
Verso un trattamento integrato della depressione

Towards an integrated treatment of depression

ANGELO PICARDI, MASSIMO BIONDI*

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*III Cattedra di Clinica Psichiatrica, Università di Roma, La Sapienza

RIASSUNTO. Gli studi epidemiologici mostrano che i disturbi depressivi sono molto frequenti e si associano a una significativa disabilità. Il loro decorso a lungo termine è meno benigno di quanto comunemente si creda, con frequenti ricadute. Il trattamento farmacologico di mantenimento è efficace, ma la percentuale di ricadute dopo la sospensione è molto elevata e non dipende dalla durata del trattamento o dalla gradualità della sospensione. Vi sono evidenze che l'associazione di una psicoterapia al trattamento farmacologico è efficace nel ridurre il tasso di ricaduta anche dopo anni dal termine del trattamento. Tale associazione ha anche altri vantaggi, tra i quali possibilità di ottenere sia un alleviamento dei sintomi che un miglioramento del funzionamento psicosociale, azione sui sintomi residui, incremento dell'adesione al trattamento farmacologico. Tuttavia, malgrado questi vantaggi, nella pratica clinica l'associazione di trattamento farmacologico e psicoterapia non è sempre vista di buon occhio e risulta spesso di difficile attuazione. La adozione di un modello integrativo derivato dalla medicina psicosomatica che superi una troppo rigida dicotomia mente-cervello e che veda i due trattamenti, opportunamente somministrati, come sinergici e non come competitivi, può consentire in molti pazienti una proficua integrazione dei trattamenti. Questo modello integrativo viene in considerazione sia alla luce dei dati sugli aspetti biologici e somatici della depressione indotta da un lutto, ovvero la depressione reattiva *par excellence*, sia alla luce di una crescente mole di letteratura che documenta come la psicoterapia abbia rilevanti effetti biologici. L'adozione di un simile modello può facilitare la vera integrazione dei due trattamenti, e non la loro semplice associazione.

PAROLE CHIAVE: depressione, psicoterapia, trattamento farmacologico, integrazione, psicosomatica.

SUMMARY. Epidemiological studies show that depressive disorders are quite frequent and are associated with substantial disability. Their long-term course is less favourable than usually believed, and recurrences occur quite often. Although maintenance treatment with antidepressant drugs is effective, medication discontinuation results in relapse of depression in a considerable proportion of patients, irrespectively of the duration of treatment or the graduality of its discontinuation. There is evidence that combining psychotherapy with medication is effective in reducing relapse rate over a period of many years after the end of treatment. The combination may also result in increased treatment adherence, as well as in both symptom reduction and psychosocial restoration. Furthermore, psychotherapy can be profitably targeted on residual symptoms. In spite of these advantages, many clinicians are reluctant to associate medication and psychotherapy, and in practice this association is often difficult to implement. In many patients, a profitable integration of medication and psychotherapy might be facilitated by the adoption of an integrative model which stems from psychosomatic medicine and overcomes a rigid brain-mind dichotomy. According to this model, medication and psychotherapy might act synergically rather than competitively. This integrative model is corroborated by research data documenting that psychotherapy has substantial biological effects, and that biological modifications can be detected in all psychiatric disorders, even in the reactive disorder *par excellence* such as loss-induced depression. This psychosomatic model might facilitate a real integration of medication and psychotherapy, rather than a mere association of treatments.

KEY WORDS: depression, psychotherapy, drug treatment, integration, psychosomatics.

E-mail: picardi@iss.it

Gli studi epidemiologici sono concordi nell'evidenziare come i disturbi depressivi, e in particolare la depressione maggiore, risultino molto frequenti. Ad esempio, nello studio *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), condotto su un campione di quasi 20.000 statunitensi, la prevalenza annuale della depressione maggiore è stata stimata pari al 3,7% con un tasso d'incidenza annuale del 3,2% (1). Altri studi su campioni nazionali di popolazione condotti in Gran Bretagna, Olanda, Canada, Portorico hanno fornito stime comparabili (2), al pari degli studi epidemiologici condotti nell'area di Firenze (3).

In una prospettiva di salute pubblica, la rilevanza dei disturbi depressivi è dovuta non soltanto alla loro frequenza e al possibile rischio di suicidio, ma anche alla sostanziale quota di disabilità ad essi associata. Infatti, alcuni recenti studi hanno mostrato che il carico di disabilità legato ai disturbi psichiatrici, e in particolar modo ai disturbi depressivi, è molto elevato. Nel *Global Burden of Disease Study*, condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ben 5 patologie psichiatriche sono figurate tra le prime 30 cause di disabilità nel mondo, rendendo complessivamente conto di un carico di sofferenza e disabilità, espresso sotto forma di *Disability Adjusted Life Years* (DALYs), che è risultato secondo soltanto a quello delle malattie infettive, sullo stesso piano di quello delle malattie respiratorie e cardiovascolari, e superiore a quello prodotto dall'infezione da HIV e dalle patologie tumorali (4). Anche il *Medical Outcomes Study*, condotto su oltre 11.000 pazienti, ha messo in luce che la depressione maggiore, confrontata con altri sei importanti disturbi di interesse medico (tra cui ipertensione, diabete ed ulcera), rappresenta la condizione associata ai più elevati livelli di disabilità ed al maggiore impatto complessivo sulla vita delle persone ammalate (5). Anche un'altra ricerca molto estesa, condotta su oltre cinquemila pazienti in diverse nazioni sotto il coordinamento dell'OMS, ha mostrato che la depressione maggiore si associa ad una significativa compromissione del funzionamento psicosociale (6). Va sottolineato che, nei prossimi anni, la situazione non sembra destinata a modificarsi in modo sostanziale, ed anzi le proiezioni formulate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'anno 2020 hanno indicato che il carico di disabilità legato ai disturbi mentali dovrebbe aumentare, e che la depressione maggiore unipolare potrebbe divenire la seconda causa di disabilità fra tutte le condizioni morbose (7).

Che la disabilità legata ai disturbi depressivi sia così elevata è dovuto anche al fatto che il decorso a medio-lungo termine di questi disturbi è meno benigno di quanto spesso si creda. Gli studi di *follow-up* mostrano

infatti che i pazienti con un disturbo depressivo vanno incontro a ricadute e recidive in misura maggiore di quanto non si ritenga comunemente. Da un'ampia rassegna di 51 studi di *follow-up* è emerso che circa un quarto dei soggetti va incontro ad una recidiva entro un anno, e che tale proporzione sale ad oltre tre quarti a distanza di dieci anni dall'episodio indice. A distanza di dieci anni, solo il 24% della popolazione soddisfa il criterio di una remissione completa e duratura (8). In un importante studio condotto in Italia, si è osservato che solamente un quarto dei pazienti che hanno presentato un episodio depressivo maggiore si mantiene completamente libero da sintomi a distanza di tempo, e che più della metà dei pazienti è destinata a manifestare nuovamente un episodio depressivo conclamato (9).

Sulla base delle precedenti considerazioni, emerge chiaramente l'importanza di un trattamento efficace i cui effetti si mantengano a lungo nel tempo.

Il trattamento farmacologico con antidepressivi è di provata efficacia nel risolvere gli episodi acuti e nel prevenire ricadute fino a quando viene mantenuto. Tuttavia, numerosi studi di *follow-up*, condotti su un totale di oltre 3000 pazienti con depressione maggiore, hanno mostrato che la percentuale di ricadute dopo la sospensione è molto elevata (superiore al 40% in un anno). Inoltre, contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, la frequenza delle ricadute dopo la sospensione non dipende dalla durata del trattamento, né dalla gradualità della sospensione (10,11).

L'assunzione a tempo indeterminato di farmaci antidepressivi non appare una soluzione ottimale, sia in termini di costi che di possibili effetti sull'organismo, difficilmente escludibili in caso di assunzione a lunghissimo termine. La strategia di sospendere periodicamente il trattamento farmacologico per brevi periodi comporta invece il rischio dell'instaurarsi di una resistenza al trattamento, un fenomeno ben noto per il litio ma segnalato in alcuni casi anche per gli antidepressivi (12).

Una possibile soluzione al problema è l'associazione di una psicoterapia. Si parla di trattamento combinato se la psicoterapia viene somministrata insieme al trattamento farmacologico, oppure di trattamento sequenziale se la psicoterapia viene somministrata al termine del trattamento farmacologico ed è mirata soprattutto sui sintomi residui. Alcuni studi controllati randomizzati hanno mostrato che la combinazione di psicoterapia e trattamento farmacologico è efficace nel ridurre il tasso di ricaduta, anche a distanza di anni dal termine del trattamento. In uno studio condotto su pazienti con depressione maggiore, il tasso di ricaduta a 6 anni dal termine del trattamento, e soprattutto il numero

delle ricadute, sono risultati più bassi nei pazienti sottoposti a terapia cognitivo-comportamentale dopo il trattamento farmacologico, rispetto ai pazienti trattati solo farmacologicamente (13). In un altro studio su pazienti con depressione maggiore ricorrente e anamnesi di 3 o più episodi, il tasso di ricaduta a 2 anni dal termine del trattamento è risultato molto più basso nei pazienti che avevano ricevuto terapia cognitivo-comportamentale e terapia del benessere dopo il trattamento farmacologico, rispetto ai pazienti trattati solo farmacologicamente (14). Anche un altro studio ha documentato un miglior effetto profilattico a 2 anni della terapia cognitivo-comportamentale o della combinazione di terapia cognitivo-comportamentale e imipramina, rispetto alla imipramina da sola (15).

Malgrado i suoi documentati vantaggi, nella pratica clinica l'associazione di psicoterapia e trattamento farmacologico non è sempre vista di buon occhio. Da un canto, molti psichiatri sottovalutano l'efficacia della psicoterapia rispetto ai trattamenti biologici, malgrado la notevole mole di evidenze a favore dell'efficacia dei trattamenti psicoterapeutici per la depressione di gravità lieve o anche moderata (16). D'altro canto, molti psicoterapeuti, anche se medici, sono riluttanti a prescrivere farmaci ai propri pazienti, ad inviarli ad un collega per un intervento farmacologico, o persino ad accettare in terapia pazienti che stiano assumendo dei farmaci.

A nostro parere, l'adozione, o la condivisione tra i curanti, di un modello derivato dalla medicina psicosomatica che superi una troppo rigida dicotomia mente-cervello e che veda i due trattamenti, opportunamente somministrati, come sinergici e non come competitivi, potrebbe consentire in molti pazienti una proficua integrazione di farmacoterapia e psicoterapia. Questo modello viene in considerazione alla luce di due nozioni fondamentali: la prima, che le patologie psichiatriche, anche quelle più evidentemente "reattive", sono caratterizzate da modificazioni biologiche; la seconda, che tutti i trattamenti, anche quelli psicologici, hanno effetti biologici.

Nel menzionare il fatto che nelle patologie depressive sono riscontrabili modificazioni biologiche, non si vuol fare riferimento allo studio dei *markers* biologici della depressione, che è da tempo un'area privilegiata di ricerca nel campo della psichiatria biologica. Una ricca messe di studi ha documentato nei pazienti con disturbi depressivi svariate alterazioni neurobiologiche (17), alcune stato-dipendenti (incremento del sonno REM fasico, ipercortisolismo, compromissione dell'immunità cellulare, riduzione globale del flusso sanguigno cerebrale anteriore e del metabolismo del glucosio, incremento dei metaboliti noradrenergici perife-

rici), altre di tratto (riduzione del sonno a onde lente, riduzione della latenza REM, appiattimento della risposta notturna del GH, e vari segni di ridotta neurotrasmissione serotoninergica). Piuttosto, si intende riferirsi alla neurobiologia dello stress da perdita, che risulta di interesse ben maggiore ai fini di una integrazione tra corpo e mente, e che è stata approfonditamente studiata sia sui primati non umani che su persone colpite da un lutto recente (18).

La perdita di una persona cara ha considerevoli effetti sulla salute psichica di chi ne è colpito. La tristezza e la disperazione spesso prendono la forma di un vero e proprio stato depressivo, non solo a breve distanza dall'evento luttuoso, ma anche dopo molti mesi. Un terzo delle persone colpite da un lutto soddisfa pienamente i criteri diagnostici per un episodio depressivo dopo un mese dall'evento, e un terzo di questi ancora dopo un anno (19).

Appare difficile immaginare un disturbo psichiatrico che meriti l'etichetta di "reattivo" più della depressione conseguente ad un lutto. Tuttavia, anche in tale disturbo vi sono numerosi e importanti risvolti attinenti alla sfera somatica. In primo luogo, lo stress da perdita ha effetti dannosi sulla salute fisica, con incremento della morbilità e persino della mortalità, sia generale che specifica per varie cause, nei due anni che seguono la perdita (20). Inoltre, vari studi hanno mostrato che in molte persone colpite da una perdita si ha un incremento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, e che anche l'immunità cellulare viene spesso ad essere compromessa. Nei primati non umani, in seguito a stress da separazione o perdita, si osservano alterazioni simili a carico dei sistemi neuroendocrino e immune, ed è stato anche possibile condurre studi che hanno mostrato alterazioni dei sistemi monoaminergici cerebrali. Infine, studi sui ratti neonati hanno mostrato effetti della separazione dalla madre sulla espressione genica (18).

Gli effetti somatici del lutto si esercitano dunque su larga scala, con il coinvolgimento di importanti sistemi biologici, e con una portata tale da poter compromettere, anche in modo serio, la salute di chi ne è colpito.

Perdita, cordoglio e depressione appartengono al dominio dello psichico. Alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene, alterata capacità di trasformazione linfocitaria, ridotta attività *natural killer*, modificazioni della funzionalità monoaminergica cerebrale e dell'espressione genica appartengono al dominio del biologico. Tuttavia, se si supera una concezione dualistica che separa rigidamente mente e cervello, si può ritenere che eventi, ricordi e significati ad alta valenza emozionale possano essere trasdotti in modificazioni biologiche a livello cerebrale. È possibile, anzi ve-

rosimile, che i processi simbolici abbiano dei correlati neurochimici nel SNC. In una simile visione “psicosomatica” del cervello (21), la depressione indotta da perdita, e forse almeno in parte anche la depressione in generale, potrebbe essere concepita come un disturbo psicosomatico. Inoltre, non solo l’attività sinaptica, ma la trascrizione genica stessa, potrebbe rappresentare il livello ultimo dell’azione “psicosomatica” che le esperienze di vita esercitano sul cervello. Le ricerche sul neurosviluppo stanno peraltro documentando assai bene come la comunicazione emozionale influenzi la regolazione della crescita dei circuiti cerebrali, e come l’organizzazione del sistema nervoso centrale venga ad essere profondamente influenzata dall’esperienza e dalle relazioni interpersonali (22).

L’adozione di un modello integrativo ispirato alla medicina psicosomatica, come cornice teorica per il giudizioso uso combinato di psicofarmaci e psicoterapia nel trattamento della depressione, viene in considerazione non solo alla luce dei dati sugli aspetti biologici e somatici della depressione indotta da un lutto, ovvero la depressione reattiva *par excellence*, ma anche alla luce di una crescente mole di letteratura che documenta come la psicoterapia abbia rilevanti effetti biologici. Ad esempio, trattamenti psicoterapeutici di vario tipo sembrano poter influenzare il sistema neuroendocrino. Una riduzione dei livelli plasmatici o urinari di cortisolo è stata osservata a seguito di diversi tipi di trattamento: psicoterapia di gruppo a orientamento esperienziale-esistenziale (23), gestione cognitivo-comportamentale dello stress (24), immaginazione guidata e musica (25), rilassamento coadiuvato da biofeedback in ipertesi (26), rilassamento in ambiente a ridotta stimolazione (27). Si è anche osservato un calo della concentrazione plasmatica di prolattina a seguito di psicoterapia di gruppo a orientamento esperienziale-esistenziale (23) o di un programma strutturato di “empowerment” di gruppo (28), nonché aumento dei livelli di beta-endorfina dopo terapia comportamentale in pazienti con emicrania (29), incremento del testosterone libero plasmatico (30) e riduzione delle catecolamine urinarie (31) in seguito a gestione cognitivo-comportamentale dello stress.

La psicoterapia sembra anche poter influenzare il sistema immunitario, anche se, prudenzialmente, è bene riguardare le evidenze disponibili come preliminari. Un gran numero di studi hanno esaminato l’effetto di vari tipi di interventi psicoterapeutici sui parametri immunitari, e molti di questi studi hanno riportato un effetto immunomodulatorio da parte di tali interventi. Secondo una recente meta-analisi relativa ad oltre 85 studi (32), le evidenze più robuste riguardano l’ipnosi e il condizionamento, mentre risultati solo sporadici

sono stati ottenuti con gli interventi di gestione dello stress, e scarso appare l’effetto del rilassamento.

Infine, particolarmente suggestivi appaiono i risultati di alcuni studi di neuroradiologia funzionale. In pazienti con depressione maggiore, dopo sei sedute di psicoterapia interpersonale è stato osservato un incremento del flusso cerebrale nel sistema limbico e nei nuclei della base, modificazioni analoghe a quelle osservate in pazienti trattati con venlafaxina (33). In un altro studio su pazienti con depressione maggiore, dopo 12 sedute di psicoterapia interpersonale si è osservato un incremento del metabolismo temporale e una riduzione di quello prefrontale, modificazioni analoghe a quelle osservate in un gruppo di pazienti trattati con paroxetina (34). Inoltre, in pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo trattati con terapia cognitiva e comportamentale è stata osservata una riduzione del metabolismo del nucleo caudato (35), similmente a quanto osservato nei pazienti trattati con fluoxetina (36).

La vasta mole di letteratura che da un canto documenta la presenza di modificazioni biologiche anche nei disturbi psichiatrici più “reattivi”, e d’altro canto mostra i rilevanti effetti biologici dei trattamenti psicologici, suggerisce che la medicina psicosomatica possa dunque proporsi come terreno privilegiato di incontro tra psicoterapia e trattamento farmacologico.

Indubbiamente, il trattamento integrato richiede maggiore impegno e presenta costi superiori. Tuttavia, in molti pazienti questi svantaggi sembrano poter essere controbilanciati da una serie di vantaggi. Abbiamo già ricordato come alcuni studi clinici controllati abbiano mostrato che l’associazione dei due trattamenti presenta dei vantaggi sul piano dell’efficacia terapeutica a lungo termine. Oltre all’effetto profilattico sulle ricadute, il trattamento integrato ha comunque anche altri vantaggi (37). Ad esempio, vi è la possibilità di ottenere sia un alleviamento dei sintomi che un miglioramento del funzionamento psicosociale, il che può risultare particolarmente utile in presenza di situazioni interpersonali difficili (ad esempio problemi coniugali), di difficoltà psicosociali di lunga durata (per esempio ridotte abilità sociali, o problemi emotivi come timidezza), o di disturbi di personalità. Inoltre, l’azione della psicoterapia sui sintomi residui (38) può essere particolarmente desiderabile nei casi ove vi sia una anamnesi di insoddisfacente benessere interepidico. Non va poi dimenticato che un rapporto psicoterapeutico può aumentare l’adesione al trattamento farmacologico, sia inizialmente che nel tempo, e può anche favorire il controllo e la gestione degli effetti indesiderati dei farmaci. Infine, va considerato che la combinazione di trattamento farmacologico e psicoterapia potrebbe avere un maggior “spettro di azione”,

con possibilità di trattare dei pazienti non rispondenti, o rispondenti solo parzialmente, ad entrambi i singoli tipi di trattamento. Sembra quindi potersi ragionevolmente ritenere che il trattamento integrato abbia un campo di applicazione non limitato ai casi particolarmente complessi e difficili, anche se per poter definire meglio le sue indicazioni cliniche sarà necessario in futuro condurre ulteriori studi miranti a valutare sia la sua efficacia relativa rispetto ai trattamenti singoli, sia il tipo di pazienti che ne beneficiano maggiormente.

Va sottolineato come particolare cura debba essere esercitata per far sì che i due trattamenti siano veramente integrati, e non semplicemente associati. Ciò che particolarmente bisogna evitare è aggiungere semplicemente, in modo “meccanico”, la psicoterapia al trattamento farmacologico. Alcuni pazienti trattati sia con farmaci che con una psicoterapia ricevono da chi li cura messaggi discordanti riguardo alla natura del disturbo e ai meccanismi di azione dei trattamenti. Questo comporta il rischio che i trattamenti non solo possano non agire sinergicamente, ma anzi possano competere tra loro, con una conseguente riduzione dell'efficacia.

Piuttosto, il trattamento psicologico va presentato al paziente come un trattamento che agirà in sinergia con quello farmacologico, utilizzando i concetti cardine della medicina psicosomatica e dell'approccio biopsicosociale come cornice integrativa. In questo modo, l'azione del farmaco, ad esempio sui sintomi somatici della depressione, può essere utilizzata per facilitare il lavoro psicoterapeutico, mentre l'azione della psicoterapia, ad esempio sullo stile di attribuzione e sul senso di efficacia personale, può essere sfruttata per rendere meno problematica la sospensione del trattamento farmacologico, che deve comunque essere lenta e graduale.

È importante fornire al paziente una chiara definizione delle finalità dell'impiego del farmaco, dei suoi vantaggi e dei suoi limiti, per evitare che ogni miglioramento venga attribuito esclusivamente al farmaco e che ad esso venga delegato il mantenimento dei risultati ottenuti. È bene seguire il principio generale di responsabilizzare il paziente e di cercare di giungere ad una “riformulazione interna” dei problemi presentati (39), contrastando ogni eventuale tendenza del paziente a situare all'esterno le cause e le soluzioni dei suoi problemi. L'importanza di questo aspetto del lavoro terapeutico è suggerita da alcuni studi su pazienti con disturbo di panico sottoposti a trattamento sia farmacologico che psicoterapico, in cui si è riscontrato un rischio di ricaduta più elevato nei pazienti che attribuivano il proprio miglioramento al trattamento farmacologico (40,41).

Va notato che i due trattamenti non debbono necessariamente essere somministrati dallo stesso professionista. Il trattamento integrato può essere proficuamente condotto in tandem da uno psichiatra e da uno psicoterapeuta, a condizione che condividano una prospettiva biopsicosociale come quella da noi presentata. Solo la condivisione di modelli ed intenti da parte dei curanti può consentire la vera integrazione dei due setting terapeutici, e dunque del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Regier DA, Narrow WE, Rae DE, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK: The de facto U.S. mental and addictive disorders service system. *Archives of General Psychiatry*, 1993, 50, 85-94.
2. Horwath E, Weismann MM: Epidemiology of depression and anxiety disorders. In: *Textbook in Psychiatric Epidemiology* (Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP, eds). New York, John Wiley & Sons, 1995, 317-344.
3. Faravelli C, Degl'Innocenti BG, Aiazzi A, Incerpi G, Pallanti S: Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *Journal of Affective Disorders*, 1990, 20, 135-141.
4. Üstün TB: The global burden of mental disorders. *American Journal of Public Health* 1999, 89, 1315-1318.
5. Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD, Rogers W, Spritzer K: Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illness. *Archives of General Psychiatry* 1995, 52, 11-19.
6. Ormel J, VonKorff M, Üstun B, Pini S, Korten A, Oldehinkel T: Common mental disorders and disability across cultures: results from the WHO collaborative study on psychological problems in general health care. *JAMA* 1994, 272, 1741-1748.
7. Murray CJ, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997, 349, 1498-1504.
8. Piccinelli M, Wilkinson G: Outcome of depression in psychiatric settings. *British Journal of Psychiatry* 1994, 164, 297-304.
9. Maj M, Vetro F, Pirozzi R, Lobracc S, Magliano L: Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *American Journal of Psychiatry* 1992, 149, 795-800.
10. Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J: Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harvard Review of Psychiatry* 1998, 5, 293-306.
11. Fava GA: Long-term treatment with antidepressant drugs: the spectacular achievements of propaganda. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2002, 71, 127-132.
12. Fava GA: Holding on: depression, sensitization by antidepressant drugs, and the prodigal expert. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1995, 64, 57-61.
13. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA: Six-year outcome for cognitive behavioral treatment symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry* 1998, 155, 1443-1445.
14. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P: Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 1998, 55, 816-820.
15. Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, Piasecki JM, Grove WM, Garvey MJ, Tuason VB: Differential relapse following cognitive

- therapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry* 1992, 49, 802-808.
16. Roth A, Fonagy P: What works for whom? A critical review of psychotherapy research. Guilford, New York, 1996. Trad. it. Psicoterapie e prove di efficacia. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1997.
 17. Thase M: Mood Disorders: Neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (Eds.): Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2000.
 18. Biondi M, Picardi A: Clinical and biological aspects of bereavement and loss-induced depression: a reappraisal. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1996, 65, 229-245.
 19. Zisook S, Shuchter SR: Depression through the first year after the death of a spouse. *American Journal of Psychiatry* 1991, 148, 1346-1352.
 20. Jacobs S, Ostfeld A: An epidemiological review of the mortality of bereavement. *Psychosomatic Medicine* 1977, 39, 344-357.
 21. Biondi M: Beyond the brain-mind dichotomy and toward a common organizing principle of pharmacological and psychological treatments. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1995, 64, 1-8.
 22. Siegel D: The developing mind. Guilford Press, New York, 1999.
 23. van der Pompe G, Duivenvoorden HJ, Antoni MH, Visser A, Heijnen CJ: Effectiveness of a short-term group psychotherapy program on endocrine and immune function in breast cancer patients: an exploratory study. *Journal of Psychosomatic Research* 1997, 42, 453-466.
 24. Antoni MH, Cruess S, Cruess DG, Kumar M, Lutgendorf S, Ironson G, Dettmer E, Williams J, Klimas N, Fletcher MA, Schneiderman N: Cognitive-behavioral stress management reduces distress and 24-hour urinary free cortisol output among symptomatic HIV-infected gay men. *Annals Behavioral Medicine* 2000, 22, 29-37.
 25. McKinney CH, Antoni MH, Kumar M, Tims FC, McCabe PM: Effects of guided imagery and music (GIM) therapy on mood and cortisol in healthy adults. *Health Psychology* 1997, 16, 390-400.
 26. McGrady A, Woerner M, Bernal GA, Higgins JT, Jr. Effect of biofeedback-assisted relaxation on blood pressure and cortisol levels in normotensives and hypertensives. *Journal of Behavioural Medicine* 1987, 10, 301-310.
 27. Turner JW, Jr, Fine TH: Effects of relaxation associated with brief restricted environmental stimulation therapy (REST) on plasma cortisol, ACTH, and LH. *Biofeedback and Self-Regulation* 1983, 8, 115-126.
 28. Lökk J, Arnetz B: Psychophysiological concomitants of organizational change in health care personnel: effects of a controlled intervention study. *Psychotherapy and Psychosomatics* 1997, 66, 74-77.
 29. van der Helm-Hylkema H, Orlebeke JF, Enting LA, Thijssen JH, van Ree J: Effects of behaviour therapy on migraine and plasma beta-endorphin in young migraine patients. *Psychoneuroendocrinology* 1990, 15, 39-45.
 30. Cruess DG, Antoni MH, Schneiderman N, Ironson G, McCabe P, Fernandez JB, Cruess SE, Klimas N, Kumar M: Cognitive-behavioral stress management increases free testosterone and decreases psychological distress in HIV-seropositive men. *Health Psychology* 2000, 19, 12-20.
 31. Antoni MH, Cruess DG, Cruess S, Lutgendorf S, Kumar M, Ironson G, Klimas N, Fletcher MA, Schneiderman N: Cognitive-behavioral stress management intervention effects on anxiety, 24-hr urinary norepinephrine output, and T-cytotoxic/suppressor cells over time among symptomatic HIV-infected gay men. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000, 68, 31-45.
 32. Miller GE, Cohen S: Psychological interventions and the immune system: a meta-analytic review and critique. *Health Psychology* 2001, 20, 47-63.
 33. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R: Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 2001, 58, 641-648.
 34. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Ho ML, Ho MK, Au SC, Maidment K, Baxter LR Jr: Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry* 2001, 58, 631-640.
 35. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Jr, Martin KM, Phelps ME: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1996, 53, 109-113.
 36. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford P, et al: Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1992, 49, 681-689.
 37. Rush AJ: Mood disorders: treatment of depression. In Sadock, B.J. and Sadock, V.A. (Eds.), Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2000.
 38. Fava GA: Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychological Medicine* 1999, 29, 47-61.
 39. Guidano VF: The self in process. Toward a post-rationalist cognitive therapy. New York, Guilford Press, 1991. Trad. it.: Il Sé nel suo divenire. Verso una terapia cognitiva post-razionalista. Boringhieri, Torino, 1992.
 40. Basoglu M, Marks IM, Kilic C, Brewin CR, Swinson RP: Alprazolam and exposure for panic disorder with agoraphobia. Attribution of improvement to medication predicts subsequent relapse. *British Journal of Psychiatry* 1994, 164, 652-659.
 41. Biondi M, Picardi A: Attribution of improvement to medication and increased risk of relapse of panic disorder with agoraphobia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, in corso di stampa.