier med 1088 deltagare, där 212 hade höga ångestsymtom, fann man liknande behandlingseffekt av sertralin och fluoxetin hos patienter med depression med hög grad av ångest i symtombilden (Feiger et al., 2003). Författarna fann att båda typer av antidepressiva läkemedel förbättrade flera utav de depressiva symtomen på samma sätt.

I en studie av Papakostas et al. (2012), som också studerades i denna översikt, analyserades data från fem olika studier som undersökte effekten av escitalopram, citalopram och sertralin hos 1690 patienter med egentlig depression, varav 756 med depression med ångest. Närvaron eller frånvaron av ångest i symtombilden av egentlig depression fungerade, enligt studieresultat, som behandlingsmoderator, så att SSRI-läkemedel visade sig vara mer effektiva än placebo för patienter med svår depression som inte uppfyllde kriterierna för depression med ångest. Vidare delade man upp patienterna i två grupper (svår depressiv störning med eller utan ångest i sjukdomsbilden) för en separat analys av behandlingsresultatet, vilket resulterade i en definition av två subtyper där en var särskilt mottaglig/responsiv (svår utan ångest) och en som inte svarade (svår depression med ångest) på selektiva serotoninåterupptagshämmare (i jämförelse med placebo). Number needed to treat (NNT) för remission var 4 mot 22 för patienter med svår depression utan ångest jämfört med patienter med svår depression med ångest (signifikant behandlingsmodererande effekt: $p=0,0094$). För samtliga patienter, oavsett svårighetsgrad på tillståndet vid baslinjemätning

eller nivån på ångestsymtom, var remissionsgraden 24,5% för placebo och 37,4% för SSRI-monoterapi, motsvarande NNT på sju. För samtliga patienter, oavsett svårighetsgrad på tillståndet vid baslinjemätning eller nivå av ångestsymtom, var svarsfrekvensen 33,2% för placebo och 50,2% för SSRI-monoterapi, motsvarande till en NNT på 5.

SSRI-monoterapi visade sig vara effektivare än placebo för såväl patienter med och utan ångest; Ångeststatus förändrade inte behandlingseffekten signifikant, det vill säga att förekomsten eller frånvaron av ångest inte fungerade som behandlingsmoderator för effekten av SSRI kontra placebo ($p=0,2199$ för förändring i poäng på Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS).

Behandling med andra generationens antidepressiva läkemedel: Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)

En annan förklaring till uppkomsten av depression är att det råder brist på serotonin och noradrenalin. Enligt litteraturöversikten av Choi et al. (2020) finns det en mängd forskningsbevis för SNRI:s effektivitet i behandlingen av depression med ångest. Enligt en post hoc-studie av elva randomiserade placebokontrollerade duloxetin-studier, var svarsfrekvensen för duloxetin högre än placebo för depression med och utan ångest. En grupp av patienter med depression och ångest visade signifikant högre svarsfrekvens än en depressionsgrupp utan ångest, dock var patienter med depression med ångest mindre benägna att uppnå full remission (Nelson, 2011). Vidare redogör Choi et al. (2020) för en randomiserad studie ($N=93$) som jämförde effekten av venlafaxin med förlängd frisättning med reboxetin mot depression med ångest. Man identifierade inga signifikanta skillnader inom respons- och remissionsnivåer för depression mellan behandlingsgrupper (Akkaya et al., 2006).

Bensodiazepin som tillägg/komplement för ångestminskning

I beskrivningen av behandling av depression med ångestsymtom med bensodiazepiner rapporterar Choi et al. (2020), med stöd från en systematisk litteraturöversikt av Dunlop och Davis (2018) kallad "Combination Treatment With Benzodiazepines and SSRIs for Comorbid Anxiety and Depression", om att bensodiazepiner vanligtvis används inom klinisk praxis som komplementerande läkemedel. Denna översiktsartikel fann bevis för att kompletterande bensodiazepiner till SSRI-behandling kan resultera i snabb kontroll av baslinjeångest, liksom SSRI-inducerad ångest, och kan förbättra resultatet av antidepressiv behandling. Dock bör risken för biverkningar samt beroendeframkallande alltid övervägas.

Benasi et al. (2018) uppger i sin systematiska litteraturöversikt att depression med ångestsymtom generellt har en låg svarsfrekvens på läkemedelsbehandling, och inte uppvisar

några signifikanta skillnader jämfört med placebo. Dock finns det inga bevis, enligt översikten, som stödjer uppfattningen om att traditionella antidepressiva läkemedel uppvisar överlägsenhet över bensodiazepiner vid behandling av depression med ångestsymtom. Bensodiazepiner har dock haft en marginell roll i behandlingen av depression på grund av oro över toxicitet, missbruk och beroende. Sådana risker, vanligtvis förknippade med långvarig användning av bensodiazepiner, har betonats i stor utsträckning i litteraturen, även om bevisen inte stöder dessa farhågor (Fava et al., 2015; Salzman & Shader, 2015; Cloos et al., 2015). Risken för missbruk av bensodiazepiner är faktiskt ganska låg med tanke på antalet personer som deltog i dessa studier (Cloos et al., 2015; American Psychiatric Association, 1990). Författarna påstår att adekvat tillfällig användning av bensodiazepiner kan dämpa patientens ångest och lindra depressiva symtom, och med hjälp av parallell psykoterapeutisk behandling betydligt förbättra den övergripande kliniska bilden. Författarna betonar även behovet och vikten av RCT:er av adekvat metodologisk kvalitet och uppföljning (Fava et al., 2017) som jämför bensodiazepiner, andra generationens antidepressiva läkemedel och placebo vid behandling av depression med ångestsymtom.

SSRI kontra Bupropion (DNRD)

Choi et al. (2020) beskriver resultaten från en metaanalys av tio dubbelblinda randomiserade studier med sammanlagt 2890 deltagare som jämförde effekten av bupropion (DNRD) med SSRI (escitalopram, fluoxetin, sertralin och paroxetin) för behandling av depression med hög grad av ångest (Papakostas et al., 2008). Bupropion fungerar som dopamin och noradrenalinåterupptagshämmare och utgör en ny mekanism för antidepressiv verkan. Metaanalysen visade inte att det fanns någon överlägsen behandlingseffekt av DNRD kontra SSRI.

SSRI kontra SNRI

Kwan Woo Choi et al., (2020) redogör för resultatet av en post-hoc-studie som utfördes av Davidson et al. (2002), där data från fem olika dubbelblinda randomiserade studier sammanfattas. I sin artikel undersökte Davidson et al. (2002) skillnaden i effekt av venlafaxin (SNRI) versus fluoxetin (SSRI) mot ångestsymtom i jämförelse med placebo hos 1454 kliniska patienter med huvuddiagnos egentlig depression. Remissionsgraden hos patienterna som led av svår depression med ångest var signifikant högre för venlafaxin jämfört med placebo från vecka tre (17% mot 6%, $p = 0,003$) till vecka sex (34% mot 15%, $p < 0,001$). Remissionsnivåerna för venlafaxin var högre än i fluoxetin-gruppen vid vecka tre och vecka sex, och venlafaxin visade sig vara mer effektiv gällande reducering av ångestsymtom (Davidson et al., 2002). I en annan randomiserad studie (Sir et al., 2005) av en

åttaveckors behandling med uppföljning, som jämförde venlafaxin XR med sertralin, fann man inga signifikanta skillnader i behandlingsresultatet mellan de två grupperna av patienter som led av depression med ångest.

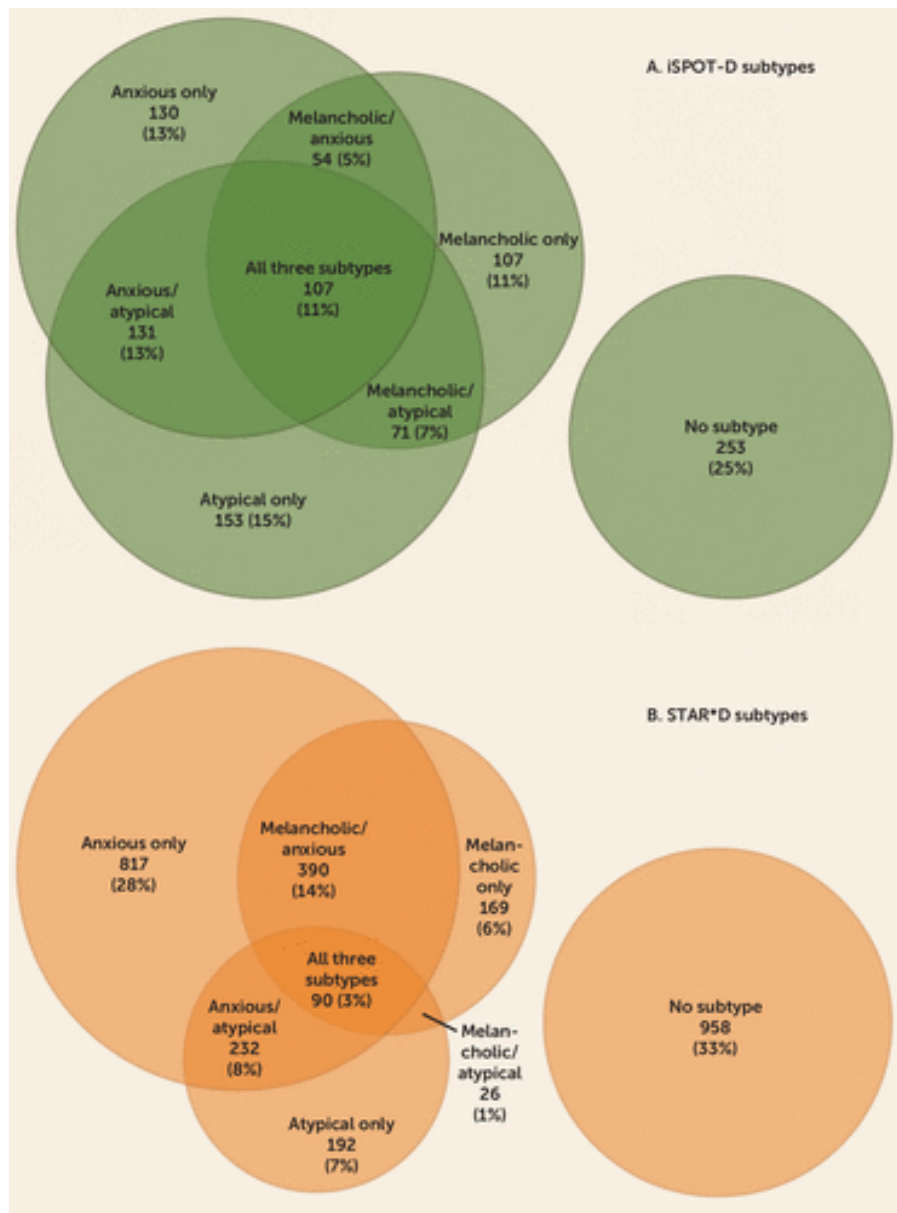
En stor randomiserad behandlingsstudie som utfördes på 1008 vuxna patienter undersökte behandlingseffekten av escitalopram, sertraline, venlafaxin XR beroende på undertypen av depression (Arnow et al., 2015). Tre undertyper av depression identifierades: melankolisk, atypisk och depression med ångestsymtom som definierades enligt HAM-D-ångest-somatisering skalan med faktorpoäng ≥ 7 . Den vanligaste "rena" undertypen i urvalet var atypisk depression, där 15% av deltagarna uppfyllde kriterierna för diagnosen. Vidare uppfyllde 13% av deltagarna kriterierna för undertypen med ångestsymtom, och 11% för den melankoliska undertypen. Mer än en tredjedel av deltagarna i studien (36%) uppfyllde kriterierna för två eller flera undertyper och 11% uppfyllde kriterierna för alla tre undertyper (figur 5). Logistisk regression indikerade ingen huvudeffekt för behandlingen: Deltagare som fick escitalopram, sertralin och venlafaxin hade lika stor sannolikhet för att uppnå remission. Det fanns ingen statistiskt signifikant interaktion för behandling av respektive undertyp, vilket indikerar att undertyperna inte modererade behandlingseffekten.

I denna studie framkom två huvudresultat: För det första fanns det en väsentlig överlappning mellan de tre undertyperna av MDD i både iSPOT-D och STAR*D, vilket tyder på att undertyperna inte är "rena". För det andra förutspådde inte undertyperna i iSPOT-D-provet antidepressiva resultat varken totalt eller differentiellt, oavsett om de bedömdes kategoriskt eller kontinuerligt. Resultaten var liknande för STAR*D-provet.

Utöver detta fanns det inte någon skillnad i remission eller minskning av symtom i iSPOT-D mellan den rena melankoliska samt atypiska undertypen och undertypen med ångest (Figur 6). Det fanns inte heller skillnaden i remissionsfrekvens eller i poäng för depressionssymtom mellan deltagare som uppfyllde kriterierna för en, fler än en eller ingen undertyp, efter justering för ålder, kön och tillståndets svårighetsgrad vid baseline (Arnow et al., 2015).

Figur 5

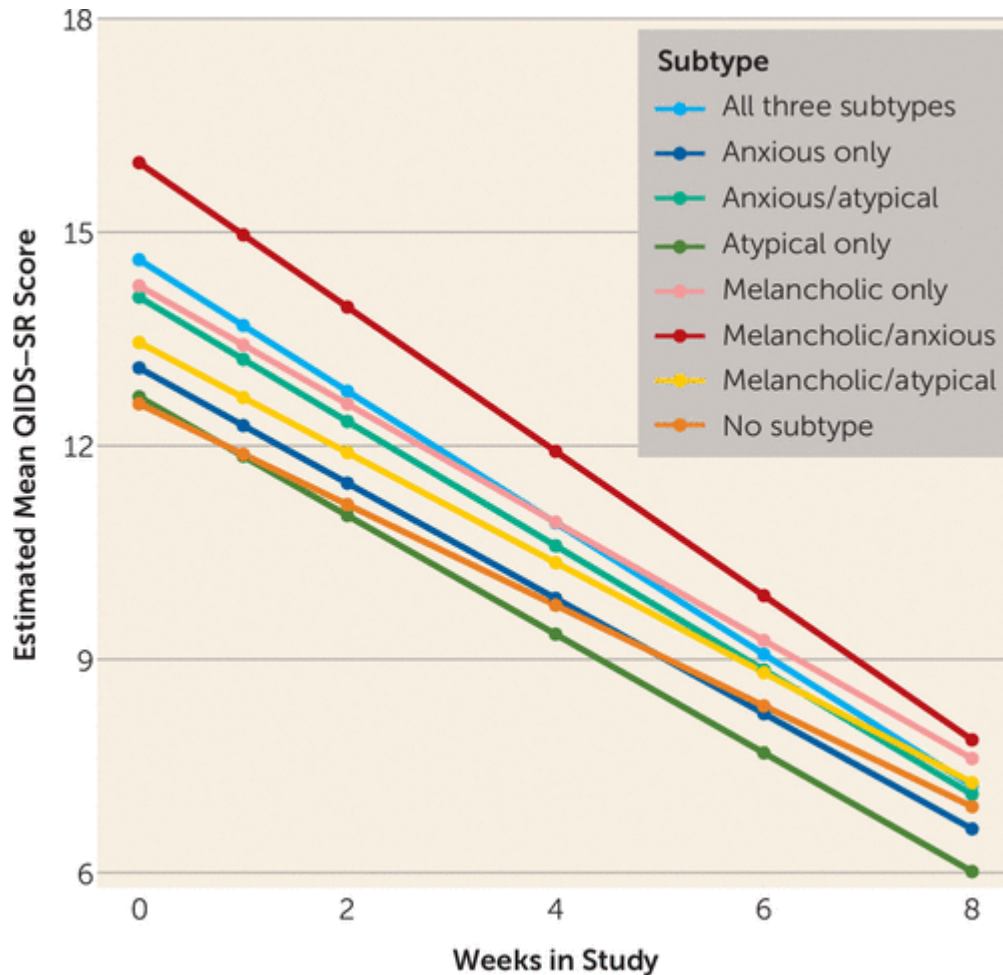
Andelen patienter som uppfyller kriterier för varje större typ av klassificering av depression efter subtyp i iSPOT-D och STAR*D



Not. iSPOT-D: International Study to Predict Optimized Treatment in Depression. STAR*D: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression. Anpassad från “Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: a Report From the iSPOT-D Trial” av B. A. Arnow, C. Blasey, L. M. Williams, D. M. Palmer, W. Rekshan, A. F. Schatzberg, A. Etkin, J. Kulkarni, J. F. Luther, A. J. Rush, 2015, *American Journal of Psychiatry*, 172(8), 743–750 (<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14020181>). Använd med tillåtelse.

Figur 6

Självrapporterad behandlingseffekt estimerat i iSPOT-D-studien, från regressionsmodell för blandade effekter (N = 1 006)



Not. QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report). Anpassad från “Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: a Report From the iSPOT-D Trial” av B. A. Arnow, C. Blasey, L. M. Williams, D. M. Palmer, W. Rekshan, A. F. Schatzberg, A. Etkin, J. Kulkarni, J. F. Luther, A. J. Rush, 2015, *American Journal of Psychiatry*, 1172(8), 743–750 (<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14020181>).

Använd med tillåtelse.

Denna studie avslöjade att det existerar en betydande överlappning bland ångestspecificerade, atypiska och melankoliska depressioner, ett resultat som överensstämmer med observationer från STAR*D. Oavsett om undertyperna var rena eller blandade, var de inte differentierbart predicerande för de akuta behandlingsresultaten eller effekten av de tre antidepressiva läkemedlen.

Resultaten går i linje med en systematisk litteraturoversikt som utfördes av Harald och Gordon (2012). Studien granskade depressiva undertypsmodeller och författarna drog slutsatsen, baserat på sin nuvarande konceptualisering, att det inte finns något stöd för argumentet att depression med ångestsymtom kan kvalificeras som en specifik undertyp av depression.

En annan randomiserad behandlingsstudie utfördes nyligen av Braund et al. (2019) där syftet var att undersöka samvariationen mellan undertyperna av depression och behandlingsresponsen på antidepressiva läkemedel såsom escitalopram, sertralin eller venlafaxin med förlängd frisättning. Resultaten visade inga samband mellan behandlingsrespons och typ av antidepressivt läkemedel. Däremot visade studien att det finns dålig överensstämmelse mellan definitioner av tillstånd av samexisterande ångest och depression ($k = 0,15$). Ångest-/somatiseringsskalan i The Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD) korrelerar svagt med både ångestskalan ($r = 0,24$) och stressskalan ($r = 0,20$) i Depression, Anxiety and Stress Scales (DASS-42). Definitionen av anxious depression korrelerar med några få kliniska egenskaper och kan inte predicera hur individen svarar på antidepressiva läkemedel. Medan DASS-42 kunde predicera svar på behandling även efter justering för kovariater och flera jämförelser. Författarna drar därför slutsatsen att ångestsymtom vid depression kan bättre karakteriseras dimensionellt.

Vidare redogör Choi et al. (2020) för resultatet från en metaanalys av Papakostas och Larsen (2011), som också granskades i denna litteraturstudie. Studien undersökte effekten av escitalopram (SSRI) vid behandlingen av depression med ångest, där ett sammanvägt resultat från 13 dubbelblinda randomiserade kontrollerade studier visade att escitalopram var mer effektivt än placebo, och lika effektivt som SNRI eller andra SSRI-preparat när det gäller behandling av depression med ångest. Det fanns inga signifikanta skillnader i svarsfrekvens, tolerans eller biverkningsprofiler mellan depression med eller utan ångest.

Behandlingsgruppen som bestod av patienter med depression med ångest hade dock något lägre remissionsnivå än behandlingsgruppen utan ångest i sjukdomsbilden som estimerades enligt MADRS (37,6% respektive 44,1%, $p < 0.0001$, LOCF, ANCOVA) och HAMD (34,3% respektive 45,3%, $p < 0.0001$, LOCF, ANCOVA) (Papakostas & Larsen, 2011). Resultaten stödde inte antagandet om att serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare är mer effektiva vid behandling av depression med höga ångestnivåer än serotoninåterupptagshämmare. Det fanns ingen skillnad i responsen på behandling med escitalopram, SSRI eller SNRI för patienter med eller utan ångest i sjukdomsbilden vid depression på. Analysen sammanfattade behandlingsresultat vid behandling med följande

läkemedel: escitalopram, citalopram (SSRI), duloxetin (SNRI), fluoxetin (SSRI), venlafaxin XR (SNRI), paroxetin (SSRI), sertralin (SSRI), klomipramin (TCA) , som ökar bland annat serotoninnivåerna), och bupropion (DNRD). Denna metaanalys stödjer inte uppfattningen att SNRI är mer effektivt än escitalopram vid behandling av patienter med egentlig depression med hög ångest, och det fanns inte heller bevis på modererande effekter för egentlig depression med ångest (Papakostas & Larsen, 2011).

Atypiska antipsykotika

En annan klass av läkemedel mot depression med ångest som redogörs av Choi et al. (2020) är atypiska antipsykotika, särskilt quetiapin och aripiprazol, vilka används som komplement till behandling med serotonerga antidepressiva läkemedel (SSRI). Vid sammanvägning av behandlingsutfallen i tre metaanalyser som författarna refererar till (Choi et al., 2020), hade insättning av atypiska antipsykotika i ungefär dubbelt så stor chans att leda till remission jämfört med placebo hos patienter med behandlingsresistent depression (Shelton & Papakostas, 2008; Nelson & Papakostas, 2009; Spielmans et al., 2016). Atypiska antipsykotika används vanligen som extra insats för att lindra symptom hos dem som ansågs behandlingsresistenta (Thase et al., 2012; Trivedi et al., 2008). Författarna hänvisar också till en randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsindelad, placebokontrollerad studie av Ionescu et al. (2016) som visade att tillägget av ziprasidon till behandling med escitalopram var lika effektivt vid behandling av depression med eller utan ångest i symtombilden (Choi et al., 2020).

Choi et al. (2020) nämner att även om trenden att använda atypiska antipsykotika för behandling av svåra resistenta fall fortsätter att utvecklas. Exempelvis godkändes i oktober 2018 ett nytt antipsykotiskt läkemedel, Brexpiprazole, som en kompletterande behandling mot egentlig depression hos vuxna i USA, Saudiarabien, Honduras och Mexiko. Författarna hänvisar till en post hoc-analys av tre dubbelblindade randomiserade brexpiprazolstudier med 1171 deltagare med diagnosen egentlig depression med ångestsymtom (Choi et al., 2020). Två grupper av patienter med depression och ångest observerades i studien och delades in efter två skattningsskalor, MADRS och HAM-D. MADRS-gruppen delades in i undergrupper med eller utan ångest enligt kriterierna i DSM-5, medan HAM-D gruppen delades in i undergrupper baserat om deltagarna fått ≥ 7 faktorpoäng eller ej på skalan för ångest/somatisering. Analysen visade att tillägg av brexpiprazol var effektiv för behandling av patienter med depression med ångest, oberoende av vilken definition eller skattning som tillämpades (Thase et al., 2018).

Relativt nya förklaringsmodeller: Atypiska antidepressiva läkemedel, manipulering av glutamatsystemet, och dysreglering i det endogena opioidsystemet

Ketamin, en N-metyl-D-aspartat (NMDA) har det senaste decenniet fått stor uppmärksamhet då det visat sig vara effektivt i svåra terapieresistenta fall av depression (Sanacora et al., 2017). Flera kontrollerade kliniska prövningar stödjer den snabba och robusta terapeutiska effekten av ketamin för behandling av terapieresistenta depressioner. Resultaten av två post hoc-studier talade för att ketamin var effektivt mot behandlingsresistent depression med och utan ångest (Choi et al., 2020): En studie visade relativt högre ketamineffektivitet i en grupp patienter med svårbehandlad depression med ångestsymtom i sjukdomsbilden (Ionesu et al., 2014); En annan studie visade att det blev liknande effekt av ketamin hos patienter med behandling av resistent depression med som utan ångest (Salloum et al., 2019) Ytterligare forskning behövs för att klargöra dessa motstridiga resultat.

En annan förklaring av patofysiologin för egentlig depression baseras på dysreglering av det endogena opioidsystemet (Lutz & Kieffer, 2013). Richards et al. (2016) undersökte en selektiv delta-opioidreceptoragonist, för behandling av behandlingsresistent depression med ångestsymtom, i en dubbelblind, placebokontrollerad pilotstudie ($n=22$). Studien gav preliminära bevis för de potentiella ångestdämpande effekterna av opioidreceptorassocierade läkemedel vid behandling av depression med påtaglig grad av ångest (Richards et al., 2016).

Stein et al. (2013) undersökte i sin metaanalys effektiviteten av ett relativt nytt atypiskt antidepressivt läkemedel, agomelatin, som fungerar som melatoninreceptoragonist samt serotoninreceptorantagonist vid behandling av depression med ångestsymtom. Resultat från tre randomiserade placebokontrollerade studier inkluderades i analysen, där behandlingseffekten av agomelatin jämfördes med placebo samt alternativa antidepressiva läkemedel såsom fluoxetin (SSRI), sertralin (SSRI) och venlafaxin (SNRI). Resultatet visade att agomelatin hade betydligt högre effekt än både placebo och andra antidepressiva läkemedel för att minska depressiva symtom och ångestsymtom av olika, och särskild hög, svårighetsgrad.

Behandlingsproblem för blandad ångest och depression på subklinisk nivå.

Möller et al. (2016) redogör i sin litteraturstudie att det råder brist på randomiserade behandlingsstudier för detta blandtillstånd. Det finns inte några vetenskapligt baserade behandlingar och problemet försvåras av beslut från den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA) och europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) om att det krävs en fullständig uppsättning licensstudier för varje enskilt ångestsyndrom, vilket innebär att ett läkemedel som är licensierat för panikstörning inte automatiskt kan användas för

exempelvis GAD. Detta står i kontrast till den betydande diagnostiska överlappningen bland samtliga ångeststörningar. Möller et al. (2016) påpekar att det inte finns några bevis för en differentiell indikation på vissa behandlingar för de olika ångeststörningarna. Istället har det visat sig att de effektstorlekar som erhålls med läkemedel för olika ångeststörningar är mycket lika (Bandelow et al., 2015).

Betydelsen av psykoterapibehandling

Kessler et al. (2015) redogör i sin artikel för resultatet från psykoterapibehandlingsstudier. Bland annat redogörs resultatet från två metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier, som visade att psykoterapibehandling mot ångeststörningar samtidigt minskade depressiva symtom (Hofmann & Smits, 2008; Cuijpers et al., 2014). Det finns dock tidigare behandlingsstudier för komorbida tillstånd av paniksyndrom med depression av McLean et al. (1998) samt Woody et al. (1999), som påvisade att samsjuklighet av paniksyndrom och agorafobiskt undvikande inte påverkade behandlingen av depression i någon riktning, samt att föregående behandling av panik (innan depressionsbehandling) inte resulterade i minskning av depressionssymtom. Dock fann man i en liten kontrollerad pilotstudie av Hayward et al. (2000), som undersökte resultatet av KBT för social fobi hos tonårsflickor, att behandlingen minskade återfall i depression under det påföljande året bland patienter med en historia av komorbid depression (Kessler et al. 2015).

I artikeln "The influence of comorbid anxiety on the effectiveness of Cognitive Therapy and Interpersonal Psychotherapy for Major Depressive Disorder" redogör van Bronswijk et al. (2018) att trots att kognitiv terapi i slutet av behandlingen visat sig vara mer effektiv i jämförelse med IPT för egentlig depression med ångestsymtom, fanns det ingen skillnad i behandlingsresultatet vid uppföljning efter fem månader. Detta innebär att det inte finns några differentiella effekter av terapiformer på lång sikt. Författarna betonar att ångestsymtom var förknippade med allvarligare depressiv symtomatologi och lägre livskvalitet före behandling och att betydande nivåer av ångest kan försvåra behandlingen. För att hantera denna allvarligare kliniska bild kan kombinationsbehandling (psykoterapi och farmakoterapi) övervägas, eftersom den har formulerats som den valbara behandlingen för svår depression (National Institute for Health and Care Excellence, 2009). Slutligen, när depression och ångest uppträder samtidigt, visar transdiagnostiska tillvägagångssätt för KBT och IPT lovande resultat på både ångest- och depressionssymtom (Newby et al., 2015; Wright et al., 2014).

Coventry et al. (2014) redogör i sin systematiska litteraturöversikt för effektiviteten av samverkansvård för behandling av depression, vilket grundas på analys av 74 randomiserade

kontrollerade internationella studier. I resultatet framgår det bland annat att kombinationen av farmakologisk och psykologisk behandling är mer effektiv än endast farmakologisk behandling. Oberoende av variationer i sjukdomsbilden och svårighetsgrad av psykiatriska tillstånd och vårdens riktlinjer rapporterar patienter en trefaldig preferens för psykologisk behandling över farmakologisk behandling, enligt Coventry et al. (2014). Det finns forskningsbevis för betydligt bättre behandlingsresultat bland patienter som erhåller sin föredragna psykiatriska behandling, och med tanke på att det finns en tydlig trend för minskad användning av psykoterapi, behövs det mer komplexa och bättre individanpassande behandlingsstrategier (McHugh et al., 2013).

Stöd från laboratoriestudier: kemiska, fysiologiska, radiologiska och anatomiska fynd

Jonescu et al. (2013a) redogör i sin systematiska litteraturoversikt för resultatet från 24 studier i syfte att sammanfatta neurobiologiska kunskaper om "anxious depression" på klinisk och subklinisk nivå. Översikten omfattade studier av olika karaktär: fyra studier med funktionell hjärnabbildning, två studier med strukturell hjärnabbildning, tre neuropsykiatriska och sensoriska studier, två EEG-studier, tre studier med fokus på det endokrina systemet och tio genetiska studier.

Funktionell hjärnabbildning

I två studier av funktionell hjärnabbildning studerades en population på 65 > år och dessa studier har därför inte inkluderats i analysen. Två andra studier av funktionell hjärnabbildning studerade hjärnaktiviteten hos patienter med komorbida tillstånd av ångest och depression på kliniska nivåer, men utfördes på olika populationer och redogjorde för uppgifter som inte var jämförbara (Jonescu et al., 2013a).

Etkin och Schatzberg (2011) använde funktionell MR för att studera specifik hjärnaktivitet under utförandet av uppgifter som involverade emotionsreglering. Studien inkluderade 32 friska försökspersoner, 18 patienter med diagnosen GAD, 14 patienter med diagnosen egentlig depression, och 25 patienter med komorbida tillstånd av GAD och egentlig depression. Författarna använde beteendemätning och mätning av neurala aktiviteter för att jämföra skillnader som uppstod under konfliktreglering, ett test av implicit reglering av emotionell bearbetning. Beteendedata indikerade att patienterna med GAD och komorbida tillstånd av GAD och depression misslyckades med att implicit reglera emotionell konflikt. Däremot observerades ett underskott av aktivering i anterior cingulate cortex (främre gördelvindlingen) och amygdala (område som sedan innan är känt för sin inblandning i regleringen av emotionell konflikt), samt bristande förbindelser mellan dem i samtliga patientgrupper. Patienterna med endast depression kompenserade dock för detta underskott

genom att även aktivera vänster och höger främre laterala prefrontala cortex. Denna specifika aktivitet korrelerade med beteenden som kännetecknades av framgångsrik implicit emotionsreglering, vilket kunde tyda på en specifik beteendefenotyp. Dessa data bekräftar förekomsten av en vanlig abnormalitet i ventrala gördelvindlingen och amygdala hos patienter med ångest och depression, vilket kan innebära en delad genetisk etiologi. Kompensatoriskt engagemang av områden i prefrontala cortex vid depression illustrerar hur psykopatologins komplexa natur uppstår genom interaktionen mellan underskott och kompensation på implicit nivå.

En fMRI-studie av Waugh et al. (2012) jämförde hjärnaktiviteten hos individer med aktuell depressiv episod ($N=14$), individer med socialt ångestsyndrom ($N=16$), friska kontroller ($N=17$) och individer med både depression och socialt ångestsyndrom ($N=17$). Samtliga deltagare var kvinnor, och deltagande i studien krävde inte att man stod från sin eventuella medicinering. Deltagarna genomförde en socialt utvärderande hotande uppgift där de ombads att förbereda ett tal, samtidigt som hjärnaktiviteten registrerades under olika steg av processen (Waugh et al., 2012). I enlighet med tidigare forskning skulle deltagarna med socialt ångestsyndrom uppvisa tidig aktivering i hjärnområden som ansvarar för monitorering av eventuella faror, medan deltagarna som led av kronisk depression skulle uppvisa aktivering av dessa regioner under och efter slutförandet av uppgiften, vilket skulle avspegla engagemang i åltande. Aktivering i dessa områden under hela uppgiftens gång skulle, enligt författarna, tyda på komorbiditetens additiva roll (påverkas inte av manipulering av oberoende variabler) till från en interaktiv roll (effekten ändras i samband med ändringar av oberoende variabler). Studien fann att deltagarna med både ångest och depression visade hjärnaktivering liknande deltagarna med depression, men inte för deltagarna med ångest. Dessutom framkom att det under det senare stadiet av uppgiften, där den inte längre kunde kopplas till stressaktivering, var aktivitet i den mediala frontala cortex hos personer med depression och komorbida tillstånd inte enbart hög, men reaktiverat, vilket kunde peka på involvering i ruminering.

Strukturell hjärnabbildning

En strukturell MR-studie av van Tol MJ et al. (2011) jämförde eventuella strukturella skillnader hos patienter som upplevde en aktuell episod (varaktighet på minst 6 månader) av egentlig depression ($N=68$), ångest som var definierad som panikstörning (PD), socialt ångestsyndrom eller GAD ($N=66$), komorbid depression och ångest ($N=88$) och friska kontroller ($N=65$). Deltagande i studien krävde inte att deltagarna avstod från sin eventuella medicinering. Enligt tidigare forskning är rostral gördelvindlingen involverad i

ångestreduktion, och studien fann i linje med tidigare forskningsresultat att alla patientgrupper hade mindre volym av grå substans i området än friska kontroller, oberoende av sjukdomens svårighetsgrad. Detta antyder, enligt författarna, en gemensam mekanism för nedsatt emotionell bearbetning och reglering mellan ångest och depression. Inga skillnader hittades mellan grupper med komorbida tillstånd av ångest och depression och andra diagnostiska undergrupper (van Tol MJ et al., 2011).

I en annan strukturell undersökning jämfördes 96 patienter med diagnosen egentlig depression med 49 individer med depression och ångestsymtom samt 183 friska kontroller. Båda patientgrupper hade lägre volym av grå massa i den övre parietalloben än friska kontroller. Dessutom hade patienter med depression och ångestsymtom ökad volym av grå massa i superiora och anteriora temporala gyri i höger hemisfär jämfört med gruppen som endast hade depression. Inga skillnader hittades i dessa regioner jämfört med friska kontroller. Dessa resultat tyder på en möjlig diagnosspecifik förändring i volymen av grå massa, som kunde förklaras av valence-arousal model (Heller, 1995) och/eller the approach-withdrawal model of emotion (Davidson, 1992) som förespråkar en hyperaktiv höger hemisfär hos patienter med både ångest och depression (Inkster et al., 2011). Ytterligare forskning krävs för att avgöra vilka strukturella neurologiska biomarkörer som kan användas för att differentiera undertyper av depression.

Studier där EGG (elektroencefalografi) används kunde bekräfta eller förkasta hypotesen om asymmetrier i hemisfärerna hos personer med komorbida tillstånd av ångest och depression på klinisk nivå. De två studier som presenterades i översikten av Ionescu et al. (2013a) var, i min åsikt, utförda med sådana metodologiska brister att jag valde att inte inkludera dessa i min analys.

Price et al. (2017) studerade specifika neurologiska aktiviteter i viloläge hos patienter med olika undertyper av depression. Unikt för metoden som användes i denna studie var att författarna studerade naturliga skillnader i hjärnaktivitet som sedan kunde grupperas beroende på vilka typiska mönster som observerades; De flesta studier utgår vanligtvis från grupper som uppstår utifrån diagnostisering. 80 patienter med måttlig till svår depression utan farmakologisk behandling deltog i studien och två grupper av specifika mönster av hjärnaktivitet kunde identifieras (Tabell 3).

Tabell 3*Datadrivna undergrupper av depression härledda från rFM i viloläge*

	Subgroup A <i>n=57</i>	Subgroup B <i>n=23</i>	Statistic testing group differences	Statistical significance (p)	Effect size (95% CI)
≥ 1 Comorbid anxiety disorder	17.5% (<i>n=10/57</i>) <i>n=3</i> GAD <i>n=1</i> PTSD <i>n=1</i> Specific phobia <i>n=7</i> Social phobia	42.9% (<i>n=9/21</i>) <i>n=2</i> GAD <i>n=1</i> Specific phobia <i>n=7</i> Social phobia <i>n=1</i> Panic disorder <i>n=2</i> Anxiety NOS	$\chi^2=3.89$.021	OR=3.53 (1.17–1.60)
Severe MDD	19.3% (<i>n=11/57</i>)	38.1% (<i>n=8/21</i>)	$\chi^2=2.94$.086	OR=2.57 (.86–7.73)
Highly recurrent MDD (≥ 3 episodes)	31.8% (<i>n=14/44</i>)	63.2% (<i>n=12/19</i>)	$\chi^2=5.38$.020	OR=3.67 (1.19–11.34)
Sex (% female)	64.9% (<i>n= 37/57</i>)	87.0% (<i>n=20/23</i>)	$\chi^2=3.89$.049	OR=3.60 (1.18–11.00)
Mean age (SD)	35.3 (11.1)	37.3 (11.6)	$t_{78}= .72$.473	<i>d</i> =.18 (–.31 till .66)

Not. GAD, generalized anxiety disorder; MDD, major depressive disorder; NOS, not otherwise specified; PTSD, posttraumatic stress disorder, Some individuals (*n=2* Subgroup A; *n=3* Subgroup B) met criteria for more than one comorbid anxiety diagnosis. Decreased total N's in denominators are due to loss of diagnostic data due to database error (two participants) and insufficient information to confidently determine number of previous episodes and/or duration of current episode (15 participants). Bold = $p < 0.05$; italics = $p < 0.10$. Anpassad från “Data-driven subgroups in depression derived from directed functional connectivity paths at rest” av R. B. Price, G. J. Siegle, K. Gates, T. E. Kraynak, M. E. Thase, 2017, *Neuropsychopharmacology*, 42(13), 2623–2632 (<https://doi.org/10.1038/npp.2017.97>). Copyright 2017 American College of Neuropsychopharmacology. Använd med tillåtelse.

Trots att en tydlig prevalens av patienter med ångest och depression samt med komorbida ångestsyndrom kan observeras i grupp B, framkommer det från den datagenererade fördelningen att grupperna är mycket heterogena och inte har någon tydlig koppling till psykiatriska diagnoser eller svårighetsgrad av depression. Mönster av "fear-driven cognitive processing" identifierades i gruppen av patienter med blandtillstånd av ångest och depression på både kliniska och subkliniska nivåer, och författarna drar slutsatsen att detta bör adresseras i behandling. Det behövs dock mer forskning för att kunna förklara befintlig diagnostisk överlappning (Price et al., 2017).

Studier med neuropsykiatrisk och sensorisk testning

Ionescu et al. (2013) redogör i översikten för resultat från studier som registrerade aktiveringen av en specifik hemisfär under genomförandet av olika uppgifter. Studierna fann ett underskott av aktivering i höger frontallob hos personer med komorbid ångest och depression på klinisk nivå. Detta underaktivering i höger frontallob stämmer överens med hypotesen om att aversion är associerat med dysfunktion i höger frontallob eller "frontal asymmetri" (Nelson et al., 2012; Bruder et al., 1999; Taylor-Clift et al., 2011).

Ionescu et al. (2013a) redovisar i översikten för the emotion-modulated startle (EMS) som används för att mäta reaktiviteten av svaret på emotionella stimuli, såsom känslomässigt laddade bilder. När ett skrämmande ljud presenteras efter emotionella stimuli blinkar individen mer, för att sedan blinka mindre vid exponering för trevliga bilder. Kliniskt ångesttillstånd förknippas vanligtvis med överdriven emotionell reaktivitet (Grillon et al., 1994; Morgan et al., 1996), medan försökspersoner med depression uppvisar avtrubbade reaktioner (Dichter & Tomarken 2004; Dichter & Tomarken 2008). För att undersöka responsen hos individer med komorbid ångest och depression jämförde en studie EMS-svar hos personer med enbart ångest ($N=33$), komorbid ångest och depression på klinisk nivå ($N=24$) och friska kontroller ($N=96$) (Taylor-Clift et al., 2011). Individer med komorbid ångest och depression hade avtrubbade EMS, vilket tyder på att responsen i komorbida tillstånd är förknippat med ett mönster av emotionell respons som man förväntas se hos deprimerade personer snarare än hos de som lider av ångest. I denna studie var skräckljudet mildt och det antyder att deprimerade patienter, oavsett ångeststatus, uppvisar förhöjd reaktivitet endast till mer potenta stimuli, såsom som hot om chock (Ionescu et al., 2013a).

Genetiska studier

I en stor, longitudinell tvillingfamiljsstudie studerades specifika genetiska avvikelser som är relevanta för uppkomsten av ångest och depression (Boomsma et al., 2000). En överlappning hittades i generna som överför känslighet för ångest, neuroticism, somatisk

ångest och depression. Genetiska faktorer stod för cirka 50% av variansen i ångest, neuroticism, somatisk ångest och depression, medan genetiskt inflytande stod för större delen av kovariansen mellan dessa egenskaper. Detta är en stark indikation på att de genetiska faktorerna som ligger till grund ångest och depression i stort sett är detsamma.

Cui et al. (2017) redogör i sin studie för biomolekylära bevis för överlappande patogener mellan egentlig depression och GAD. Studien utfördes på 40 personer med diagnosen egentlig depression enligt HAM-D, 40 patienter med diagnosen GAD enligt Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) och 40 friska kontroller. Patienterna använde inte någon farmakologisk behandling innan och hade inte några komorbida diagnoser. Analys av RNA uppvisade att det finns både skillnader och likheter i RNA hos patienter med depression och patienter med ångest, vilket kan tyda på att ångesttillstånd har tendens att utvecklas till depression. Enligt författarna, ligger resultat i linje med tidigare forskning som uppvisar att ångestsymtom kan variera över tiden och övergå till komorbida tillstånd med depression eller depressiva tillstånd. Författarna drar slutsatsen att depression med ångestsymtom är en giltig diagnostisk undertyp av egentlig depression (Cui et al., 2017).

Störningar i det endokrina systemet

Ionescu et al. (2013a) redogör för en studie av Leonard och Myint (2009) som undersökte påverkan av störningar i det endokrina systemet, där kronisk stress och hypersekretion av kortisol kan initiera en kaskad av förändringar som involverar det serotonerga systemet, vilket kan vara inblandat i patofysiologin av ångest och depression. Störningar i det endokrina systemet förknippas med egentlig depression med ångestsymtom, men fler studier behövs för att fastställa orsakssambandet (Gaspersz et al., 2018).

Övriga resultat som presenteras i Ionescu et al. (2013a) består av enstaka icke-replikerade studier som utförts på ett alltför litet antal deltagare, och dessa resultat har därför inte inkluderats i denna översikt.

Avgränsning från andra störningar

De studerade populationerna uppvisar en hög överlappning med varandra och andra störningar som det beskrivits tidigare. Det faktum att populationen med depression är mycket heterogen är ett hinder för att kunna skapa en tydlig avgränsning mellan de studerade diagnostiska kategorierna.

Epidemiologiskt samband mellan ångest och depression: Stöd från familjestudier, longitudinella och andra studier av epidemiologisk explorativ karaktär

Gaspersz et al., (2018) redogör i sin litteraturöversikt att 50-78% av patienterna med diagnosen egentlig depression har kliniskt relevanta ångestsymtom. Goldberg et al. (2014)

utförde en tioårig prospektiv longitudinell gemenskaps- och familjstudie med DSM-IV och Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) för att undersöka uppkomsten av depression med ångestsymtom och associerade riskfaktorer på ett representativt urval av 3021 ungdomar och unga vuxna (14-24 år vid studiens start) i Tyskland. Föräldrarnas psykopatologi och deltagarnas personliga egenskaper användes i analysen. Författarna hävdar att komorbida tillstånd av depression och GAD samt depression med hög grad av ångestsymtom (såsom GAD-symtom under en månad istället för sex månader som krävs för diagnosen) resulterar i svårare grad av depression och fler depressiva episoder. Depression med ångest, oberoende av ångestens varaktighet, är därför enligt Goldberg et al. (2014) den svåraste formen av depression. I motsats till detta tenderar komorbida tillstånd av depression med panik- eller fobiska syndrom resultera i medelsvår depression.

Författarna fann en association mellan föräldrarnas patologi och uppkomsten av komorbiditet samt svårighetsgraden av störningar hos deras barn. Barn med föräldrar som haft ett större antal diagnoser samt komorbida tillstånd av GAD och depression och/eller mani hade högre risk att utveckla komorbida diagnoser av GAD och depression eller depression med höga grad av ångestsymtom. Undvikandebeteende är mer framträdande vid komorbida tillstånd av depression och GAD eller depression med andra ångestsyndrom i jämförelse med endast depression. Studien uppvisar en tendens till ökning av undvikandebeteende samt minskande öppenhet till nya erfarenheter i samband med ångestens varaktighet. Personer med depression och ångestsymtom är mindre benägna att söka nya upplevelser/erfarenheter (novelty seeking) än personer med endast depression (Goldberg et al., 2014).

Goldberg (2014) refererar i sin artikel till tidigare familjestudier som fann att en familjehistoria med klinisk relevant ångest påverkade utvecklingen av specifika diagnoser hos barnen. Beesdo-Baum et al. (2010b) jämförde mönster av komorbiditet hos föräldrar till fyra typer av probander: de med GAD, endast depression, endast ångest och depression med någon typ av ångestsyndrom. Individerna med GAD fick ha andra diagnoser, men exkluderades från de andra grupperna. Studien påvisar vikten av att undersöka andra ångeststörningar, framförallt paniksyndrom och fobier, eftersom dessa på lång sikt var associerade med depressiva tillstånd lika mycket som med GAD. Dessa tillstånd bör därför räknas som ärftliga tillstånd som kan leda till depression med eller utan ångest hos barn till drabbade föräldrar.

Vidare beskriver Goldberg et al. (2014) resultaten från en familjestudie som visade att personer med komorbid ångest och depression var mer benägna att utveckla alkoholmissbruk och att de kännetecknades av en orolig (ängslig) eller dramatisk personlighet, till skillnaden

från personer med endast depression eller kontroller, och att de också löpte högre risk för att diagnostiseras med alkoholmissbruk (Reich, 1993).

Kessler et al. (2015) utförde en stor tvärsnittsstudie där de undersökte epidemiologiska samband mellan ångest och depression som varade under 12 månader respektive var livslångt. 74 045 vuxna från 24 länder deltog i studien. Resultaten visade att 45,7% av respondenterna som hade diagnosen egentlig depression under hela sin livstid även hade en eller flera livstidslånga ångeststörningar. En något högre andel av respondenterna med 12-månaders egentlig depression upplevde livslång ångest (51,7%) och endast en något lägre andel respondenter med 12-månaders egentlig depression hade 12-månaders ångestsyndrom (41,6%). Två tredjedelar (68%) av deltagarna med en livstid av komorbida ångestsyndrom och egentlig depression rapporterade en tidigare debutålder för deras första ångestsyndrom än deras egentlig depression, medan 13,5% rapporterade en tidigare debut för egentlig depression och de återstående 18,5% rapporterade samma debutålder för båda störningarna. Kvinnor och tidigare gifta individer hade genomgående förhöjda livstids- och 12-månaders egentlig depression samt komorbida ångestsyndrom. En större andel av deltagarna med 12-månaders depression med ångest rapporterade mer allvarliga funktionsnedsättningar (64,4% kontra 46,0%) och självmordstankar (19,5% kontra 8,9%) till skillnad från personer med depression utan ångest i sjukdomsbilden. Betydligt fler deltagare med 12-månaders depression med än utan ångest fick behandling för sin depression under 12 månader före intervjun, men denna skillnad var mer uttalad i höginkomstländer (68,8% kontra 45,4%) än i länder med låg-/medelinkomst (30,3 mot 20,6%) (Kessler et al., 2015).

Författarna drar slutsatsen att mönster och associationer av komorbida tillstånd av ångestsyndrom och egentlig depression (definition enligt DSM-IV) är likartade i alla länder. Andelen respondenter med tidigare debut av ångeststörningar än komorbida tillstånd av ångeststörningar och egentlig depression (69,6%–74,7%) är särskilt anmärkningsvärd. Det faktum att dessa proportioner inte är högre bland respondenterna med 12-månaders komorbiditet innebär dock att tidigare debut av livstidslånga ångeststörningar och egentlig depression inte är relaterad till varaktigheten av depressiva episoder hos personer med egentlig depression med ångest. Författarna betonar att detta resultat väcker komplexa frågor om den relativa betydelsen av temporärt primära ångestsyndrom som riskmarkörer kontra kausala riskfaktorer för efterföljande debut av egentlig depression och uthållighet, inklusive möjligheten att ångestsyndrom främst kan vara riskmarkörer för debut av depression och kausala riskfaktorer för dess varaktighet (Kessler et al., 2015).

En annan stor longitudinell studie av Hetteima et al. (2015) undersökte prevalens, kliniska egenskaper, utvecklingskurs, potentiella riskfaktorer och potentiella validerande faktorer av komorbid ångest och depression på subklinisk nivå. Data från mono- och dizygotiska tvillingar analyserades för att fastställa samband mellan uppkomsten av sjukdom, familjär aggregering och ärftlighet. En longitudinell analys utfördes i syfte att undersöka förändringar i sjukdomsutvecklingen över tid. 8952 individer deltog vid det första undersökningstillfället medan 7605 deltog vid det andra undersökningstillfället. Författarna kunde identifiera att cirka 10% av deltagarna uppnådde de diagnostiska kriterierna för blandtillstånd av ångest och depression, och att de hade haft en relativt förhöjd symtomatologi under det gångna året, vilket innebar att diagnostiseringen ansågs vara tillförlitlig. Resultatet av studien påvisade att symtombilden av blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå skiljer sig åt från symtombilden på klinisk nivå på ett kvantitativt snarare än kvalitativt sätt, vilket, enligt författarna, tyder på att blandtillstånd av ångest och depression bättre representeras som ett dimensionellt kontinuum. Författarna refererar till studien av Goldberg (2014) som hävdar att blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå borde anses som en subklinisk form av egentlig depression, snarare än en separat klinisk störning. De vanligaste symtomen i denna kategori var dysforiskt (deprimerat/anhedoniskt/oroligt) humör, spänning, rastlöshet, irritabilitet och sömnlöshet. Gällande stabilitet över tid fann författarna att cirka 45% av deltagarna som uppfyllde kriterierna för blandtillstånd av ångest och depression på en subklinisk nivå var symtomfria vid det andra undersökningstillfället (efter 1,5 år), cirka 25 % hade ett oförändrat tillstånd och 30% hade utvecklat mer allvarliga kliniska symtom. Däremot hade cirka 9% av deltagarna som var symtomfria vid det första undersökningstillfället utvecklat komorbid ångest och depression på subklinisk nivå efter ett och halv år. Gruppen med subklinisk komorbid ångest och depression uppvisade kliniskt signifikanta associationer med ogynnsam barndom, problematiskt föräldraskap, livstidstrauman, påfrestande livshändelser, hög neuroticism, komorbida substansberoenden och familjär aggregering, där ärftlighet kunde stå för 36% av uppkomsten av komorbida problem hos både män och kvinnor. Författarna noterade att deltagarna som tillhörde gruppen med blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå högst sannolikt skulle uppfylla kriterierna för kliniskt signifikant lidande och funktionsnedsättning. Enligt Goldberg (2014) kännetecknas diagnostiska kategorier såsom egentlig depression, GAD samt blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå av instabilitet över tid, där frekvensen av instabilitet i kategorin av blandtillstånd under tröskelnivån för diagnos är betydligt högre (Tabell 4).

Tabell 4

Stabilitet över tid av blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå i jämförelse med komorbida tillstånd av generaliserat ångestsyndrom och depression samt separata tillstånd av generaliserat ångestsyndrom och depression

	<i>n</i>	Fully recovered (%)	Same diagnosis (%)	Other DSM-3R Dx (%)
Comorbid GAD + MDD	306	28.1	26.1	45.7
MDD	496	47.4	16.3	33.3
GAD (6/12)	294	44.9	18.6	36.4
MADD	85	49.4	1.2	49.4

Not. GAD: generalized anxiety disorder. MDD: major depressive disorder. MADD: mixed anxiety–depressive disorder. Dx: disorder. Anpassad från “Anxious forms of depression” av D. P. Goldberg, 2014, *Depression & Anxiety* (1091-4269), 31(4), 344–351 (<https://doi.org/10.1002/da.22206>). Copyright 2013 Wiley Periodicals, Inc. Använd med tillåtelse.

Möller et al. (2016) redogör i sin översikt för resultatet av en longitudinell, naturalistisk studie av ångeststörningar i primärvården rapporterad av Weisberg et al. (2005). I studien undersöktes deltagare som uppvisade påtagliga ångestsymtom även för lämpligheten av användning av diagnostiska kriterier för depression och ångest på subklinisk nivå. Studien visade att endast 4 av 1634 deltagare (0,2%) uppfyllde forskningskriterierna för blandat ångest- och depressionstillstånd i DSM-IV, med en justering för sannolikheten för remission ett år efter diagnos på 80%. Genom användning av data från 1183 patienter med olika ångeststörningar och depressiva störningar från WHO:s Collaborative Study on psychological problems in general healthcare identifierade Barkow et al. (2004) 85 fall av subklinisk ångest och depression enligt ICD-10-kriterierna, där man fann att endast en av dem efter ett år fortfarande uppfyllde de diagnostiska kriterierna för störningen.

Klinisk beskrivning av populationen: klinisk klarhet kontra klinisk förvirring

Patienter med egentlig depression med höga grad av ångestsymtom i sjukdomsbilden kännetecknas, enligt vissa forskningsresultat, av några specifika demografiska och kliniska egenskaper. Choi et al. (2020) refererar i sin översikt till forskningsresultat av en studie som

utfördes av Fava et al. (2006), där författarna fann att patienter med egentlig depression med ångestsymtom var signifikant vanligare bland kvinnor (47,7%) jämfört med män (40,7%); inom primärvården (49,3%) jämfört med dem som var i kontakt med specialvård (42,2%); bland arbetslösa (54,8%), jämfört med sysselsatta (38,3%); bland individer med lägre utbildning (genomsnittligt antal år i skolan 12,7 jämfört med 14); bland gifta, frånskilda individer eller änkor (47,3% till 49,3%) jämfört med dem som aldrig gifte sig (37,1%). Fava et al. (2006) fann även att patienter med depression med ångestsymtom var mer benägna att uppnå den diagnostiska tröskeln för GAD och somatoform störning. Vidare beskriver Choi et al. (2020) resultaten från studier som utfördes av Hovens et al. (2010) och de Graaf et al. (2002), som även de fann att patienter med depression och hög grad av ångest oftare var lågutbildade, inte hade en anställning, och hade föräldrar med egen psykiatrisk historia samt barndomstrauma. Komorbida tillstånd av depression och ångeststörningar, enligt studier som presenteras i översikten av Choi et al. (2020), har i tvärsnittsundersökningar och prospektiva studier genomgående visat sig ha en tidigare debut jämfört med egentlig depression utan ångestsymtom (Kessler et al., 2011; Klein et al., 2013).

Ionescu et al. (2013) redogör i sin översikt för resultat av en uppföljande familjestudie som fann att individer med depression med flera ångestsymtom är mer benägna att uppvisa somatiska symtom (såsom gastrointestinala symtom), men också depersonalisering och derealisering (Clayton et al., 1991). Tidigare epidemiologiska studier som granskades av Choi et al. (2020) visade även att depression med hög grad av ångestsymtom tenderade att vara svårare och mer ihållande jämfört med depression utan ångest (Fichter et al., 2010; Roy-Byrne et al., 2000; McLaughlin et al., 2006), samt att patienter med depression och flera ångestsymtom hade mer frekventa episoder av svår depression, en högre risk för självmordstankar och tidigare självmordsförsök än individer med depression utan ångest (Fava et al., 2004; Fava et al., 2006). Kessler et al. (2015) fann att en större andel av deltagarna med depression och ångestsymtom under de senaste 12-månader rapporterade svåra funktionsnedsättningar och självmordstankar. Choi et al. (2020) refererar i sin översikt till resultatet av flera studier som också fann en signifikant ökad risk för självmordstankar hos patienter med depression med hög grad av ångest (Baek et al., 2015; McIntyre et al., 2016). Som det redogörs i översikten av Choi et al. (2020) verkar patienter med depression med ångestsymtom vara mer benägna att söka mentalvårdstjänster jämfört med patienter som lider av depression utan ångestsymtom eller individer med endast ångeststörningar, medan de generellt svarar sämre på behandling (McLaughlin et al., 2006; Kessler et al., 2015). Dock är det av värde att upprepa att resultatet av behandlingsstudier är blandade. Vissa studier fann att

individer med depression och ångestsymtom hade signifikant lägre respons på behandlingen jämfört med individer utan ångestsymtom (Jakubowski & Bloch, 2014; Saveanu et al., 2015), medan andra randomiserade studier (Braund et al., 2019; Salloum et al., 2019) inte bekräftar dessa olikheter i svaret på behandling beroende på förekomsten av ångest i symtombilden.

Ändringar i diagnostiska manualer samt olika bedömningsinstrument som används klinisk praktik och inom forskning kan resultera i inkorrekta beskrivningar av den kliniska population som lider av depression med ångestsymtom. Exempelvis redogör Ziebold et al. (2019) i sin artikel "Diagnostic consequences of a new category of anxious depression and a reduced duration requirement for anxiety symptoms in the ICD-11 PHC" att förändringar i ICD-11 i jämförelse med den tidigare version gällande egentlig depression med ångestsymtom i sjukdomsbilden resulterar i en tidig identifiering och hantering av betydande ångest i sjukdomsbilden vid depression. I studien analyserades data från 2279 patienter från primärvården och 125 vårdnadsgivare deltog i studien. Resultatet visade att 89,7% av patienterna ($n=975$) som fick diagnosen depression med ångestsymtom baserat på ICD-11 PHC skulle ha fått diagnosen depressiv episod (26,5%, $n=258$, mild depressiv episod; 52,5%, $n=512$, måttlig episod; 21,0%, $n=205$, svår depressiv episod) om ICD-10 skulle användas vid bedömningen istället. Enligt algoritmer baserade på ICD-10 skulle 4,1% av deltagarna ($n=44$) med diagnosen egentlig depression med ångestsymtom fått diagnosen blandad ångest och depression på subklinisk nivå, och 5,0% skulle ha fått en diagnosen GAD ($n=54$). Fem patienter med depression med ångestsymtom (0,5%) klassificerades som utan diagnos enligt ICD-10. När ICD-11 PHC-diagnostiska algoritmer användes, föll andelen av deltagaren med depression utan ångestsymtom från 50,8% ($n=1156$) till 6,8% ($n=156$) och depression med ångestsymtom blev den vanligaste diagnosen (47,7%, $n=1088$). Dessutom hade 5% ($n=113$) av deltagarna ingen diagnos enligt ICD-10-algoritmerna, men med ICD-11 diagnostiserades de med ångeststörningar. För individer som diagnostiserats med depressiv episod med ICD-10 diagnostiserades de flesta (84,3%, $n=975$) med depression med ångest under ICD-11 PHC. Författarna påpekar att tidigare diagnostiska riktlinjer ansåg ångest som ett diagnostiskt irrelevant epifenomen när det uppstod i samband med depression, trots att ångestsymtom har visat sig vara betydelsefullt för klinisk hantering (Ziebold et al., 2019). Resultatet av studien visar dock att det finns svårigheter med identifiering av distinkta egenskaper som kännetecknar den kliniska populationen.

Goldberg et al. (2017b) redogör i sin artikel för resultat av en omfattande internationell studie (Brasilien, Kina, Mexiko, Pakistan och Spanien) som studerade diagnostisering av depression med ångestsymtom i sjukdomsbilden inom primärvården.

Författarna redogör för att diagnossättningen inom primärvården är tillfredställande och pålitlig, trots att det rapporterades en relativt låg grad (43,4%) av "exakt diagnos" över de fem länderna. Vidare hävdar författarna att när det gäller kliniska implikationer är exakta skillnader mellan olika humörs- och ångestdiagnoser troligen mindre viktiga än att identifiera att det föreligger en störning. När det är klart kan humör och ångest ses mest lämpligt som relaterade symtomdimensioner (Goldberg et al., 2017b). I artikeln "Screening for anxiety, depression, and anxious depression in primary care: A field study for ICD-11 PHC" redogör Goldberg et al. (2017a) att istället för att använda komplexa diagnostiska algoritmer som de som används inom specialiserad psykisk vård, kan yrkessamma inom primärvården använda skriningskalor bestående av fem frågor gällande depressiva symtom och fem frågor gällande ångestsymtom (omarbetad version av Clinical Interview Schedule). Dessa skalor ger möjlighet att på ett tillförlitligt sätt ställa diagnosen depression med ångestsymtom kontra blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå.

Som kritik mot detta redogör Zimmerman et al. (2019) för att definitionen av depression med ångestsymtom skiljer sig åt. Detta beror på att diagnostiska instrument som används kliniskt samt i vetenskapliga undersökningar kan kategorisera patienter så att dessa antingen överlappar eller skiljer sig åt, vilket leder till förvirring eftersom hög heterogenitet i de studerade populationerna blir oundvikligt, och resultatet av studierna är svåra eller inte alls möjliga att sammanfatta på ett tillförlitligt sätt. Exempelvis fann Rosellini och kollegor (Rosellini, 2018) att patienter med egentlig depression som uppfyllde kriterierna för specificering med ångest i sjukdomsbilden hade en signifikant högre risk för att bli diagnostiserade med GAD jämfört med patienter som inte uppfyllde ångestspecificeringen i DSM-5. Vidare hävdar Zimmerman och Chelminski (2003) att kliniker oftast använder diagnostiska instrument som inte kan identifiera ångest hos deprimerade patienter på ett tillförlitligt sätt, vilket resulterar i att kliniker inte känner igen ångeststörningar hos deprimerade patienter, och använder inte rutinmässigt skalorna såsom HAM-D och HAM-A i klinisk praxis (Gilbody et al., 2002; Zimmerman & McGlinchey, 2008). Ändå påverkar bedömningen av förekomsten av ångest, utifrån klinikers ostrukturerade bedömningar snarare än standardiserade skalor, ofta klinikers val av läkemedelsbehandling (Zimmerman et al., 2004). Gällande sammanställningen av forskningsresultat visar det sig, enligt Zimmerman et al. (2019) att de befintliga skalorna för att bedöma ångest är måttlig associerade. I studien som utfördes på 313 patienter med huvuddiagnosen depressiv sjukdom utvärderades huruvida diagnosen egentlig depression med specificering av ångest sammanfaller med andra befintliga sätt att definiera depression med ångestsymtom i sjukdomsbilden. Sju olika sätt att bedöma

depression med ångest utvärderades genom semistrukturerade diagnostiska intervjuer. Medelvärde för uppfyllda definitioner av depression med ångest var 4,7 (SD=2,1). Endast 4,2% (n=14) av de 331 patienterna uppfyllde inte någon definition av depression med ångest och 28,1% (n=93) uppfyllde samtliga sju definitioner. Graden av överensstämmelse mellan definitionerna var signifikant, men svag (median kappa=,28).

Wakefield (2012) beskriver några problem som kan uppstå vid försök att identifiera kliniska egenskaper hos populationen som lider av depression med ångestsymtom på grund av en stor risk för uppkomsten av falska positiva svar. För det första kan förvirring uppstå i samband med diagnostisering av egentlig depression eftersom ICD-11 bibehåller uteslutningskriterium för en diagnos av depressiv episod i samband med sorg så länge sorgprocessen överensstämmer med individens religiösa och kulturella sammanhang. Detta till skillnad från DSM-5, där samma uteslutning helt har tagits bort. För det andra är de flesta av kriterierna för att uppfylla diagnos av ångeststörning eller depression inte patognomoniska (specifika för just för dessa diagnoser) och kan känneteckna normala och adaptiva svar på påfrestningar. Detta kan resultera i att kliniskt samlad data blir förvirrande ur ett vetenskapligt perspektiv (Wakefield, 2012).

Enligt resultaten av översikten som utfördes av Möller et al. (2016) verkade de individer som uppnår kriterierna för blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå uppleva liknande nivåer av lidande och funktionsnedsättningar som patienter med depression och GAD (Das Munshi et al., 2008). De uppvisar även liknande sociala och yrkesmässiga svårigheter. Dock visade resultaten av studien att det fanns en betydande överlappning mellan deltagare med subklinisk samsjuklighet av ångest och depression, deltagare med depression och ångestsyndrom, och deltagare med ångest och symtom på depression i sjukdomsbilden (Das Munshi et al., 2008). Författarna tolkade sina resultat som att de utmanande föreställningen om att dessa tillstånd har olika fenomenologier. Möller et al. (2016) redogjorde i sin översikt för en stor undersökning utförd av Balestrieri et al. (2010) av mer än 21 000 patienter som av någon anledning kontaktade primärvården. I studien identifierades 1,8% av patienterna med blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå, av vilka mer än hälften inte hade någon tidigare ångest- eller depressionsdiagnos. På detta sätt uppvisar forskningsresultaten att samexistensen av subsyndromal ångest och depression inte kan anses som ett enstaka tillstånd av partiell remission av en tidigare syndromstörning. Enligt resultaten av denna studie uppvisade dock inte patienter med blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå någon skillnad avseende depression eller ångest i familjen jämfört med patienter utan psykiatrisk diagnos. Jämförelse av patienter

med blandtillstånd under klinisk nivå med patienter med minst en depression- eller ångestdiagnos visade att de förstnämnda hade en mindre prevalens av depression och ångest i familjen (Balestrieri et al., 2010).

Diskussion

Resultatdiskussion

Befintliga teoretiska modeller som vanligtvis används som förklaring av fenomenet

Individer med depression och ångest verkar ha en ökad aktivitet i höger hemisfär jämfört med vänster, vilket går i linje med approach-withdrawal model of emotion och modeller med fokus på arousal. Metoddesignen i ett antal av de hjärnbildningsstudier som granskades i denna översikt omöjliggör dock för oss att dra långtgående slutsatser om resultaten (Spielberg et al., 2008). De befintliga teoretiska förklaringarna av samexisterande ångest och depression tillåter fritolkningar. Vissa forskare tolkar teoretiska modeller samt data från hjärnbildningsstudier som bekräftelse på att ångest och depression tillhör två olika distinkta kategorier, där hypo- och hyperaktivering av olika hjärnregioner kan uppfattas som bevis (Goldberg et al., 2014), medan andra påpekar att resultaten kan tolkas som stöd för hypotesen att depression och ångest är två ytterligheter som sträcker sig över ett kontinuum (Möller et al., 2016). Dessutom bidrar inte dessa modeller till att förklara uppkomsten och samexistensen av ångest och depression och/eller depression med ångeststörning.

De granskade artiklarna inkluderar inte heller någon psykologisk teori som skulle förklara fenomenet och fungera som grund för psykologisk behandling av samexisterande ångest och depression, exempelvis i form av samexisterande symtom eller i form av ett fullt utvecklat syndrom.

Diagnostiskt övervägande: Kontroversiella sätt att handskas med samsjuklighet i ICD-11 och DSM- 5

Enligt de artiklar som studerats finns det en rad problem med de befintliga diagnostiska klassificeringssystemen. För det första delas humör- och ångeststörningar upp i flera undertyper med godtyckliga gränser, där inga tydliga uppdelningar existerar. Dessutom uppvisar nya nätverksstudier att de vanligare symtomen på depression inkluderar ångest (Fried et al., 2016) samt att depression och ångestsymtom ej bildar distinkta symtomkluster, men överlappar och tycks vara organiserade inom ett större psykopatologiskt nätverk (Cramer et al., 2010; Fried, 2015; Goekoop & Goekoop, 2014). Enligt vissa forskare ignoreras den godtyckliga åtskillnaden mellan ångest och depression i de forskningsbevis som pekar på att den vanligaste formen av humörstörning är blandad ångest och depression, vilket tidigare kallades ”neuros” (Tyrrer et al., 2016; Mulder et al., 2019).

För det andra återspeglar inte de befintliga diagnostiska systemen komplexiteten av dessa störningar. Medan svårighetsgraden av depression specificeras finns det inte motsvarande specificering av ångeststörningar. Användbarheten av ångestspecificering vid diagnostisering av depression i kliniskt sammanhang är inte självklar. Dessutom kan det uppstå rent praktiska komplikationer med att ställa rätt diagnos i samband med dessa nya kategoriseringar. Exempelvis finns det praktiska svårigheter med att skilja kliniskt ångestsyndrom från påtagliga ångestsymtom som endast uppfyller kriterierna för ångestspecificering vid depression (Zimmerman et al., 2019). Frånvarande av redogörelser från arbetsgruppen av DSM-5 som studerade fenomenet innan det inkluderades i diagnossystemet kan bidra till förvirring hos kliniker, och till viss del förklara varför kategorin inte är särskilt användbar i praktiken (Zimmerman et al., 2014).

Diagnostiska konsekvenser för urval av behandlingen samt behandlingens resultat

Kessler et al. (2015) fann i sin stora epidemiologiska studie att komorbida ångestsyndrom är relaterade till depressionens varaktighet, oavsett om ångesten föregår depressionen eller ej. Detta kan återspegla influenser av gemensamma bakomliggande orsaker som ligger till grund för livslånga komorbida tillstånd av depression och ångeststörningar, men det kan även tyda på att den bakomliggande orsaken till debut av depression hos patienter med ångeststörningar och processerna som förklarar inverkan av ångeststörningar på depressionens varaktighet skiljer sig åt. Kessler et al. (2015) betonar även anmärkningsvärda begränsningar inom den befintliga forskningen kring komorbida tillstånd av ångest och depression, som handlar om en snäv definition av komorbiditet, där forskning ofta fokuseras på nuvarande (men inte livstids-) komorbiditet, eller undersökningar som endast omfattar ett ångestsyndrom (vanligtvis GAD eller paniksyndrom).

Trots ett relativt stort antal studier som undersökt sambandet mellan depression och ångeststörningar finns det fortfarande oklarheter gällande deras underliggande patologiska mekanismer och ömsesidiga påverkan. Det är utifrån de granskade behandlingsstudierna fortfarande oklart utifrån om diagnosen depression med ångestspecificering hjälper kliniker att välja en rätt behandling.

Enligt Goldberg et al. (2014) finns det stora skillnader mellan depression med och utan ångest som kräver olika typer av behandling. Författarna antog att depression utan ångest skulle reagera selektivt på uppiggande mediciner ("alerting medication") och aktiverande psykoterapeutiska insatser, medan former av depression med ångest skulle svara bättre på lugnande antidepressiva medel. Resultaten av de behandlingsstudier som analyserats i denna översikt är högt kontroversiella. Vissa studier (Fava et al., 2000; Feiger et al., 2003) redogör

för att SSRI är lika effektivt mot behandling av depression med som utan ångestsymtom, medan andra (Papakostas et al., 2012) menar att depression med ångest kan betraktas som behandlingsresistent mot SSRI, så som escitalopram, citalopram och sertralin. En metaanalys av elva randomiserade behandlingstudier (Nelson, 2011) som studerade effekten av SRNI visade att färre patienter med depression med ångestsymtom uppnår full remission än de utan ångest, medan studien av Akkaya et al. (2006) inte fann någon skillnad i respons på behandlingen.

En metaanalys av tio dubbelblinda randomiserade studier med sammanlagt 2890 deltagare som jämförde effekten av bupropion (DNRD) med SSRI (escitalopram, fluoxetin, sertralin och paroxetin) för behandling av depression med hög grad av ångest visade att DNRD inte hade en bättre behandlingseffekt än SSRI (Papakostas et al., 2008). I en randomiserad behandlingsstudie med uppföljning av Sir et al. (2005) fann man inte heller någon skillnad i behandlingseffekt, medan Davidson et al. (2002) i sin metaanalys av fem dubbelblinda randomiserade studier fann att SNRI hade något bättre effekt på depression med ångest än SSRI.

Generellt påverkar farmakologisk behandling inte den underliggande patologin bakom depression med och utan samexisterande ångest. Resultaten från behandlingsstudier påvisar att patienter svarar bra på behandling med serotoninagonister (Arnou et al., 2015) och serotoninantagonister (Stein et al (2013). Behandlingsresultaten av läkemedel som påverkar monoaminsystemet, glutamatsystemet, opioidsystemet med flera uppvisar att bakomliggande etiologi för depression med eller utan ångest fortfarande är oklar, men det framgår tydligt att effekten av farmakologisk behandling som riktas mot glutamatsystemet ger snabbt svar, till skillnad från andra farmakologiska behandlingar som har fördröjd effekt.

Vidare redogör Choi et al. (2015) för två systematiska litteraturoversikter där man fann bevis för att tillägg av bensodiazepiner till SSRI-terapi kan resultera i snabb kontroll av baslinjeångest, liksom SSRI-inducerad ångest, och kan på detta sätt förbättra effekten av antidepressiv behandling (Dunlop & Davis, 2008; Benasi et al., 2018). Benasi et al. (2018) påpekar även att de flesta studier har allvarliga metodologiska brister, och betonar därför behovet och vikten av fler RCT:er av adekvat metodologisk kvalitet och uppföljning (Fava et al., 2017) som jämför bensodiazepiner, andra generationens antidepressiva och placebo vid behandling av depression med ångestsymtom.

Choi et al. (2020) redogör för resultaten av olika studier som fann att atypiska antipsykotiska läkemedel verkar fungera effektivt som tilläggsbehandling mot behandlingsresistent depression samt depression med ångest (Thase et al., 2012; Trivedi et al.,

2008; Nelson & Papakostas, 2009; Spielmans et al., 2016; Thase et al., 2019; Ionescu et al. 2016). Trots att det inte alltid beskrivs vad som menas med behandlingsresistent depression, framstår det tydligt att tillägg av lugnande läkemedel betydligt förbättrar behandlingsresultaten. Detta kan peka på att ångest är en viktig dimension av depression och att helheten därför bör behandlas som ett specifikt tillstånd. Det är inte klart hur man på ett säkert sätt kan skilja mellan ångestsymtom som är en del av depression och ångestsymtom som är biverkningar av läkemedel. Dessutom är det fortfarande oklart om samma biologiska/neurologiska processer ligger till grund för depression med ångestsymtom samt komorbida diagnoser av depression och ångeststörningar.

Det är anmärkningsvärt att det trots ett stort antal av studier som undersöker tillståndet behandlingsresistent depression (av de artiklar som valts ut) inte finns några studier om behandlingsresistent ångeststörningar och deras utveckling. Kessler et al. (2015) har demonstrerat att varaktigheten av ångest påverkar beteendet samt svårighetsgraden av ångeststörningar och depression. Det finns studier som skulle kunna betraktas som bevis för en kontinuumhypotes, där ångest inte endast temporärt föregår depression, men även kan betraktas som psykets försvarsmekanism mot ångesten. Exempelvis visade resultat från Starr och Davila (2012) att ångest verkar trigga depression och att symtom på ångest och depression inte uppstår oberoende av varandra. Resultaten från en pilotstudie av Hayward et al. (2000) visade att behandling av ångeststörningar förebygger vidare utveckling av depression. Med tanke på att neuroticism är starkt associerat med depression samt komorbida tillstånd av ångest och depression, kan en hypotes om att just individens specifika nivå av ångesttolerans ligga till grund för uppkomsten av depression. Utifrån denna hypotes kan svårighetsgraden av depression förklaras som att det är den graden av depression som behövs för att ”stänga av” individens outhärdliga ångest. Ångest skulle även kunna betraktas som en kronisk stressfaktor (Starr & Davila, 2012). Detta skulle förklara återkommande depressiva episoder som ett oundvikligt utfall av en förlorad kamp mot obehandlad ångest. Låga nivåer av ångesttolerans och brister i ångesthantering kan tänkas så småningom återkalla depressiva mekanismer som ett hinder för framtida ”oundvikliga” förluster. Det vill säga att när individen uppnår sin gräns för ångesttolerans, då hen inte längre orkar att vara rädd för vad som kan hända, kommer de depressiva symtomen successivt öka i antal, varaktighet och svårighetsgrad, beroende på individens personlighetsdrag, livserfarenhet, genetisk predisposition och annat som kännetecknar den enskilda individens ångest. Dock finns det för få studier för att fastställa kausala samband mellan ångest och depression samt den medierande effekten av neuroticism på sjukdomsutveckling.

Tyvär undersökte ingen av behandlingsstudierna hur symtom på ångest och depression förändras under behandlingens gång, till exempel om symtomen på depression och ångeststörningar minskar på samma sätt under behandlingens gång och vilka symtom det då är, om minskning av symtomen på ångeststörningar leder till minskning av symtomen på depression, eller om ångeststörningen förblir oföränderlig även när symtomen på depression minskar, samt om olika behandlingsmetoder skapar olika förändringsprocesser. Svaret på dessa frågor skulle någorlunda kunna förklara problematikens underliggande mekanism, varpå det skulle vara möjligt att utveckla mer anpassade behandlingar (Starr & Davila, 2012).

I linje med kontinuum-hypotesen är studien av Arnow et al. (2015) mycket intressant. Författarna fann inte någon modererande effekt av undertypen av depression på behandlingsresultatet, men de fann att förekomsten av blandtillstånd av två eller tre undertyper av depression var ganska vanlig. Förekomsten av blandtillstånd av depression med ångestsymtom och melankoliska symtom kunde observeras hos 5–14% av deltagarna enligt data från ISPO-T-D respektive STAR*D (Arnow et al., 2015). Komorbida tillstånd av ångest och melankoliska drag kan betraktas som motbevis för hypotesen av Goldberg et al. (2014) om att det finns två tydligt åtskilda depressionstyper: melankolisk depression och depression med ångest. Det kan även tyda på att den etiologin för depression med melankoliska drag inte skiljer sig från etiologin för depression med ångest, och att uppkomsten av melankoliska drag är svar på långvariga och höga nivåer av ångest. Det krävs dock fler studier som kan förklara samtidig närvaro av melankoliska drag, det vill säga påtagligt hämmande och agiterande symtom i sjukdomsbilden.

Gordon (2012) drar i sin litteraturöversikt slutsatsen att depression med ångestsymtom inte kan kvalificeras som en specifik undertyp av depression i sin nuvarande konceptualisering. Braund et al. (2019) fann i sin studie att definitioner av anxious depression korrelerar med några få kliniska egenskaper och inte kan predicera svaret på antidepressiva läkemedel. Enligt författarna kunde endast DASS-42 predicera svar på behandling även efter justering för kovariater och flera jämförelser. Författarna drar slutsatsen att ångestsymtom i kombination med depression bättre karakteriseras dimensionellt.

Med tanke på resultatet från studien av Fried et al. (2016) som visar att det finns allvarliga brister i nuvarande diagnostiska systemen gällande ångest och depression, samt att de befintliga diagnostiska skalorna inte fångar upp viktiga ångestsymtom, behövs det vidare forskning för att klargöra sambandet mellan dessa fenomen. En av frågor som kräver vidare forskning handlar därför om förståelse för om det verkligen finns depression utan någon grad av ångestsymtom. Skulle det finnas otvivelaktiga forskningsbevis för detta skulle det

någorlunda rättfärdiga nödvändigheten av ångestspecificering. Dock, som Mulder et al. (2019) betonar, är syftet med diagnostisering att välja en lämplig behandlingstyp. Hall (2017) har exempelvis dragit paralleller mellan depression och schizofreni, och påpekar att en hög prevalens av ångeststörningar som har rapporterats vid schizofreni inte har resulterat i uppkomsten av frågan om att schizofreni borde få tillagd specificering av ångest, eftersom nyttan med ett sådant tillägg är svårbegriplig.

Hur specificeringen av ångestsymtom vid depression hjälper vid definiering av rätt behandling är inte klarlagt. Resultaten från behandlingsstudier för alla typer av blandtillstånd är kontroversiella oberoende av om de definieras dimensionellt eller kategorisk. Det finns inga tydliga bevis för att just ångest spelar en avgörande roll i störningen och därför kräver en specifik evidensbaserad behandling. Dessutom finns det för få behandlingsstudier på subklinisk nivå av blandtillstånd av ångest och depression. Huvudsyftet med uppkomsten av den diagnostiska kategorin är att skapa förutsättningar för att diagnostisera störningen tidigt och på sådant sätt att förebygga utvecklingen störningar av allvarligare grad (Möller et al., 2016; Goldberg et al., 2017a; Goldberg et al 2017b). Det är dock inte tydligt hur den ska behandlas eftersom det saknas vetenskaplig evidens för behandlingen.

Enligt den analyserade forskningen uppnår generellt en tredjedel av patienterna med depressionen diagnos en full remission vid behandling, oberoende av samexisterande ångestsymtom, cirka två tredjedelar svarar på behandling med minskade symtom, och en tredjedel svarar inte alls på befintliga behandlingar (Fava et al., 2000; Feiger et.al., 2003; Papakostas & Larsen, 2011; Papakostas, 2012; Covenrty et al 2014; Benasi et al., 2018).

Enligt forskningsdata av samexisterande ångest och depression på subklinisk nivå, uppnår 49,4 % av alla individer spontant tillfrisknande efter ett och halvt år efter diagnostisering, cirka 1,2 % förblir oförändrande, och cirka 49,4 % utvecklar mer allvarliga kliniska symtom (Golberg, 2014). I andra studier fann man att fler än 80% av individerna är symtomfria ett år efter diagnostisering (Weisberg et al., 2005; Möller et al., 2016). Med tanke på att det inte finns evidensbaserade behandlingar för denna problematik, att etiologin bakom störningen fortfarande är okänd, att resultatet av befintlig behandling för samexisterande tillstånd av ångest och depression på klinisk nivå inom sjukvården är generellt låg, blir det kontroversiellt att behålla diagnosen subklinisk störning. Det verkar som att sannolikheten för att patienter som uppnår kriterierna för subklinisk störning blir symtomfria utan någon behandling är högre än sannolikheten för att de ska bli symtomfria med hjälp av sjukvårdsinsatser.

Det behövs fler studier med funktionell hjärnavbildning, speciellt med hjärnavbildning under testsituationer, för att klargöra underliggande neurologiska processer samt gemensamma och åtskilda patologier som ligger till grund för depression med ångest, samt för ångest och depression enskilt. Enligt resultaten från Etkin och Schatzberg (2011), som använde funktionell hjärnavbildning under hantering av emotionell konflikt, misslyckades deltagarna med ångest samt komorbid ångest och depression med implicit emotionsreglering. Flera studier av samma karaktär skulle behövas för säkerställa om just oförmågan till implicit hantering av jobbiga emotioner resulterar i utvecklingen av ångest, och senare i ett blandtillstånd av ångest och depression, till skillnad från depression utan ångest. Resultatet av studien kunde även tolkas som att depression är psykets försvarsmekanism, vars syfte är att avlasta det överbelastade psyket från ångest. Utifrån ett sådant perspektiv skulle förmågan hos patienter med ”ren” depression, det vill säga depression med “eliminerat” ångesttillstånd, kunna tolkas som patienten återfått sin förmåga till implicit emotionsreglering. Detta resultat kunde tolkas som att ju mer påtaglig ångest upplevs desto svårare depression behövs för att ”stänga av den”. Detta antagande har stöd i resultatet av en fMRI-studie som utfördes av Waugh et al. (2012). Studien fann att individer med komorbid ångest och depression uppvisade hjärnaktivering som efterliknar mönster som är typiska för patienter med depression än med endast ångest. Resultatet skulle kunna tyda på att komorbid ångest och depression är ett mellanliggande tillstånd och utvecklingen till depression med påfallande apatiska drag förekommer vid vidare försämring. Dock hade studien metodbrister, och därför behövs det fler väldegnade studier av longitudinell karaktär för att kunna dra tillförlitliga slutsatser. Vidare forskning krävs även för att kunna förklara om en ”ren” depression, det vill säga depression utan ångestsymtom kan betraktas som svårare grad av depression, just på grund av att individen inte längre upplever ångestsymtomen.

De hjärnavbildningsstudier som studerats i denna översikt ger inte något svar på vilket syn på ångest som är lämpligast i förhållande till depression med ångest: kategorisk eller dimensionell. Inga studier på samexisterande ångest och depression på subklinisk nivå fanns med i de utvalda artiklarna.

Kessler et al. (2015) refererar i sin artikel till en behandlingsstudie av Hayward et al. (2000), där resultaten av KBT-behandling för social fobi minskade återfall i depression. Detta resultat kan tänkas stödja hypotesen om att depressionen är inlärd och därför kan förebyggas. Det är möjligt att ångeststörningar såsom social fobi skulle kunna resultera i inlärd hjälplöshet och demoralisering, samt att uppkomsten av depression kan förklaras som reaktion på upprepade upplevda eller verkliga misslyckanden i sociala sammanhang. Kessler et al. (2015)

redogör även för resultaten av studie som uppvisade att psykoterapibehandling mot ångeststörningar minskade samtidiga depressiva symtom (Hofmann & Smits, 2008; Cuijpers et al. 2014).

Analys av samverkansvård bekräftar att komplex behandling mot depression, och depression med ångest i synnerhet, rent generellt fungerar betydligt bättre än farmakologisk behandling, samt att psykoterapi som en del av komplex behandling är viktigt utifrån patienternas perspektiv samt behandlingsresultat (Convery et al., 2014).

Klinisk beskrivning av population: klinisk klarhet kontra klinisk förvirring

Zimmerman et al. (2018) och Fried et al. (2016) fann att de befintliga klassificeringssystemen samt diagnostiska skalorna har allvarliga brister i både validitet och reliabilitet, en slutsats jag stötte på upprepade gånger under genomförandet av översikten. Som Zimmerman et al. (2018) påpekar finns det för nuvarande inga specifika eller icke-specifika biomarkörer för psykiatriska störningar som kan karakterisera störningen och dess svårighetsgrad. Som resultat av bristen på sådana biologiska eller strukturella indikatorer får forskare och kliniker bedöma epifenomenet av en psykiatrisk störning för att bedöma dess svårighetsgrad. Det är inte klart om det överhuvudtaget finns ett orsakssamband mellan ångest och depression, vilket samband detta isåfall är, om ångest påverkar behandlingsutfallet av depression, och så vidare. Det är inte heller klart om behandlingsresistent depression är detsamma som depression med ångest. Olika skalor används för diagnostisering samt mätning av behandlingsutfall och svårighetsgrad, och behandlingsresistens operationaliseras på olika sätt, vilket resulterar i förvirring inom både forskning och kliniskt arbete. Utifrån resultatet av de studerade artiklarna går det inte att identifiera specifika populationer för de diagnostiska kategorierna. Das Munshi et al. (2008) fann en betydande överlappning mellan patienter med subklinisk komorbid ångest och depression, patienter med depression och ångeststörning, och de med ångest och symtom av depression i sjukdomsbilden, vilket författarna tolkade som stöd för hypotesen om gemensam fenomenologi.

Enligt Goldberg (2014) innebär höga grader av neuroticism sårbarhet för depression och ångeststörningar, där respektive tillstånd betraktas som olika manifestationer av samma sårbarhet som varierar över tid.

Om majoriteten, det vill säga 75% av patienterna med depression också har ångestsymtom och uppfyller de befintliga kriterierna för ångestspecificering (Goldberg et al., 2017a) som det begränsade bevisen antyder, blir det inte alls klart vilken slags nytta eller användbar information gällande behandling eller prognos som den nya specificeringen tillför. Mulder et al. (2019) påpekar att även om behandlingsresultatet hos sådana patienter kan vara

sämre, finns det inga bevis för att modifierade standardbehandlingar för depression kan leda till förbättring.

Kategoriens lämplighet enligt diagnostiska kriterier av Feighners et al. (1972)

Tillförlitlig diagnostisering är en viktig förutsättning för att studera psykiska störningar. Frågan kring hur man på ett tillförlitligt sätt mäter egentlig depression är fortfarande olöst: biomarkörer för depression har mycket begränsad förklaringsförmåga (Cai et al., 2015; Schmaal et al., 2015) och egentlig depression är bland de minst tillförlitliga diagnoserna i DSM-5-fältstudierna (Regier et al., 2013). Det verkar som att det förutom de tidigare olösta problemen med reliabiliteten tillkommit ytterligare förvirring i och med tillägget av ångestspecificering.

Jag kunde inte finna tillräckliga vetenskapliga bevis för klinisk signifikans (användbarhet/lämplighet) av nuvarande definitioner för diagnostiska kategorier såsom depression med ångestspecificering enligt DSM-5 eller blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå enligt ICD-11, i överensstämmelse med kriterierna från Washington University för forskningsarbete (Feighner et al., 1972). Vidare forskning behövs för att klargöra bakomliggande etiologi för depression och ångeststörningar, för att på så sätt minska påverkan av slutsatser och beslut, som baseras på observationer av epifenomenet, på forskning och kliniskt arbete.

Slutsatser

Depression och ångest är de vanligaste formerna av psykisk sjukdom som får individer att söka vård. Klinisk erfarenhet och empirisk forskning som granskats i denna studie har visat på ett brett spektrum av hur klinisk variation av samexisterande ångest och depression kan manifesteras sig. Utifrån de forskningsresultat som analyserats i denna studie har det inte framkommit tillräckliga bevis för att stödja hypotesen om att samexisterande ångest och depression fullt kan förklara uppkomsten av allvarigare symtom, mindre gynnsamt behandlingssvar och utvecklingen av kroniska depression. Motsägelser i de befintliga i diagnostiska system, otillräckliga definitioner av blandtillstånd av ångest och depression, avsaknad av teoretiska modeller som skulle ge vetenskaplig grund för behandling med mera resulterar i att de nya diagnostiska kategorierna av depression med ångestspecificering samt blandtillstånd av ångest och depression på subklinisk nivå inte verkar vara hjälpsamma för varken forskning eller kliniskt arbete.

Metoddiskussion

Syftet med översikten var att granska vad som ligger till grund för den nuvarande diskrepansen inom diagnosystem DSM-5 och ICD-11 gällande diagnoser av

”blandade ångest- och depressionstillstånd”, samt att öka förståelsen kring skillnaden mellan dessa tillstånd på kliniska och subkliniska nivåer, genom att undersöka etiologisk bakgrund för diagnoserna. Målsättningen för detta systematiska arbete har varit att definiera en tydlig problemformulering för att höja arbetets forskningsrelevans, samt att beskriva studiens metod på ett sätt som skulle främja dess trovärdighet och möjliggöra reproducering av studieresultaten.

God tillgång till publicerad forskning inom det högaktuella forskningsområdet var avgörande för valet av litteraturstudie som metod. Begränsning i tiden för genomförande av översikten, samt att arbetet utfördes av endast en person, har med stor sannolikhet påverkat kvaliteten på arbetet negativt vid olika steg av arbetets utförande.

För att kunna utföra ett arbete av så hög vetenskaplig kvalitet som möjligt utfördes arbetet i enlighet med rekommendationer av Arksey och O'Malley (2005), Braun och Clarkes (2006) samt SBU:s metodhandbok (2020). Samtliga sökningar genomfördes i tre olika databaser för att öka sannolikhet för att finna samtliga relevanta studier och minska risken för att missa viktiga studier inom forskningsområdet. Samtliga artiklar som studerades i detta arbete är granskade inför publiceringen, vilket tillför till arbetets trovärdighet. På grund av att urvalet av artiklar för vidare analys utfördes av en person kan enstaka viktiga artiklar ha missats. Dock har flera systematiska litteraturöversikter inkluderats, vilket kan tänkas kompensera för denna brist genom att jag ändå kan ha fångat in dem, vilket också skulle bidra till studiens trovärdighet. Identifiering av aktuella teman kan i viss utsträckning påverkas av egna subjektiva bias, som förklaras av min kunskapsnivå samt subjektiva uppfattning om vad som är mer eller mindre relevant för forskningsfältet. Arbetet har styrts av Feighners et al. (1972) krav på forskningsarbete kring diagnostiska kategorier och användes som en mall i syftet att minska partiskhet.

En narrativ metod användes för att beskriva studiens resultat, eftersom studien inkluderade artiklar av olika design samt med olika definitioner av fenomen där mer strikta/systematiska former av sammanvävning av studiens resultat inte ansågs lämpligt. Dock har den narrativa metoden, enligt min uppfattning, bidragit till förståelsen av komplexiteten av forskningsområdet, samt lyft fram betydelsen av en oklar sjukdomsetiologi för befintliga förvirringar inom diagnostik och behandling.

Forskning från olika länder representerades i arbetet för att kunna identifiera eventuella svårigheter med att tillämpa en västerländsk klassificering av psykiatriska problem i en icke-västerländsk kontext, samt för att upptäcka om det finns kulturella skillnader i

manifestationen av fenomen som skulle peka på kulturellt specifika, snarare än biologiskt specifika, grunder för problematiken.

För att arbetet skulle kunna motsvara krav på en god forskningsetik (Wallengren & Henricson, 2012) utfördes läsningen av artiklar upprepade gånger med syftet att minska eventuella misstolkningar och förvridningar av forskningsresultaten. Jag har inte haft som medveten avsikt att förvrida forskningsresultat eller plagiera. Utöver det har korrekt referenshantering samt citering eftersträvats.

Studien har vissa metodologiska brister, men man kan på goda grunder anta att den har god reliabilitet och hög generaliserbarhet, då urvalet av studier skett på ett systematiskt sätt. Detta är studiens största styrka.

Framtida forskning

Redan tidigt i granskningsprocessen framkom det att forskningen huvudsakligen kännetecknas av en beskrivande karaktär och saknar förklaringar av underliggande mekanismer. Dessutom inkluderar inte de flesta av artiklar en undersökning av samband mellan personlighetsegenskaper (personlighetsstörningar) och förekomsten av ångest och depression, vilket resulterar i en alldeles för onyanserad symtombild av tillståndet. Det behövs således fler studier som studerar komplexiteten av fenomenet.

Det är relevant att bredda sökningsstrategin i framtida litteraturstudier genom att inkludera tillstånd av ångest och depression separat, eftersom det verkar som att det finns en brist på samarbete mellan forskare som studerar dessa tillstånd separat och dem som studerar komorbid ångest och depression. Om detta inte görs finns det risk för att missa högst relevanta kunskaper inom forskningsfältet.

Majoriteten av de studier som motsvarade urvalskriterierna har representerat ett biomedicinskt paradigm där psykologiska förklaringsmodeller samt behandlingar är underrepresenterade. Exkluderingen av djurstudier i detta arbete syftade till att avgränsa studieresultatet till vad som är specifikt för människor med våra unika kognitiva och sociala förmågor. De flesta studier verkar dock bortse från att "mind-störningar" (psykiska störningar) inte nödvändigtvis är "brain-störningar", det vill säga att störningarna har biofysiologiska orsaker, samt samhällets inverkan på den höga befolkningsprevalensen av ångest och depression. Det är uppenbarligen ett problem att ångest och depressionssymtom på subklinisk nivå orsakar klinisk signifikant lidande och funktionsnedsättningar, dock är det inte uppenbart att sjukvården bör adressera problemet. Behovet av tvärvetenskaplig forskning är större än behovet av djupare forskning inom psykiatri och klinisk psykologi, för att kunna

lösa problemet med den höga prevalensen och svårigheterna i behandling av samexisterande ångest och depression.

Referenser

- Akkaya, C., Sivrioglu, E. Y., Eker, S. S., Kirli, S., & Akgoz, S. (2006). Comparison of efficacy and tolerability of reboxetine and venlafaxine XR in major depression and major depression with anxiety features: an open label study. *Human Psychopharmacology*, 21(5), 337–345. <https://doi.org/10.1002/hup.770>
- Alvesson, M. & Sköldbberg, K. (2017). *Tolkning och reflektion: vetenskapsfilosofi och kvalitativ metod*. Lund: Studentlitteratur
- American Psychiatric Association. A Task Force (1990). *Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse*.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5 uppl.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Arnold, B. A., Blasey, C., Williams, L. M., Palmer, D. M., Rekschan, W., Schatzberg, A. F., Etkin, A., Kulkarni, J., Luther, J. F., & Rush, A. J. (2015). Depression subtypes in predicting antidepressant response: A report from the iSPOT-D trial. *American Journal of Psychiatry*, 172(8), 743–750. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14020181>.
- Baek, J. H., Heo, J. Y., Fava, M., Mischoulon, D., Nierenberg, A., Hong, J. P., Roh, S., & Jeon, H. J. (2015). Anxiety symptoms are linked to new-onset suicidal ideation after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 187, 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.006>
- Balestrieri, M., Isola, M., Quartaroli, M., Roncolato, M., & Bellantuono, C. (2010). Assessing mixed anxiety-depressive disorder. A national primary care survey. *Psychiatry Research*, 176(2–3), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.11.011>
- Bandelow, B., Reitt, M., Rover, C., Michaelis, S., Gorlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 183–192. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Barkow, K., Heun, R., Wittchen, H. U., Bedirhan, U. T., Gansicke, M., & Maier, W. (2004). Mixed anxiety-depression in a 1-year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? *Journal of Affective Disorders*, 79(1–3), 235–239. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00343-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00343-9)

- Bartels, M., Van Beijsterveldt, C. E. M., Derks, E. M., Stroet, T. M., Polderman, T. J. C., Boomsma, D. I., & Hudziak, J. J. (2007). Young Netherlands Twin Register (Y-NTR): A longitudinal multiple informant study of problem behavior. *Twin Research and Human Genetics*, *10*(1), 3–11. <https://doi.org/10.1375/twin.10.1.3>
- Batelaan, N. M., Cuijpers, P., Spijker, J., & De Graaf, R. (2012). Mixed anxiety depression should not be included in DSM-5, *Journal of Nervous and Mental Disease*, *200*(6), 495–498. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318257c4c9>
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: New American Library.
- Beck, A. T., & Dozois, D. J. A. (2011). Cognitive therapy: current status and future directions. *Annual Review of Medicine*, *62*, 397-409. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100032>
- Beesdo, K., Wittchen, H. -U., Pine, D. S., & Lieb, R. (2010). Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, *67*(1), 47–57. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.177>
- Benasi, G., Guidi, J., Offidani, E., Balon, R., Rickels, K., & Fava, G. (2018). Benzodiazepines as a monotherapy in depressive disorders: A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *87*(2), 65–4. <https://doi.org/10.1159/000486696>
- Boomsma, D. I., Beem, A. L., van den Berg, M., Dolan, C.V., Koopmans, J. R., Vink, J. M., de Geus, E. J., & Slagboom, P. E. (2000). Netherlands twin family study of anxious depression (NETSAD). *Twin Research*, *3* (4), 323–334. <https://doi.org/10.1375/136905200320565300>
- Boomsma, D. I., Vink, J. M., Van Beijsterveldt, T. C. E. M., De Geus, E. J. C., Beem, A. L., Mulder, E. J. C. M., Derks, E. M., Riese, H., Willemsen, G. A. H. M., Bartels, M., Van den Berg, M., Kupper, N. H. M., Polderman, T. J. C., Posthuma, D., Rietveld, M. J. H., Stubbe, J. H., Knol, L. I., Stroet, T., & Van Baal, G. C. M. (2002). Netherlands Twin Register: A focus on longitudinal research. *Twin Research*, *5*(5), 401–406. <https://doi.org/10.1375/136905202320906174>
- Braun, V., & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, *3*(2), 77–101. <https://doi.org/10.1191/1478088706qp063oa>
- Braund, T., Palmer, D., Harris, A., & Williams, L. (2019) Characterising anxiety in major depressive disorder and its use in predicting antidepressant treatment outcome: an

- iSPOT-D report. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(8), 782–793.
<https://doi.org/10.1177/0004867419835933>
- Bruder, G. E., Wexler, B. E., Stewart, J. W., Price, L. H., & Quitkin, F. M. (1999). Perceptual asymmetry differences between major depression with or without a comorbid anxiety disorder: a dichotic listening study. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(2), 233–239. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.108.2.233>
- Burke, J. D., Loeber, R., Lahey, B. B., & Rathouz, P. J. (2005). Developmental transitions among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(11), 1200–1210.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.00422.x>
- Cai, N., Bigdeli, T.B., Kretschmar, W., Li, Y., Liang, J., Song, L., Hu, J., Li, Q., Jin, W., Hu, Z., Wang, G., Wang, L., Qian, P., Liu, Y., Jiang, T., Lu, Y., Zhang, X., Yin, Y., Li, Y., ... Flint, J. (2015). Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523, 588–591. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14659>
- Choi, K., Kim, Y., & Jeon, H. (2020). Comorbid anxiety and depression: clinical and conceptual consideration and transdiagnostic treatment. *Advances in experimental medicine and biology*, 1191, 219–235. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
- Clayton, P. J., Grove, W. M., Coryell, W. H., Keller, M. B., Hirschfeld, R., & Fawcett, J. (1991). Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry*, 148, 1512–1517. <http://dx.doi.org.ludwig.lub.lu.se/10.1176/ajp.148.11.1512>
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 316–336. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316>
- Cloos, J-M., Bocquet, V., Rolland-Portal, I., Koch, P., & Chouinard, G. (2015). Hypnotics and triazolobenzodiazepines. Best predictors of high-dose benzodiazepine use: results from the Luxembourg National Health Insurance Registry. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84, 273–283. <https://doi.org/10.1159/000434755>
- Coventry, P. A., Hudson, J. L., Kontopantelis, E., Archer, J., Richards, D. A., Gilbody, S., Lovell, K., Dickens, C., Gask, L., Waheed, W., & Bower, P. (2014). Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: A systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials. *PLoS ONE*, 9(9), 1–14.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108114>

- Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L. J., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: a network perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, *33*, 137–150. <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X09991567>
- Cui, X., Niu, W., Kong, L., He, M., Jiang, K., Zhang, L., Chen, S., Zhong, A., Li, W., & Lu, J. (2017). Long noncoding RNAs: New evidence for overlapped pathogenesis between major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, *59*(1), 83–87. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_219_16
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S., Huibers, M., Berking, M., & Andersson, G. (2014). Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *34*, 130–140. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.01.002>
- Das-Munshi, J., Goldberg, D., Bebbington, P.E., Bhugra, D.K., Brugha, T.S., Dewey, M.E., Jenkins, R., Stewart, R., & Prince, M. (2008). Public health significance of mixed anxiety and depression: beyond current classification. *British Journal of Psychiatry*, *192*(3), 171–177. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.036707>
- Davidson R. J. (1992). Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition*, *20*(1), 125–151. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90065-t](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90065-t)
- Davidson, J.R.T., Meoni, P., Haudiquet, V., Hackett, D., & Cantillon, M. (2002). Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depression and Anxiety*, *16*(1), 4–13. <https://doi.org/10.1002/da.10045>
- de Graaf, R., Bijl, R. V., Smit, F., Vollebergh, W. A., & Spijker, J. (2002) Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: findings from the Netherlands mental health survey and incidence study. *American Journal of Psychiatry*, *159*(4), 620–629. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.620>
- de Graaf, R., Bijl, R. V., Spijker, J., Beekman, A. T. F., & Vollebergh, W. A. M. (2003). Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders: findings from the Netherlands mental health survey and incidence study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *38*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00127-003-0597-4>
- Demyttenaere, K., & Heirman, E. (2020) The blurred line between anxiety and depression: hesitations on comorbidity, thresholds and hierarchy. *International Review of Psychiatry*, *32* (5–6), 455–465. <https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1764509>

- Dichter, G. S., & Tomarken, A. J. (2008). The chronometry of affective startle modulation in unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology, 117*(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.117.1.1>
- Dichter, G.S., Tomarken, A.J., Shelton, R.C., Sutton, S.K. (2004). Early- and late- onset startle modulation in unipolar depression. *Psychophysiology, 41*(3), 433–440.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.00162.x>
- Dunlop, B. W., & Davis, P. G. (2008). Combination treatment with benzodiazepines and SSRIs for comorbid anxiety and depression: a review. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 10*(3), 222–228. <https://doi.org/10.4088/pcc.v10n0307>
- Essau, C. A. (2003). Comorbidity of anxiety disorders in adolescents. *Depression and Anxiety, 18*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1002/da.10107>
- Eysenck, M. W., & Fajkowska, M. (2018). Anxiety and depression: toward overlapping and distinctive features. *Cognition & Emotion, 32*(7), 1391–1400,
<https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1330255>
- Etkin, A., & Schatzberg, A. F. (2011). Common abnormalities and disorder specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *American Journal of Psychiatry, 168*(9), 968–978. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10091290>
- Fava, M., Alpert, J. E., Carmin, C. N., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Morgan, D., Schwartz, T., Balasubramani, G. K., & Rush, A. J. (2004). Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR+D. *Psychological Medicine, 34*(7), 1299–308. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002612>
- Fava, G. A., Balon, R., & Rickels, K. (2015). Benzodiazepines in anxiety disorders. *JAMA Psychiatry, 72*(7), 733–734. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0182>
- Fava, G. A., Guidi, J., Rafanelli, C., Rickels, K. (2017). The clinical inadequacy of the placebo model and the development of an alternative conceptual framework. *Psychotherapy and Psychosomatics, 86*, 332–340. <https://doi.org/10.1159/000480038>
- Fava, M., Rosenbaum, J.F., Hoog, S.L., Tepner, R.G., Kopp, J.B., & Nilsson, M.E. (2000). Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: Tolerability and efficacy in anxious depression. *Journal of Affective Disorders, 59*(2), 119-126.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00131-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00131-7)
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Carmin, C. N., Belasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Biggs, M. M., & Shores-Wilson, K. (2006). What clinical and

- symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51(13), 823–835. <https://doi.org/10.1177/070674370605101304>
- Feiger, A. D., Flament, M. F., Boyer, P., & Gillespie, J. A. (2003). Sertraline versus fluoxetine in the treatment of major depression: a combined analysis of five double-blind comparator studies. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(4), 203–210. <https://doi.org/10.1097/00004850-200307000-00002>
- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., & Woodruff, R. A. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives Of General Psychiatry*, 26, 57–67. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750190059011>
- Fichter, M. M., Quadflieg, N., Fischer, U. C., & Kohlboeck, G. (2010). Twenty-five-year course and outcome in anxiety and depression in the upper Bavarian longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand*, 122(1), 75–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01512.x>
- First, M. B. (2011). DSM-5 proposals for mood disorders: A cost-benefit analysis. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328340b594>
- First, M. B. (2012). Challenges in the implementation of diagnostic specifiers for mood disorders in ICD-11. *World Psychiatry*, 11(1), 17–25.
- First, M. B., Reed, G. M., & Hyman, S. E., Saxena, S. (2015) The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioural disorders. *World Psychiatry*, 14, 82–90. <https://doi.org/10.1002/wps.20189>
- Fried, E. I. (2015). Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward. *Frontiers in Psychology*, 6, 1–11. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00309>.
- Fried, E. I., Epskamp, S., Nesse, R. M., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *Journal of Affective Disorders*, 189, 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.005>
- Galyamina, A. G., Kovalenko, I. L., Smagin, D. A., & Kudryavtseva, N. N. (2017). Interaction of depression and anxiety in the development of mixed anxiety/depression disorder. Experimental studies of the mechanisms of comorbidity (review). *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 47(6), 699–713. <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0458-3>

- Gaspersz, R., Nawijn, L., Lamers, F., & Penninx, B. (2018). Patients with anxious depression: overview of prevalence, pathophysiology and impact on course and treatment outcome. *Current Opinion in Psychiatry*, 31(1), 17–25.
- Gilbody, S.M., House, A.O., & Sheldon, T.A. (2002). Psychiatrists in the UK do not use outcomes measures. National survey. *British Journal of Psychiatry*, 180, 101–103, <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.101>
- Goekoop, R., & Goekoop, J. G. (2014). A network view on psychiatric disorders: network clusters of symptoms as elementary syndromes of psychopathology. *Public Library of Science*, 9(11): e112734. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112734>
- Goldberg, D. (2012). The overlap between the common mental disorders-challenges for classification. *International Review of Psychiatry*, 24(6), 549–555. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2012.742041>
- Goldberg, D. P. (2014). Anxious forms of depression. *Depression & Anxiety*, 31(4), 344–351. <https://doi.org/10.1002/da.22206>
- Goldberg, D. P., Wittchen, H. U., Beesdo-Baum, K., Zimmermann, P., & Pfister, H. (2014). Anxious and non-anxious forms of major depression: familial, personality and symptom characteristics. *Psychological Medicine*, 44(6), 1223–1234. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001827>
- Goldberg, D., Reed, G., Robles, R., Minhas, F., Razzaque, B., Fortes, S., Mari, J., Lam, T., Garcia, J., Gask, L., Dowell, A., Rosendal, M., Mbatia, J., & Saxena, S. (2017a). Screening for anxiety, depression, and anxious depression in primary care: A field study for ICD-11 PHC. *Journal of Affective Disorders*, 213, 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.025>
- Goldberg, D., Lam, T., Minhas, F., Razzaque, B., Robles, R., García, J., Bobes, J., Iglesias, C., Fortes, S., de Jesus Mari, J., Gask, L., Dowell, A., Rosendal, M., & Reed, G. (2017b). Primary care physicians' use of the proposed classification of common mental disorders for ICD-11. *Family Practice*, 34(5), 574–580. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz033>
- Goodwin, R. D., & Gorman, J. M. (2002). Psychopharmacologic treatment of generalized anxiety disorder and the risk of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1935–1937. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1935>
- Goodwin, R. D., & Olfson, J. M. (2001). Treatment of panic attack and risk of major depressive disorder in the community. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1146–1148. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1146>

- Grillon, C., Ameli, R., Goddard, A., Woods, S.W., & Davis, M. (1994). Baseline and fear-potentiated startle in panic disorder patients. *Biological Psychiatry*, *35*, 431–439. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90040-x](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90040-x)
- Hall, J. (2017). Schizophrenia—an anxiety disorder? *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *211*(5), 262–263.
- Hayward, C., Varady, S., Albano, A. M., Thienemann, M., Henderson, L., & Schatzberg, A. F. (2000). Cognitive-behavioral group therapy for social phobia in female adolescents: results of a pilot study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 721–726. <https://doi.org/10.1097/00004583-200006000-00010>
- Harald, B., & Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. *Journal of Affective Disorders*, *139*(2), 126–140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.015>
- Heller, W., Etienne, M., & Miller, G. A. (1995). Patterns of perceptual asymmetry in depression and anxiety: Implications for neuropsychological models of emotion and psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*(2), 327–333. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.104.2.327>
- Hettema, J. M., Aggen, S. H., Kubarych, T. S., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2015). Identification and validation of mixed anxiety-depression. *Psychological Medicine*, *45*(14), 3075–3084. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001038>
- Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 621–632. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0415>
- Hovens, J. G., Wiersma, J. E., Giltay, E. J., van Open, P., Spinhoven, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. *Acta Psychiatr Scand*, *122*(1), 66–74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01491.x>
- Inkster, B., Rao, A.W., Ridler, K., Nichols, T.E., Saemann, P.G., Auer, D.P., Holsboer, F., Tozzi, F., Muglia, P., Merlo-Pich, E., & Matthews, P .M. (2011). Structural brain changes in patients with recurrent major depressive disorder presenting with anxiety symptoms. *J Neuroimaging*, *21*(4), 375–382. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00515.x>
- Ionescu, D. F., Niciu, M. J., Mathews, D. C., Richards, E. M., & Zarate, C. A. (2013a). Neurobiology of anxious depression: a review. *Depression and Anxiety*, *30*(4), 374–385. <https://doi.org/10.1002/da.22095>.

- Ionescu, D. F., Niciu, M. J., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2013b). Defining anxious depression: a review of the literature. *CNS Spectrums*, *18*(5), 252–260.
<https://doi.org/10.1017/S1092852913000114>
- Ionescu, DF, Luckenbaugh, DA, & Niciu, MJ. (2014). Effect of baseline anxious depression on initial and sustained antidepressant response to ketamine. *Journal of Clinical Psychiatry*, *75*, e932–e938. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09049>
- Ionescu, D. F., Baer, L., Meade, K. H., Swee, M. B., Fava, M., Papakostas, G. I., & Shelton, R. C. (2016). Ziprasidone augmentation for anxious depression. *International Clinical Psychopharmacology*, *31*(6), 341–346.
<https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000133>
- Jakubowski, E., & Bloch, M. H. (2014). Prognostic subgroups for citalopram response in the STAR+D trial. *J Clin Psychiatry*, *75*(7), 738–747.
<https://doi.org/10.4088/JCP.13m08727>
- Kasper, S. (2001). Depression and anxiety - separate or continuum? *World Journal of Biological Psychiatry*, *2*(4), 162-163. <https://doi.org/10.3109/15622970109026804>
- Kessler R. C., Ormel J., Petukhova, M., McLaughlin K. A., Green J. G., Russo L. J., Stein, D. J., Zaslavsky, A. M., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Andrade, L., Benjet, C., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Haro, J. M., Hu, C., Karam, A., ... Üstün, T. B. (2011). Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry*, *68*(1), 90–100.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.180>
- Kessler, R. C., Sampson, N. A., Gruber, M. J., Shahly, V., Berglund, P., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Bunting, B., Demyttenaere, K., Florescu, S., De Girolamo, G., Gureje, O., He, Y., Hu, C., Huang, Y., Karam, E., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Levinson, D., ... Wilcox, M. A. (2015). Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *24*(3), 210–226. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000189>
- Kjell, O., Kjell, K, Garcia, D., & Sikström, S. (2019) Semantic measures: using natural language processing to measure, differentiate and describe psychological constructs. *Psychological Methods*, *24*(1), 92–115. <https://doi.org/10.1037/met0000191>
- Kircanski, K., Thompson, R., Sorenson, J., Sherdell, L., & Gotlib, I. (2018). The everyday dynamics of rumination and worry: Precipitant events and affective consequences. *Cognition and Emotion*, *32*(7), 1424–1436.
<https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1278679>

- Klein, D. N., Glenn, C. R., Kosty, D. B., Seeley, J. R., Rohde, P., & Lewinsohn, P. M. (2013). Predictors of first lifetime onset of major depressive disorder in young adulthood. *J Abnorm Psychol*, *122*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1037/a0029567>
- Kreitler, S. (2017). The meaning profiles of anxiety and depression: similarities and differences in two age groups. *Cognition and Emotion*, *32*(7), 1499–1513. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1311248>
- Kuo, S., Liu, P., Chuang, L., & Chen, W.J. (2006). The Taipei adolescent twin/sibling family study II: Depression, insulin resistance, and hormonal factors. *Twin Research and Human Genetics*, *9*(6), 895–898. <https://doi.org/10.1375/twin.9.6.895>
- Lavebratt, C., Åberg, E., Sjöholm, L. K., & Forsell, Y. (2010). Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a swedish population-based cohort. *Journal of Affective Disorders*, *125*(1–3), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.113>
- Law, M., Stewart, D., Pollock, N., Letts, L., Bosch, J., & Westmorland M. (1998). *Guidelines for critical review form—quantitative studies*. McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group. <http://www.fhs.mcmaster.ca/rehab/ebp/pdf/quanguidelines.pdf>
- Lazard, L. & McAvoy, J. (2020). Doing reflexivity in psychological research – What’s the point? What’s the practice? *Qualitative Research in Psychology*, *17*(2), 159–177. <https://doi.org/10.1080/14780887.2017.1400144>
- Leonard, B. E., & Myint A. (2009) The psychoneuroimmunology of depression. *Human Psychopharmacology*, *24*(3), 165–175. <https://doi.org/10.1002/hup.1011>
- Lewis, E., Yoon, K. L., & Joormann, J. (2018). Emotion regulation and biological stress responding: Associations with worry rumination, and reappraisal. *Cognition and Emotion*, *32*(7), 1487–1498. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1310088>
- Lubke, G. H., Miller, P. J., Bartels, M., van Beijsterveldt, T., Willemsen, G., Boomsma, D. I., Middeldorp, C. M., & Verhulst, B. (2016). A powerful phenotype for gene-finding studies derived from trajectory analyses of symptoms of anxiety and depression between age seven and 18. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *171*(7), 948–957. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32375>
- Lutz, P. -E., & Kieffer, B. L. (2013). Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends in Neurosciences*, *36*(3), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.002>
- McIntyre, R. S., Woldeyohannes, H. O., Soczynska, J. K., Vinberg, M., Cha, D. S., Lee, Y., Gallagher, L. A., Dale, R. S., Alsuwaidan, M. T., Mansur, R. B., Muzina, D. J.,

- Carvalho, A., & Kennedy, S. (2016). The prevalence and clinical characteristics associated with diagnostic and statistical manual Version-5-defined anxious distress specifier in adults with major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 7(3), 153–159. <https://doi.org/10.1177/2040622315627805>
- McHugh, R. K., Whitton, S. W., Peckham, A. D., Welge, J. A., & Otto, M. W. (2013). Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), 595–602. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07757>
- McLaughlin, T. P., Khandker, R. K., Kruzikas, D. T., & Tummala, R. (2006). Overlap of anxiety and depression in a managed care population: prevalence and association with resource utilization. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(8), 1187–1193. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0803>
- McLean, P. D., Woody, S., Taylor, S., & Koch, W. J. (1998). Comorbid panic disorder and major depression: implications for cognitive-behavioral therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66, 240–247. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.66.2.240>
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Goldberg, D., Harrington, H., Kim-Cohen, J., Gregory, A. M., & Poulton, R. (2007). Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed Prospectively to age 32 years. *Archives of General Psychiatry*, 64(6), 651–660. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.651>
- Morgan, C. A., Grillon, C., Southwick, S. M., Davis, M., & Charney, D. S. (1996). Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153(1), 64–68. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.1.64>
- Mulder, R., Bassett, D., Morris, G., Hamilton, A., Baune, B. T., Boyce, P., Hopwood, M., Parker, G., Porter, R., Singh, A. B., Das, P., Outhred, T., Malhi, G.S. (2019). Trying to describe mixed anxiety and depression: Have we lost our way? *Depression and Anxiety*, 36(12), 1122–1124. <https://doi.org/10.1002/da.22961>
- Möller, H. -J., Bandelow, B., Volz, H. -P., Barnikol, U. B., Seifritz, E., & Kasper, S. (2016). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(8), 725–736. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0684-7>
- National Institute for Health and Care Excellence, 2009. *Depression in adults: recognition and management*.

- Nelson, J. C. (2011). Effects of baseline depression severity on remission rates with duloxetine and placebo in anxious and nonanxious patients with major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *31*(5), 682–684.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31822bee26>
- Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2009). Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(9), 980–991.
- Nelson, B. D., Sarapas, C., Robison-Andrew, E. J., Altman, S. E., Campbell, M. L., & Shankman, S. A. (2012). Frontal brain asymmetry in depression with comorbid anxiety: a neuropsychological investigation. *Journal of Abnormal Psychology*, *121*, 579–591. <https://doi.org/10.1037/a0027587>
- Newby, J. M., McKinnon, A., Dalgleish, T., Kuyken, W., & Gilbody, S. (2015). Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clinical Psychology Review*, *40*, 91–110.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.002>
- Papageorgiou, C. (2006). Worry and rumination: styles of persistent negative thinking in anxiety and depression. I G. C. L. Davey & A. Wells (Red.), *Worry and its Psychological Disorders: Theory, Assessment and Treatment* (s. 21–40). Wiley.
<https://doi.org/10.1002/9780470713143.ch2>
- Papakostas, G. I., Alpert, J. E., Seifert, C. A., Trivedi, M. H., Krishen, A., Goodale, E. P. & Tucker, V. L. (2008). Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: A meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(2), 134–140.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.012>
- Papakostas, G. I., & Larsen, K. (2011). Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *261*(3), 147–156. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0149-3>
- Papakostas, G. I., Tedeschini, E., & Fan, H. (2012). Severe and anxious depression: combining definitions of clinical sub-types to identify patients differentially responsive to selective serotonin reuptake inhibitors. *European Neuropsychopharmacology*, *22*(5), 347–355.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.09.009>

- Parker, G. B., & Graham, R. K. (2015). Anxious, irritable and hostile depression re-appraised. *Journal of Affective Disorders, 182*, 91–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.041>
- Price, R., Siegle, G., Gates, K., Kraynak, T., & Thase, M. (2017). Data-driven subgroups in depression derived from directed functional connectivity paths at rest. *Neuropsychopharmacology, 42*(13), 2623–2632. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.97>
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J., (2013). DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *American Journal of Psychiatry, 170*(1), 59–70. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070999>.
- Reich, J. (1993). Distinguishing mixed anxiety/depression from anxiety and depressive groups using the family history method. *Comprehensive Psychiatry, 34*(5), 285–290. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(93\)90012-s](https://doi.org/10.1016/0010-440x(93)90012-s)
- Renner, F., Arntz, A., Leeuw, I., & Huibers, M. (2013). Treatment for chronic depression using schema therapy. *Clinical Psychology: Science and Practice, 20*(2), 166–180. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12032>
- Richards, E. M., Mathews, D. C., Luckenbaugh, D. A., Ionescu, D. F., Machado-Vieira, R., Niciu, M. J., Duncan, W. C., Nolan, N. M., Franco-Chaves, J. A., Zarate, C. A., Hudzik, T., Maciag, C., Li, S., Cross, A., & Smith, M. A. (2016). A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression. *Psychopharmacology, 233*(6), 1119–1130. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4195-4>
- Rivas-Vazquez, R. A., Saffa-Biller, D., Ruiz, I., Blais, M. A., & Rivas-Vazquez, A. (2004). Current issues in anxiety and depression: comorbid, mixed, and subthreshold disorders. *Professional Psychology: Research and Practice, 35*(1), 74–83. <https://doi.org/10.1037/0735-7028.35.1.74>
- Roy-Byrne, P. P., Stang, P., Wittchen, H. U., Ustun, B., Walters, E. E., & Kessler R. C. (2000). Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *British Journal of Psychiatry, 176*, 229–235. <https://doi.org/10.1192/bjp.176.3.229>
- Salloum, N. C., Fava, M., Freeman, M. P., Flynn, M., Hoepfner, B., Hock, R. S., Cusin, C., Ionescu, D. F., Papakostas, G. I., Iosifescu, D. V., Trivedi, M. H., Sanacora, G., Mathew, & S. J., Debattista, C. (2019). Efficacy of intravenous ketamine treatment in anxious versus nonanxious unipolar treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety, 36*(3), 235–243. <https://doi.org/10.1002/da.22875>

- Salzman, C., & Shader, R. I. (2015). Not again: benzodiazepines once more under attack. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *35*, 493–495.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000383>
- Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., Summergrad, P., & Nemeroff, C. B. (2017). A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*, *74*(4), 399–405.
- Sartorius, N., Ustun, T. B., Lecrubier, Y., & Wittchen, H. U. (1996) Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *British Journal of Psychiatry*, *30*, 38–43.
<https://doi.org/10.1192/S0007125000298395>
- Saveanu, R., Etkin, A., Duchemin, A. M., Goldstein-Piekarski, A., Gyurak, A., Debattista, C., Schatzberg, A. F., Williams, L. M., Sood, S., Day, C. V. A., Palmer, D. M., Rekshan, W. R., Gordon, E., & Rush, A. J. (2015). The international study to predict optimized treatment in depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research*, *61*, 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.018>
- Schacter, D. L., Addis, D. R., Hassabis, D., Martin, V. C., Spreng, R. N., & Szpunar, K. K. (2012). The future of memory: remembering, imagining, and the brain. *Neuron*, *76*(4), 677–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.001>
- Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G. M., Sämann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W.J., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., ... Hibar, D. P. (2015). Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group. *Molecular Psychiatry*, *21*, 806–812. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.69>
- Siegfried, K. (2001) Depression and anxiety-separate or continuum? *The World Journal of Biological Psychiatry*, *2*(4), 162–163. <https://doi.org/10.3109/15622970109026804>
- Sir, A., D'Souza, R.F., Uguz, S., George, T., Vahip, S., Hopwood, M., Martin, A.J., Lam, W., & Burt, T. (2005). Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(10), 1312–1320. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n1015>
- Spielberg, J. M., Stewart, J. L., Levin, R. L., Miller, G. A., & Heller, W. (2008). Prefrontal cortex, emotion, and approach/withdrawal motivation. *Social and Personality Psychology Compass*, *2*(1), 135–153.

- Spielmanns, G. I., Perry, A., Berman, M. I., Linardatos, E., Rosenlicht, N. Z., & Tsai, A.C. (2013). Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Medicine*, *10*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001403>
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Archives Of General Psychiatry*, *35*, 773–782. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770300115013>
- Starr, L. R., & Davila J. (2012). Responding to anxiety with rumination and hopelessness: mechanism of anxiety-depression symptom co-occurrence? *Cognitive Therapy and Research*, *36*(4), 321–337. <https://doi.org/10.1007/s10608-011-9363-1>
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (2020). *Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok*. <https://www.sbu.se/metodbok>.
- Stein, D. J., Picarel-Blanchot, F., & Kennedy, S. H. (2013). Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Human Psychopharmacology*, *28*(2), 151–159. <https://doi.org/10.1002/hup.2294>
- Taylor-Clift, A., Morris, B.H., Rottenberg, J., & Kovacs, M. (2011). Emotionmodulated startle in anxiety disorders is blunted by co-morbid depressive episodes. *Psychological Medicine*, *41*(1), 129–139. <https://doi.org/10.1017/S003329171000036X>
- Thase, M. E., Demyttenaere, K., Earley, W. R., Gustafsson, U., Udd, M., & Eriksson, H. (2012). Extended release quetiapine fumarate in major depressive disorder: analysis in patients with anxious depression. *Depression and Anxiety*, *29*(7), 574–586.
- Thase, M. E., Weiller, E., Zhang, P., Weiss, C., & McIntyre, R. S. (2018). Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: post hoc analyses of three placebo-controlled studies, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *15*, 37–45. <https://doi.org/10.2147/NDT.S185815>
- Trivedi, M. H., Thase, M. E., Fava, M., Nelson, J. C., Yang, H., Qi, Y., Carlson, B. X., Tran, Q. -V., Pikalov, A., Marcus, R. N., & Berman, R. M. (2008). Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(12), 1928–1936. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n1211>
- Tyrer, P., Tyrer, H., & Guo, B.(2016). The general neurotic syndrome:a re-evaluation. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *85*(4),193–197. <https://doi.org/10.1159/000444196>

- van Bronswijk, S., Peeters, F., Lemmens, L., Arntz, A., & Huibers, M. (2018). The influence of comorbid anxiety on the effectiveness of cognitive therapy and interpersonal psychotherapy for major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 232, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.003>
- van Tol, M. J., van der Wee, N. J., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M. A., Demenescu, L. R., Aleman, A., Renken, R., van Buchem, M.A., Zitman, F. G., & Veltman, D. J. (2011). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67, 1002–1011. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.121>
- Vink, J. M., Willemsen, G., Stubbe, J. H., Middeldorp, C. M., Ligthart, R. S. L., Baas, K. D., Dirkzwager, H. J. C., De Geus, E. J. C., & Boomsma, D. I. (2004). Estimating non-response bias in family studies: application to mental health and lifestyle. *European Journal of Epidemiology*, 19(7), 623–630. <https://doi.org/10.1023/B:EJEP.0000036814.56108.66>
- Wakefield, J. C. (2012). DSM-5: proposed changes to depressive disorders. *Current Medical Research and Opinion*, 28(3), 335–343. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.653436>.
- Wallengren, C., & Henricson, M. (2012). *Vetenskaplig kvalitetssäkring av litteraturbaserat examensarbete*. Lund: Studentlitteratur.
- Watson, D. (2009). Differentiating the mood and anxiety disorders: a quadripartite model. *Annual Review of Clinical Psychology*, 5, 221–247. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153510>
- Wagh, C. E., Hamilton, J. P., Chen, M. C., Joormann, J., & Gotlib, I. H. (2012). Neural temporal dynamics of stress in comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder. *Biology of Mood and Anxiety Disorders*, 2(11). <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-11>
- Weich, S., McBride, O., Hussey, D., Exeter, D., McManus, S., & Brugha, T. (2011). Latent class analysis of co-morbidity in the Adult Psychiatric Morbidity Survey in England 2007: implications for DSM-5 and ICD-11. *Psychological Medicine*, 41(10), 2201–2212. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000249>
- Willig, C. (2013). *Introducing qualitative research in psychology*. (3. uppl.) Maidenhead: McGraw Hill Education, Open University Press.

- Winer, E. S., & Salem, T. (2016). Reward devaluation: Dot-probe meta-analytic evidence of avoidance of positive information in depressed persons. *Psychological Bulletin*, *142*, 18–78. <https://doi.org/10.1037/bul0000022>
- Weisberg, R. B., Maki, K. M., Culpepper, L., & Keller, M. B. (2005). Is anyone really M.A.D.?: The occurrence and course of mixed anxiety-depressive disorder in a sample of primary care patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *193*(4), 223–230. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000158379.14063.cd>
- Wittchen, H. -U., Beesdo, K., Bittner, A., & Goodwin, R. D. (2003). Depressive episodes evidence for a causal role of primary anxiety disorders? *European Psychiatry*, *18*(8), 384–393. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.10.001>
- World Health Organization (2020). *International statistical classification of diseases and related health problems* (11th ed.). <https://icd.who.int/>
- Woody, S., McLean, P. D., Taylor, S., & Koch, W. J. (1999). Treatment of major depression in the context of panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, *53*, 163–174. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00117-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00117-7)
- Wright, A. G. C., Hallquist, M. N., Swartz, H. A., Frank, E., & Cyranowski, J. M. (2014). Treating co-occurring depression and anxiety: modeling the dynamics of psychopathology and psychotherapy using the time-varying effect model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *82*(5), 839–853. <https://doi.org/10.1037/a0034430>
- Ziebold, C., Mari, J., Goldberg, D., Minhas, F., Razzaque, B., Fortes, S., Robles, R., García, J., Lam, T., Bobes, J., Iglesias, C., & Reed, G. M. (2019). Diagnostic consequences of a new category of anxious depression and a reduced duration requirement for anxiety symptoms in the ICD-11 PHC. *Journal of Affective Disorders*, *245*, 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.082>
- Zimmerman, M., & Chelminski, I. (2003). Clinician recognition of anxiety disorders in depressed outpatients. *Journal of Psychiatric Research*, *37*(4), 325–333. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(03\)00020-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(03)00020-7)
- Zimmerman, M., & McGlinchey, J. B. (2008). Why don't psychiatrists use scales to measure outcome when treating depressed patients? *Journal of Clinical Psychiatry*, *69*, 1916–1919. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1209>
- Zimmerman, M., Morgan, T. A., & Stanton, K. (2018). The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry*, *17*(3), 258–275. <https://doi.org/10.1002/wps.20569>

- Zimmerman, M., Kerr, S., Kiefer, R., Balling, C., & Dalrymple, K. (2019). What is anxious depression? Overlap and agreement between different definitions. *Journal of Psychiatric Research, 109*, 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.028>
- Zimmerman, M., Posternak, M., Friedman, M., & Attiullah, N. (2004). Which factors influence psychiatrists' selection of an antidepressant? *American Journal of Psychiatry, 161*(7), 1285–1289. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1285>