

Sintomi Psicici e Somatici dei Disturbi dell'Umore: razionali di terapia

Psychiatric and somatic symptoms in depressive disorders: approach to treatment

M. MAURI
D. RAMACCIOTTI

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia
e Biotecnologie, Clinica Psichiatrica,
Università di Pisa

Key words

Somatic symptoms • SNRI • Special populations • Remission

Correspondence: Prof. M. Mauri, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Clinica di Psichiatria, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa - E-mail: mmauri@psico.med.unipi.it

Summary

Depression is still underestimated, despite its high incidence, and its impact on subjective quality of life. To accurately diagnose and to adequately treat depression are still the key points to obtain a good response during acute phases and to reduce the risk of relapses/recurrences.

Somatic symptoms (namely, headache, stomachache, on the back pain, etc.) may be precursors or prodromals of a depressive episode, preceding for years the onset of mood disorders. Nonetheless, their detection is complicated, because somatic symptoms are often underestimated or misinterpreted.

Physical symptoms are part of typical depressive symptomatology. Changes in energy, sleep, neurovegetative functions and sexual activity are common during a major depressive episode. Nonetheless, special populations of patients may show only this aspect of depression. Cognitive symptoms of depression in the elderly or during childhood or adolescence are often "covered" by the presence of physical symptoms; depressed mood or low energy levels are considered by the patient (and sometimes by physicians) as the "obvious consequence" of enduring physical symptoms, that are disturbing, interfering with social adaptation and thereof producing significant levels of impairment.

The accurate detection of all the aspects of a mood disorder is the first step, especially in special populations of patients (elderly, childhood, pregnant women, etc.). Early detection of mood liability, mood instability, low energy levels, diurnal variations, loss of interest and pleasure is fundamental for a correct diagnosis. Sometimes, patients are closely focused on physical symptoms and tend to explain every other psychological manifestation as a consequence of the loss of subjective well-being.

The aim of our observation is to reconsider the importance of a complete psychopathological assessment of patients with physical/somatic complaints. This is important for two main reasons:

- 1) to consider physical complaints as a part of a more complicated syndrome;*
- 2) to achieve as a treatment goal, a remission and not only a reduction of frequency or intensity of these symptoms.*

Findings from the literature show that physical symptoms may precede and follow major mood episodes, and may contribute, as residual manifestations, to increasing the risk or relapse or recurrence. Our aim is to consider as a new treatment option, these drugs that seem to be as equally effective on mood as on physical symptoms (SNRI). A new SNRI (duloxetine) seems to be useful in order to improve mood symptomatology during acute major depression episodes and to reduce distress due to the persistence of physical symptoms.

Prevalenza dei sintomi somatici della Depressione e modalità "somatica" di presentazione dei quadri depressivi

INTRODUZIONE

Nel 1997 la *World Health Organization (WHO)* ha stabilito che la Depressione rappresenta la quarta causa di "disabilità" nel mondo ed è previsto che nel 2020 tale patologia sarà seconda solo alle patologie ischemiche cardiache¹.

La Depressione presenta una sintomatologia ad insorgenza precoce, spesso sottostimata; ciò determina un ritardo nel riconoscimento e di conseguenza nell'impostazione del trattamento, con significative conseguenze sia in termini di qualità che di durata della vita del paziente che ne è affetto.

Poiché la precocità della diagnosi e l'impostazione di un trattamento efficace assicurano una minore gravità della sintomatologia depressiva nel lungo termine e diminuiscono il rischio di ricadute², è importante che i medici acquisiscano strumenti e conoscenze tali da consentire un riconoscimento precoce del quadro clinico.

Nonostante la disponibilità di oltre 40 molecole antidepressive di classi diverse, solo il 30-40% dei pazienti ottiene una completa remissione³.

Tra i pazienti seguiti dai Medici di base per una sintomatologia "fisica" molti risultano affetti da quadri depressivi: il dolore, in particolare, può rappresentare un indice precoce di Depressione.

Una sintomatologia fisica continua o una storia protratta di algie diffuse, che persistono nonostante un trattamento adeguato, dovrebbero far presupporre ai clinici che il paziente possa essere a maggior rischio di sviluppare un episodio di Depressione; infatti questi soggetti depressi, se confrontati a coloro che non lamentano una sintomatologia residua, presentano anche un maggior numero di ricadute⁴.

Alcuni Autori⁵ riportano tassi di prevalenza per il Disturbo Depressivo pari al 15% nella popolazione generale nell'arco della vita, e tale disturbo risulta 1,7 volte più frequente nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Si stima che circa 340 milioni di persone al mondo, e 18 milioni solo negli Stati Uniti, soffrano di Depressione nell'arco della loro vita⁶. I soggetti depressi hanno un costo per la sanità che risulta essere da 2 a 3 volte più elevato rispetto a quelli affetti da altre patologie⁷: ciò può essere motivato sia dalla difficoltà di operare una corretta diagnosi, sia dalla difficoltà di individuare un adeguato trattamento per i sintomi precoci di questo disturbo. Ad un'osservazione retrospettiva, i pazienti con una diagnosi effettuata tardivamente riferivano di frequente una sintomatologia depressiva insorta durante la gio-

vane età, ma mai correttamente diagnosticata. Soltanto una minoranza di pazienti riceve una diagnosi esatta ed un trattamento adeguato e questo dato non mostra sostanziali cambiamenti nel tempo¹. I soggetti con una diagnosi non corretta hanno un rischio più elevato di presentare quadri di maggiore gravità, maggiore numero di ricorrenze, pause libere dal disturbo più brevi e peggiore risposta al trattamento rispetto agli individui in cui il disturbo è riconosciuto e trattato più precocemente. Questa ipotesi è parzialmente supportata da una ricerca che indica come i sintomi depressivi subclinici o sottosoglia durante la giovane età predicano l'insorgenza di un episodio depressivo in età adulta, incrementandone il rischio fino a 2-3 volte⁸.

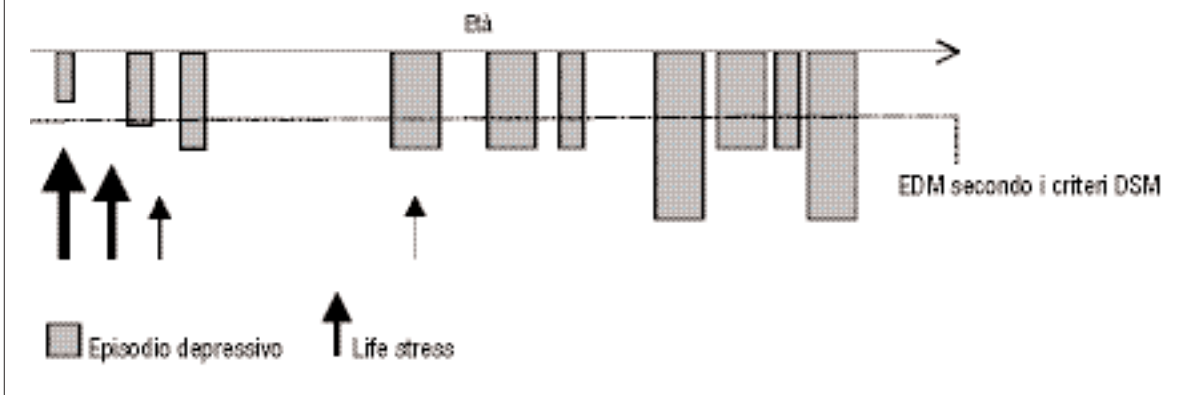
In questa categoria di soggetti, la sintomatologia fisica spesso aspecifica o non meglio definita (vaghi malslesseri addominali, cefalea, enuresi, mal di schiena) può costituire il precursore di una patologia psicologica identificabile come prodromo di un Disturbo Depressivo.

Negli studi controllati, i tassi di remissione del Disturbo Depressivo sono tipicamente inferiori al 50%^{9 10}: ciò significa che un considerevole numero di pazienti continua a presentare una sintomatologia depressiva residua e che la risposta al trattamento farmacologico è stata parziale o nulla. Questi dati necessitano di ulteriori conferme, tuttavia, studi recenti sembrano supportare l'ipotesi che l'inadeguatezza dei trattamenti e la cronicizzazione possano contribuire ad accelerare il decorso del disturbo clinico attraverso cambiamenti morfologici delle strutture cerebrali¹¹.

Il Disturbo Depressivo e il Disturbo Bipolare sono patologie geneticamente complesse; alcuni dati suggeriscono che quando soggetti "geneticamente vulnerabili" subiscono eventi vitali stressanti quali la morte, il divorzio, problematiche finanziarie, un trauma o un'aggressione, si possono manifestare episodi depressivi, si può assistere ad un peggioramento dell'episodio già presente o si possono presentare delle ricadute.

L'assenza di un'adeguata terapia di mantenimento, laddove esista una diatesi genetica considerata anche l'inevitabile presenza di fattori vitali stressanti, può determinare riacutizzazione del disturbo e rendere il paziente più vulnerabile anche ad eventi stressanti di minor entità; anche eventi stressanti minori possono arrivare a causare gravi episodi depressivi¹² (Fig. 1). Lo stigma ed una scarsa adesione alla terapia farmacologica possono contribuire ad un inadeguato trattamento che porta ad un peggioramento del disturbo. Questo pattern di ricorrenze, l'aumento della frequenza degli episodi depressivi e la crescente gravità del quadro clinico, possono determinare nel tempo una ridotta neurogenesi, atrofia neuronale, morte del-

Fig. 1. Influenza dei fattori vitali stressanti nel corso della vita, nella depressione non trattata (da Greden, 2001, mod.).
Influence of stress on the lifetime course of untreated depression.



le cellule ed alterazioni dell'ippocampo, come dimostrato da studi di *neuroimaging* condotti su questi pazienti¹³⁻¹⁵. Un maggior numero di studi, il contributo clinico, tecniche di *neuroimaging* e genetiche, una valutazione più approfondita dei fattori stressanti, sono necessari per confermare come ed in quale modo queste alterazioni neurochimiche contribuiscano allo sviluppo del quadro depressivo.

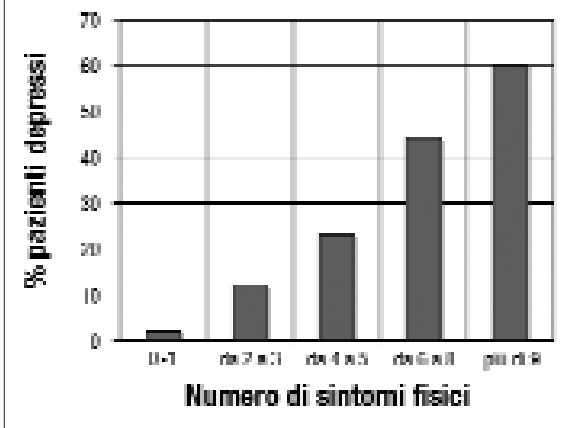
Lamentele fisiche e dolore come espressione somatica del Disturbo Depressivo

Il DSM IV³³, le altre nomenclature e la maggior parte delle descrizioni riguardanti la Depressione fino

dalle narrazioni di Ippocrate hanno descritto come caratteristica comune a questa patologia i disturbi gastrointestinali, i disturbi del pattern ipnico, la cefalea, le alterazioni dell'appetito, la stanchezza, i dolori e diverse lamentele fisiche.

Nell'ambito della Medicina Generale, Kroenke et al.¹⁶ hanno rilevato l'esistenza di una significativa associazione tra numero di lamentele fisiche riferite e percentuale di pazienti depressi (Fig. 2); nei pazienti con un numero di sintomi somatici tra 0 e 5 la prevalenza del disturbo depressivo risultava compresa tra il 2% ed il 23%, per i soggetti con un numero superiore (6-8) la prevalenza raggiungeva il 40%, il campione che lamentava ai propri Medici di base la presenza di almeno 9 sintomi somatici, presentava un quadro clinico depressivo nel 60% dei casi. Va inoltre sottolineato che nel 50% dei soggetti con dolore cronico si riscontra una Depressione clinica¹⁷.

Fig. 2. Rapporto tra numero di sintomi fisici e percentuale di pazienti depressi (da Kroenke et al., 1994, mod.).
Numerous physical symptoms more strongly suggest mood disorder than fewer physical symptoms.



Sintomi fisici, dolore e diagnosi

Malgrado questa storica tradizione e i dati esistenti in letteratura, i sintomi fisici complicano la diagnosi di Depressione, contribuendo al confronto che divide Medici di base e Psichiatri di fronte a questa categoria di pazienti.

I pazienti con Depressione riferiscono spesso i sintomi fisici, in particolare il dolore, come unico e principale disagio invece di lamentare sintomi psicologici e problematiche di tipo sociale.

Tale presentazione, spesso associata ad una breve valutazione anamnestica, può rendere più complicato, per il medico curante, il riconoscimento di una Depressione "mascherata".

Poiché spesso la sintomatologia fisica è l'unica lamentela riportata dal paziente, molti medici non

prendono in considerazione la possibile esistenza, e quindi la diagnosi, di un quadro depressivo sottostante.

Lesse, già venti anni fa, riportava che circa il 30% dei pazienti con Depressione lamenta una sintomatologia fisica per più di 5 anni prima di ricevere una diagnosi ed un trattamento adeguati¹⁸. Simon et al.¹⁹, in uno studio internazionale, hanno dimostrato che molto spesso i pazienti, visitati negli ambulatori di Medicina Generale, tendono a lamentare una sintomatologia fisica piuttosto che psichica. Analizzando i dati di circa 1.146 pazienti con diagnosi di Depressione, hanno rilevato che al momento della visita ben il 69% del campione (791 soggetti) lamentava più che altro una sintomatologia fisica e addirittura l'11% (126), quando esplicitamente richiesto, negava la sintomatologia depressiva. Solo i pazienti che avevano uno stretto rapporto di fiducia nei confronti del proprio medico riferivano, più degli altri, la presenza di un'eventuale sintomatologia psichica associata alle lamentele somatiche. I medici curanti, a loro volta, erano in grado di diagnosticare la Depressione in modo più accurato quando venivano riferite problematiche di natura psico-sociale dai loro pazienti. Il disagio psico-sociale, infatti, orienta più frequentemente il medico alla diagnosi psichiatrica. Kirmayer et al.²⁰, in uno studio che raccoglieva 75 soggetti con Depressione Maggiore o Disturbo d'Ansia, hanno evidenziato come solo 17 (22%) soggetti fossero stati correttamente inquadrati come affetti da un disturbo psichiatrico quando mostravano una sintomatologia quasi esclusivamente fisica, rispetto ai 58 (77%) che manifestavano anche una problematica di natura psico-sociale. Questi Autori giunsero quindi alla conclusione che esiste un distinto gruppo di soggetti la cui Depressione, che si accompagna a lamentele somatiche, è "meno riconosciuta". Poiché le manifestazioni somatiche tendono ad essere in alcuni casi i sintomi d'esordio del Disturbo Depressivo, è importante che il medico raccolga un'anamnesi più dettagliata possibile, ponendo particolare attenzione ai quadri caratterizzati da lamentele somatiche in assenza di reali problematiche di natura fisica.

Correlazione tra sintomi fisici e Depressione

Kroenke et al.¹⁶ hanno utilizzato l'approccio opposto per studiare quanto le manifestazioni somatiche siano frequentemente riferite dai pazienti con disturbi psichiatrici.

Nello studio da loro condotto su 1.000 pazienti è stato evidenziato quanto la presenza di sintomi fisici in-

crementasse la presenza di un Disturbo dell'Umore o d'Ansia da 2 a 4 volte (Fig. 2).

In questo campione, il 34-46% dei pazienti con sintomi somatici presentavano un Disturbo dell'Umore; solo il 2% dei pazienti senza fenomenica somatica o con un solo sintomo fisico aveva un Disturbo Depressivo, la percentuale saliva al 60% quando i pazienti lamentavano 9 o più sofferenze fisiche. I risultati di questo studio mostrano la stretta correlazione esistente tra sintomi fisici e psichici.

In uno studio condotto in Inghilterra da Medici di base, Gerber et al.²¹ mettono in evidenza la relazione esistente tra le manifestazioni fisiche riferite dai pazienti ed i sintomi depressivi riportati.

I ricercatori hanno valutato un numero elevato di soggetti depressi (1.042) con la *Hopkins Symptom Checklist 49-Items Depression Scale* ed hanno fatto compilare ai medici una scala che registrava la modalità di presentazione delle lamentele fisiche riferite.

I risultati dello studio hanno mostrato che le lamentele riferite mostravano in termini di predittività una correlazione positiva ("*high positive predictive value*" = PPV) tra Depressione e disturbi del sonno (PPV 61%), stanchezza (PPV 60%), 3 o più lamentele somatiche (PPV 56%), dolori muscolari non meglio precisati (PPV 43%), mal di schiena (PPV 39%), amplificazione di sintomi già noti o vaghe lamentele somatiche (PPV 39%). I ricercatori hanno concluso che i pazienti depressi frequentemente giungono presso gli ambulatori dei Medici di base presentando una sintomatologia che spesso è da ascrivere ad una Depressione non riconosciuta e quindi non adeguatamente trattata.

Sintomi fisici, dolore e ricorrenze depressive

I sintomi fisici ed il dolore non sono soltanto un indicatore precoce di Depressione, ma possono rappresentare, anche dopo la fase acuta, un indice di ricorrenza.

Paykel et al.⁴ hanno valutato 64 pazienti depressi trattati con terapia antidepressiva e seguiti ogni 3 mesi fino alla remissione e per un periodo successivo; dei 60 pazienti in remissione dopo 15 settimane 19 (32%) presentavano ancora una sintomatologia residua.

Dai risultati si evince che i sintomi residui sono più frequenti nei pazienti con una sintomatologia più grave, ed in particolare il 94% di questi soggetti depressi aveva più frequentemente manifestato una sintomatologia prolungata di lamentele fisiche da lievi a moderate. Un totale di 57 soggetti che avevano raggiunto la remissione vennero poi seguiti in un fol-

low-up per un periodo da 12 a 15 mesi per identificare le percentuali di ricaduta. I risultati di questa osservazione prolungata indicavano che i sintomi residui erano forti predittori di successive e precoci ricadute, infatti queste si sono manifestate in 13 (76%) dei 17 soggetti che avevano lamentato una sintomatologia residua e soltanto in 10 (25%) dei 40 pazienti che non avevano manifestato sintomi residui.

Questo studio ha evidenziato l'esistenza di una correlazione positiva tra miglioramento del sintomo fisico ed emotivo e la probabilità di raggiungere la remissione; inoltre i pazienti con sintomatologia residua presentano un maggior rischio di ricadute qualora la sintomatologia presentata sia prevalentemente di tipo fisico.

I sintomi fisici di lunga durata ed il dolore, persino in presenza di miglioramento di alcuni sintomi psicologici, dovrebbero quindi indicare al medico che un paziente può non aver raggiunto la completa remissione dalla Depressione.

Sintomi fisici della Depressione: bisogni non soddisfatti delle popolazioni speciali

Spesso sintomi fisici non troppo ben precisati vengono attribuiti alla "sindrome da fatica cronica", alla fibromialgia, alla ipersensibilità a diverse sostanze chimiche, all'intolleranza al lievito, all'ipoglicemia; alcuni di questi soggetti, in realtà, sono affetti da Depressione.

Alcuni pazienti, che lamentano diversi malesseri fisici, usualmente hanno difficoltà nel riconoscere la capacità di identificare i propri sentimenti e le conflittualità interne. Possono invece polarizzarsi sul cibo, provare ad utilizzare una dieta alternativa, riposarsi o assumere terapie diverse per affrontare queste problematiche precisate.

Per altri, il legame tra Depressione e sintomatologia somatica può avere un'origine culturale. Diversamente dalla sintomatologia fisica, la Depressione è vista con vergogna e le malattie fisiche associate alla Depressione hanno invece un significato culturale ben preciso.

Per esempio in Giappone la parola "hara", che significa addome, è usata in vari riferimenti culturali ed in letteratura per esprimere le emozioni. Il dolore addominale, rappresenta uno dei più comuni sintomi dei pazienti depressi di origine giapponese. I clinici devono porre attenzione ai sintomi fisici non altrimenti spiegati di tutti i pazienti, ma in particolare in alcune popolazioni speciali quali le donne, gli anziani, le persone meno abbienti, alcuni gruppi culturali, i pazienti malati ed i carcerati.

Questi gruppi propongono una sfida per i clinici per-

ché i loro disturbi fisici possono mascherare il problema reale: la Depressione.

Popolazioni speciali

DONNE

Le donne soffrono di Depressione più spesso degli uomini, mostrando un'incidenza circa doppia⁵, e la stessa sintomatologia fisica sembra, tra loro, essere più frequente²². Utilizzando dati provenienti dal *National Comorbidity Study* (NCS) condotto su 8.098 persone di età compresa tra 15 ed i 54 anni, Silverstein ha osservato solo una piccola differenza tra i tassi di incidenza per Depressione tra i due sessi, ma ha rilevato che il numero delle donne depresse con sintomatologia fisica è circa il doppio dei soggetti di sesso maschile²². Tra i sintomi fisici si ritrovano più spesso disturbi del sonno, stanchezza od alterazioni dell'appetito.

Dopo sei mesi, il 7,6% delle donne mostrano una sintomatologia fisica, contro solo il 3,6% degli uomini. La differenza tra i due sessi riguardo alla Depressione è invece più piccola, il 3% delle donne contro il 2,3% degli uomini.

Il tasso di Depressione risulta elevato anche tra le donne che soffrono di dolore cronico come sostenuto da uno studio effettuato su 73 soggetti seguiti ambulatorialmente presso una clinica per il trattamento del dolore a Washington²³.

L'età media dei pazienti era 45,2 anni e la lunghezza media della persistenza dei sintomi era di 7,1 anni. In questo studio, il 48% dei pazienti riferiva mal di schiena, un 22% dolore al volto o mal di testa, il 19% dolore alle anche od alle ginocchia, il 17% dei soggetti altri tipi di dolore. Da sottolineare che gli esami eseguiti erano comunque insufficienti a dare una spiegazione reale al dolore lamentato.

I risultati di questo studio mostravano che il 49% dei pazienti con Depressione soddisfacevano i criteri del DSM III²⁴, ed inoltre che le donne depresse avevano livelli di dolore più elevati delle non depresse e degli uomini sia depressi che non depressi.

ANZIANI

La Depressione negli anziani è vista spesso come un'inevitabile conseguenza delle problematiche fisiche, economiche e sociali che accompagnano l'invecchiamento stesso.

Si stima che solo il 10% della popolazione anziana venga esaminato dal punto di vista psichiatrico²⁵. Infatti, nonostante i criteri per la Depressione Maggiore includano flessione dell'umore e perdita di interessi, i medici, quando valutano un anziano per un Disturbo di tipo Depressivo, tendono a focalizzarsi

quasi esclusivamente sull'umore. L'anedonia, che può risultare ovvia, viene considerata un sintomo meno importante dal punto di vista clinico²⁶.

Gli anziani depressi possono non accettare la condizione patologica poiché la stigma della malattia psichiatrica risulta forse più severa tra gli anziani di quelli che considerano semplicemente la Depressione una condizione frequente della vecchiaia. Può risultare talora ingannevole il fatto che il paziente stesso tenda ad interpretare i propri vissuti depressivi come secondari al disturbo fisico "*Se mi passasse questo dolore allo stomaco starei bene*". È da sottolineare inoltre che la malattia psichica viene, dall'anziano stesso, direttamente subordinata alla malattia somatica: come dire appunto che le problematiche psicologiche siano una diretta conseguenza delle problematiche di natura fisica.

Uno studio ha osservato per 4 anni 1.286 pazienti di età superiore ai 65 anni per determinare il tasso di declino fisico rispetto ai pazienti anziani trattati per Depressione²⁷. I sintomi depressivi sono stati determinati utilizzando la CES-D (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*) ed ai pazienti è stato richiesto di sottoporsi ad una serie di tests per valutare il funzionamento fisico. Dopo 4 anni, i pazienti con alti punteggi per la scala che valutava la Depressione mostravano un significativo decremento della scala sul funzionamento fisico rispetto a quelli con punteggi minori alla CES-D.

POVERI

I poveri sono una tra le categorie più trascurate. La capacità di raggiungere e trattare i bisogni di questa popolazione può essere limitata per chi lavora nei centri di salute mentale. Legato al problema economico e sociale, la gente povera può esprimere Depressione con i sintomi fisici a causa di mancanza di conoscenza, per evitare lo stigma, o per qualificarsi per il trattamento nei regimi assicurativi che non riguardano i problemi psicologici. Non è raro inoltre che la Depressione possa essere trascurata o non riconosciuta tra queste persone. Alcuni studi tuttavia, hanno mostrato che la Depressione è frequente nei gruppi sociali di basso livello socio-economico.

In uno studio a lungo termine²⁸ 593 soggetti di una piccola comunità Canadese sono stati valutati per un periodo di 16 anni. La Depressione e l'Ansia sono stati studiati, in relazione allo stato sociale ed al cambio dello stesso, durante il corso del tempo. La prevalenza della Depressione all'inizio dello studio era 10,7% per gli uomini e 13,5% tra le donne nel gruppo a basso livello economico. Tassi minori di Depressione sono stati invece ritrovati all'interno delle classi socioeconomiche alte (0% uomini, 3,6% donne) e medie (4,3% uomini, 4,5% donne). Alla fi-

ne dello studio i tassi di Depressione erano lievemente variati, ma il gruppo di basso livello sociale mostravano il tasso più elevato di Depressione (9,6% per gli uomini e 12,7% per le donne contro 0,9% per uomini e 0,0% per le donne delle classi sociali più elevate).

Un altro studio²⁹ ha indagato la Depressione in pazienti di bassa classe socioeconomica. È stato preso in considerazione un totale di 18.414 pazienti di età compresa tra i 16 ed i 94 anni, reclutati in 55 ambulatori di Medici di base e seguiti per un disturbo di tipo Depressivo. Tra questi pazienti il 66,1% erano donne, il 24,9% pensionati, il 4,1% disoccupati, il 3,1% invalidi permanenti al lavoro e il 3,0% con un'invalidità momentanea. La Depressione era significativamente più elevata tra i disoccupati (15,2%), tra gli invalidi permanenti (23,2%) e tra coloro che manifestavano un'inabilità al lavoro momentanea (18,7%). Per quanto questi studi mostrino chiaramente quanto la Depressione sia più frequente nelle popolazioni economicamente più disagiate, è ancora necessario ricercare i motivi per cui questi pazienti frequentemente soffrono di Depressione con associata una sintomatologia somatica.

GIOVANI ED ADOLESCENTI

La reale difficoltà di riconoscere la Depressione nei giovani, già in passato considerata una forma "mascherata", è legata alla sua modalità di presentazione; frequenti infatti sono i sintomi non specifici o non usualmente associati al tipico quadro clinico depressivo. Lamentele somatiche, problemi comportamentali e comportamenti delinquenziali, enuresi notturna, problemi di inserimento e di apprendimento a scuola spesso possono rappresentare una fenomenica di tipo depressivo. I giovani mostrano una bassa consapevolezza delle loro emozioni ed hanno difficoltà nell'esprimere verbalmente i propri sentimenti. Sintomi fisici in assenza di patologia od abuso di sostanze, possono rappresentare un sintomo di tipo Depressivo.

In uno studio condotto tra giovani ed adolescenti, valutati per disturbi affettivi e del comportamento³⁰, 162 ragazzi tra gli 8 ed i 18 anni sono stati seguiti per un Disturbo Depressivo con sintomatologia somatica. Valutati con la *Diagnostic Interview For Children And Adolescents – Revised*, il 69,2% di questi presentavano almeno 1 sintomo fisico che interferiva con i livelli di funzionamento. Il più comune era rappresentato dal mal di testa (50,6%), ma frequenti erano altresì mal di stomaco e dolore addominale, tremori, vertigini e diplopia. I pazienti con diagnosi di Depressione mostravano più frequentemente cefalea (57,8%). Nei ragazzi, diversamente dagli adulti, il sesso non rappresenta un fattore di distinzione per

quanto riguarda l'incidenza della Depressione o della sintomatologia somatica.

In uno studio recente, condotto su pazienti ambulatoriali di età media 13,8 anni, i genitori valutavano i figli con la *Child Behavior Checklist*, ed ai giovani pazienti veniva somministrata la *Youth Self-Report*³¹. Così come era atteso, l'Ansia e la Depressione erano più elevate nel gruppo valutato per Ansia e Depressione mentre la componente somatica (punteggi medi = 6,8) era più elevata tra i ragazzi con disturbi somatoformi. Tuttavia, per i giovani che soffrono di Depressione, venivano spesso evidenziati sintomi corporei (punteggi medi = 4,9). In questa popolazione speciale la Depressione somatica deve quindi essere presa in considerazione quando appare chiaro che non esistano altri problemi di salute. I giovani ed i ragazzi tendono ad esprimere i problemi emotivi attraverso lamentele fisiche e si può prendere in considerazione una Depressione con sintomi somatici qualora il dolore fisico non risponda ad un trattamento specifico.

GRUPPI CULTURALI DIVERSI

Nelle diverse culture il sentimento di dolore e la Depressione può essere vissuta ed espressa in modo diverso. Tuttavia il progresso tecnologico e l'immigrazione dei popoli ha attenuato le differenze tra le diverse culture, anche se la Depressione e i suoi sintomi mostrano ancora diverse sfumature espressive in popolazioni diverse. Nelle culture dove la Depressione è vista come una debolezza, i sintomi fisici possono molto spesso mascherare i sintomi depressivi. Nel continente Africano, per esempio, notiamo come nella fascia settentrionale prevalgano la Depressione mascherata e la Depressione delirante rispetto alla *sindrome depressiva* classica, tenuto conto della riluttanza degli Arabi a verbalizzare l'umore depresso giacché l'espressione pubblica dei propri stati affettivi viene percepita come infamante. Nella cultura araba la diffidenza è la manifestazione più elevata di saggezza, per cui si ammette che la sintomatologia, in realtà, costituisce l'esagerazione di una tendenza naturale, piuttosto che uno specifico target di malattia mentale. Significativa risulta anche la quasi totale assenza di eventuali deficit dell'autostima e del senso di colpa. Ciò che colpisce, confrontando la Depressione nel mondo occidentale con la cultura africana, consiste nel fatto che da noi prevale la visione intimistica del male, quella interna alla persona, mentre in Africa la causa del male si colloca all'esterno del soggetto³². Un punto cruciale nell'analisi dei disturbi affettivi nei diversi continenti risiede nel fatto che vi è una pluralità di modi per esprimere i sintomi depressivi, a secondo del contesto in cui ci si trova, e che tale va-

riabilità non viene adeguatamente filtrata dai vari strumenti psicodiagnostici.

In uno studio mondiale¹⁹ condotto su 1.146 soggetti, utilizzando i criteri del DSM-IV³³ per identificare la presenza di un Episodio Depressivo, sono stati inclusi, in modo consecutivo e casuale, pazienti di diverse nazionalità (turca, greca, indiana, tedesca, svedese, nigeriana, inglese, giapponese, cilena, francese, brasiliana, ed americana) valutati utilizzando la versione ridotta a 12-items del *General Health Questionnaire* (GHQ), scala ritenuta molto sensibile nell'identificare quei pazienti che presentano una sintomatologia psichiatrica di lieve entità in pazienti con patologia internistica. I pazienti che secondo questa scala presentavano un punteggio all'interno dell'80esimo percentile sono stati anche intervistati con il *Composite International Diagnostic Interview*, versione per i Medici di base. Il range di pazienti di tutte le nazionalità che riportavano solo sintomi fisici variava dal 45 fino al 95%, il che indicava una significativa riluttanza a parlare o anche semplicemente a riconoscere una Depressione.

In Grecia, Germania, Nigeria e Giappone i pazienti hanno una tendenza maggiore a non accettare una sintomatologia psicologica. Anche la prevalenza ed il tipo di sintomi fisici possono essere correlati all'ambiente culturale del paziente. Uno studio di Waza et al. confronta i sintomi fisici di pazienti seguiti da Medici di base con una diagnosi di Depressione in Giappone (104) e Stati Uniti (85)³⁴. I pazienti giapponesi riportano un maggior numero di sintomi fisici ed in una percentuale più elevata (27%) rispetto ai soggetti americani (9%).

Un altro studio³⁵ ha indagato la Depressione sugli ebrei immigrati negli Stati Uniti dalla Russia. Per un periodo di oltre un mese, 47 pazienti sono stati affidati a Medici di base bilingue o che facilmente potevano essere valutati con la *Hamilton Rating Scale* e la *Back Depression Inventory*. La maggior parte dei pazienti viveva negli Stati Uniti da almeno 6 anni ed erano ancora disoccupati. Una Depressione clinicamente significativa è stata diagnosticata in 25 pazienti; di questi pazienti l'88% aveva comunque ricevuto in precedenza diagnosi diverse da internisti che ritenevano il loro problema di natura fisica.

La Depressione somatica può anche essere il risultato di circostanze legate alla decisione di lasciare il proprio paese di origine, al disagio di essere immigrato o alla nuova condizione, ma anche barriere linguistiche e culturali possono impedire l'espressione di problemi emotivi come la Depressione. La ragione per cui gli immigrati non riconoscono la Depressione, come potrebbe fare un individuo che ha sempre abitato nello stesso paese, potrebbe risiedere nella constatazione che la Depressione, di fatto, risulti in-

distinguibile dalla tristezza che ha accompagnato l'emigrazione, cosicché la Depressione è percepita come una parte normale della vita di tutti i giorni. All'interno, poi, di uno stesso gruppo etnico non mancano alcune divergenze nel tipo e nella qualità dei sintomi espressi, a seconda del particolare sito geografico di appartenenza e dei diversi contesti economici, politici, storici, che rendono ancor più complesso un esatto inquadramento diagnostico.

In conclusione dovrebbe esser presa in considerazione la diagnosi differenziale con la Depressione in quei pazienti immigrati con sintomi somatici di difficile diagnosi incluso il dolore.

PAZIENTI MALATI

I pazienti affetti da una malattia fisica o con una malattia terminale sono solitamente depressi. Tuttavia la diagnosi di Depressione Maggiore può essere difficile proprio perché legata al presupposto che i sintomi depressivi siano caratteristici nelle malattie croniche o terminali. I sintomi fisici che lamentano sia i pazienti depressi che quelli con malattie terminali spesso fanno parte della malattia stessa con cui può esser confusa la diagnosi di Depressione. Nonostante questo, sintomi fisici possono essere tuttavia un indicatore di Depressione anche nel contesto della malattia fisica.

In uno studio³⁶, in cui sono stati intervistati 130 pazienti con malattie terminali, è stata dimostrata la difficoltà di fare diagnosi di Depressione. I pazienti venivano suddivisi in 2 gruppi in base alla loro soglia (*High* o *Low*) per la Depressione secondo i criteri dei *Research Diagnostic Criteria* (RDC) e gli *Endicott's revised Criteria*. Il tasso di Depressione molto grave (13%) era uguale secondo entrambi i set di criteri diagnostici. La Depressione di gravità minore è risultata essere significativamente più frequente usando entrambi i criteri diagnostici: 26,1% per gli RDC e 23,1% per gli *Endicott's Criteria*; tuttavia quando i sintomi fisici venivano esclusi il tasso di Depressione diminuiva.

Eseguire una diagnosi di Depressione utilizzando una soglia di gravità più elevata od escludendo la sintomatologia fisica comporta il rischio di sottodiagnosticare la Depressione fino alla difficoltà di riconoscere la Depressione in pazienti con malattie fisiche. Un altro studio³⁷ ha valutato la frequenza di Depressione tra i pazienti HIV positivi o con la malattia conclamata; sono stati intervistati 881 pazienti di età superiore ai 18 anni, valutando la patologia psichica, la funzionalità fisica, i giorni passati a letto ed i pensieri di morte. La Depressione era valutata con la *Rander Depression Screener* insieme ad alcuni items della CES-D e la *Diagnostic Interview Schedule*.

La Depressione è stata evidenziata nel 42,3% del campione, mentre il 57,3% ha riportato prevalentemente un peggioramento del funzionamento fisico. Tuttavia anche se molti pazienti terminali possono riferire solo qualche sintomo depressivo, spesso si evidenzia anche una vera e propria Depressione clinica. È quindi evidente che i pazienti con malattie terminali, con dolore fisico e che trascorrono inusualmente il loro tempo a letto, possano anche soffrire di Depressione e trarre quindi giovamento da una terapia antidepressiva adeguata.

POPOLAZIONI CARCERARIE

L'incidenza dei disturbi psichiatrici in carcere risulta più elevata rispetto alla popolazione generale. In particolare risultano molto più frequenti disturbi come l'uso di sostanze e la comorbidità con i Disturbi Psicotici, la Depressione Maggiore, il Disturbo Bipolare. Nonostante la Depressione sia frequente tuttavia risulta sottostimata nella popolazione penitenziaria. Un recente studio³⁸ ha mostrato che solo il 46,4% dei carcerati depressi riceve un adeguato trattamento.

Uno altro studio condotto su 138 donne adolescenti in carcere³⁹ ha ritrovato un'elevata prevalenza di sintomi fisici ed una positiva e stabile correlazione tra sintomi fisici e Depressione.

I ricercatori hanno messo in evidenza la necessità di integrare i servizi di salute mentale e fisica nei penitenziari giovanili. Una possibile spiegazione della modalità di presentazione somatica del Disturbo Depressivo nel carcerato può esser legata oltre che alla provenienza sociale di gran parte della popolazione carceraria – basso livello sociale o appartenenza a culture extracomunitarie – anche a motivazioni connesse con la necessità di mantenere un ruolo che non ammette debolezze quali ad esempio la Depressione o la malattia psichiatrica in generale: i soggetti carcerati spesso sono vincolati ad una posizione gerarchica basata sulla forza e su un codice di comportamento ispirato al "machismo".

I clinici che trattano le popolazioni carcerarie devono valutare i carcerati che lamentano il dolore come altro indicatore di una probabile Depressione.

Outcome measures: guarigione, remissione e sintomatologia residua

L'obiettivo attualmente indicato come *gold standard* per la terapia di un disturbo dell'umore è la completa rimozione della sintomatologia depressiva con il raggiungimento della guarigione clinica, ed un ritorno alla condizione di funzionamento premorboso. Un punteggio uguale o inferiore a sette nella scala di Hamilton per la Depressione (HAM-D), nella versione

con 17-item, identifica la completa remissione sintomatologica che generalmente coincide con il recupero totale del funzionamento sociale e lavorativo⁴⁰.

La remissione può anche esser definita con la *Clinical Global Impression* (punteggio = 1), od utilizzando una qualsiasi altra scala clinica come criterio di remissione⁴¹. Più recentemente Frank et al.⁴² hanno ampliato i concetti di remissione specificandoli ulteriormente. In particolare si stabilisce come la risposta non debba necessariamente far seguito ad un trattamento, ma possa anche essere spontanea; si afferma inoltre che la risposta rappresenti anche il punto da cui comincia la fase di remissione. Operativamente la risposta è definita da un punteggio alla HAM-D compreso fra 15 e 7, essendo compresa fra due estremi: il “*fully-symptomatic*” (con un punteggio ≥ 15) e lo “*asymptomatic*” (con un punteggio ≤ 7). È possibile, inoltre distinguere una remissione parziale da una remissione completa. La remissione parziale viene definita come un periodo durante il quale il paziente mostra un miglioramento consistente, non soddisfa più i criteri per l’episodio depressivo, ma continua a soffrire per la presenza di numerosi sintomi minori o residui. Nel caso in cui un paziente non riesca a passare da una remissione parziale ad una remissione completa in un tempo ragionevole, il clinico dovrà pensare a potenziare il trattamento in atto in termini di dosaggio, a fare delle associazioni, o a cambiare strategia terapeutica, scegliendo un altro farmaco.

La remissione completa è definita operativamente come un periodo relativamente breve (per convenzione da due a otto settimane) in cui il paziente si presenta come completamente asintomatico ed è teoricamente indistinguibile da un soggetto normale. Per parlare di guarigione (*recovery*) il paziente deve essere in una condizione di remissione completa da almeno otto settimane.

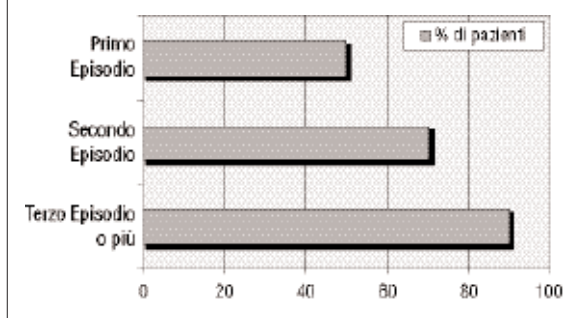
La mancanza di un’adeguata remissione (remissione incompleta) causa spesso una riduzione degli intervalli liberi da malattia, con frequenti ricadute e ricorrenze a breve termine che determinano il cronicizzarsi della patologia depressiva, contribuendo ad aumentare la gravità del quadro affettivo. La ricorrenza diviene più probabile dopo ogni ripresentarsi di un nuovo episodio depressivo⁴³ (Fig. 3). Circa il 50% dei soggetti depressi dopo 5 anni presentano una nuova ricaduta, la percentuale arriva al 70% se i pazienti hanno avuto almeno due episodi distinti, nel caso che il soggetto abbia sviluppato tre o più episodi ricade, con molta probabilità, nel 90% dei casi. La remissione completa invece, diminuisce il rischio di ricadute e ricorrenze⁴.

Sintomatologia residua

Molti pazienti, incluso quelli che rispondono al trattamento, continuano a lamentare nel tempo una sintomatologia residua. I sintomi residui, da cui sono affetti i pazienti che non hanno ottenuto una remissione completa della sintomatologia depressiva, rappresentano un’importante causa di sofferenza e di compromissione funzionale, sia in ambito lavorativo, sia nella gestione dei rapporti interpersonali⁴⁴. Oltre a predire un rischio maggiore di ricorrenze e ricadute, i sintomi residui si correlano con la necessità di un numero maggiore di consultazioni psichiatriche e mediche ed in generale di assistenza, con pensieri di morte e tentativi di suicidio ed infine con elevati tassi di cronicità^{4 44 45}. Spesso, molti di questi sintomi sono di natura fisica e sono rappresentati da stanchezza, disturbi del sonno, alterazioni dell’appetito e dolore. Come menzionato precedentemente nello studio di Paykel⁴, è noto che i pazienti con sintomatologia residua frequentemente riportino problematiche fisiche. Queste lamentele somatiche possono essere più problematiche e debilitanti della componente depressiva stessa, per cui è necessario trovare il modo di trattare questi sintomi per migliorare l’esito e le ricorrenze del disturbo stesso.

La presenza di ricadute o recidive che si ripresentano dopo l’esito soddisfacente di un trattamento depressivo, peggiorano l’*outcome* del disturbo trattato. La sintomatologia residua della Depressione è molto frequente, anche quando si è avuta un’ottima risposta iniziale ad un trattamento antidepressivo. Negli studi clinici infatti, è applicabile la cosiddetta “regola dei terzi”: un terzo dei pazienti ottiene la remissione completa, un terzo ottiene solo una risposta clinica ed un terzo non risponde affatto al trattamento⁴⁶. La presenza di sintomi residui può configurare quadri clini-

Fig. 3. Percentuale di pazienti con ricorrenze nei 5 anni dopo la risoluzione dell’episodio precedente (da Keller, 1999, mod). Patients with recurrence within 5 years after the last episode.



Tab. I. STARD*D Treatment Options. STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) Treatment Options (NIMH, 2002).

- 1 Associare al trattamento farmacologico un altro farmaco od una psicoterapia
- 2 Passare ad un altro antidepressivo o alla psicoterapia
- 3 Aggiungere una psicoterapia o sospendere il primo antidepressivo mentre si passa alla psicoterapia
- 4 Passare ad un altro farmaco
- 5 Associare al primo antidepressivo un altro trattamento
- 6 Associare al primo antidepressivo un altro trattamento o passare ad un altro antidepressivo

ci meno gravi della Depressione, ma fortemente invalidanti, vista la loro tendenza alla cronicità.

Possibili strategie per la gestione della sintomatologia residua

La gestione dei sintomi residui consiste fondamentalmente nella prevenzione degli stessi, messa in atto tramite un trattamento precoce ed incisivo dell'episodio depressivo e completata con un'adeguata terapia di mantenimento. Un trattamento iniziale incisivo dovrebbe essere messo in atto tramite farmaci di comprovata efficacia e con una buona probabilità di indurre la remissione. Recentemente il *National Institute of Mental Health*⁴⁷⁻⁴⁹ ha redatto delle linee guida per stabilire quali opzioni di trattamento siano più efficaci per i pazienti che non riescono ad avere una risposta adeguata dopo il trattamento antidepressivo iniziale.

I risultati di questa ricerca si sono mostrati promettenti, fornendo sia agli specialisti che ai Medici di base una guida per future possibilità di trattamento. Nella Tabella I sono evidenziati gli schemi di trattamento da seguire. Oltre a sostituire, combinare od associare diverse terapie farmacologiche, i medici possono impiegare una serie di strategie per incrementare le possibilità di raggiungere una remissione.

Innanzitutto è importante educare il paziente riguardo la propria malattia ed il suo trattamento; il malato deve infatti sapere che la Depressione è una malattia associata ad alterazioni dei meccanismi funzionali del cervello e che il trattamento farmacologico migliora questi meccanismi alterati; inoltre il materiale psicoeducativo e l'enfasi sull'importanza della comunicazione e della collaborazione con il personale

sanitario non può migliorare ulteriormente le strategie terapeutiche. Un adeguato follow-up, attraverso visite ambulatoriali o regolari contatti telefonici, migliora ulteriormente la risposta al trattamento e l'esito del disturbo. L'uso di molecole antidepressive con buona tollerabilità e lievi effetti collaterali migliora la compliance.

È altresì importante tuttavia confrontarsi e parlare degli effetti collaterali che si possono presentare nel corso della terapia e le eventuali strategie per poterli ridurre. Da soffermarsi sul dosaggio dei farmaci prescritti; i farmaci devono essere somministrati all'interno di un range terapeutico efficace ed adeguato, considerando la variabilità di risposta a dosi diverse tra pazienti diversi, prendendo in considerazione l'ipotesi di dosare la concentrazione ematica del farmaco nei pazienti che non rispondono al trattamento per valutarne la giusta cinetica e l'adeguata compliance. Molti pazienti, per mostrare un'iniziale remissione, necessitano di 6-12 settimane di adeguato trattamento; d'altra parte altri studi^{50,51} hanno mostrato che minimi miglioramenti alla 4° o 5° settimana fanno pensare ad una scarsa possibilità di risposta.

Nierenberg et al.⁵¹ infatti hanno dimostrato come una non risposta nelle prime 4 settimane di trattamento sia predittiva per un basso *outcome* alla ottava settimana. Questi studi suggeriscono che generalmente i medici debbono predisporre strategie terapeutiche alternative, se il miglioramento non è consistente dopo la 5^a o 6^a settimana.

Nei pazienti che necessitano di un lungo periodo di trattamento, può esser necessario, per migliorare l'*outcome*, il ricovero in ambiente protetto⁵².

Mentre in alcuni soggetti un farmaco può portare alla remissione della sintomatologia depressiva, in altri sottotipi diagnostici è necessario, per migliorare la risposta al trattamento, utilizzare farmaci diversi con un'efficacia ritenuta superiore.

Per esempio gli antidepressivi a doppio meccanismo d'azione, che inibiscono il *reuptake* di noradrenalina e serotonina, hanno mostrato un'efficacia superiore rispetto agli SSRI nelle gravi Depressioni melanconiche^{10 53 54}.

I farmaci selettivi per la ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno mostrato, in generale, una scarsa attività sulla soglia del dolore.

L'esperienza clinica dovuta all'uso dei triciclici nel trattamento del dolore cronico ha dimostrato, invece, quanto la loro efficacia sia superiore ai serotoninergici nel trattamento della Depressione con dolore somatico⁵⁵. La clomipramina è ampiamente utilizzata nei paesi europei come un potente antidepressivo con una particolare efficacia nei pazienti con gravi quadri di Depressione melanconica⁵⁴. Tuttavia, l'impiego clinico di questo farmaco è limitato dai pesanti effet-

ti collaterali dose-dipendenti e dall'elevato potenziale di sovradosaggio e tossicità.

Casi aneddotici inoltre suggeriscono che il *reuptake*, sia del sistema serotoninergico che noradrenergico, possa avere proprietà analgesiche^{55,56}; dati consistenti dimostrano che i due sistemi neurotrasmettitoriali esercitano un effetto analgesico lungo le vie discendenti del dolore⁵⁷.

Questi dati suggeriscono quindi che farmaci con un doppio meccanismo d'azione, come la Venlafaxina e la Duloxetina, possano essere più efficaci dei farmaci con un singolo meccanismo d'azione nell'ottenere la remissione completa dei sintomi^{10,58}.

Conclusioni

La Depressione rappresenta uno dei disturbi più frequenti e con un costo sociale ed economico più elevato a carico della popolazione mondiale, ciò rende essenziale che i medici rilevino e trattino precocemente questa patologia.

Malgrado sia evidente dalla letteratura quanto possa essere importante una diagnosi precoce, è altrettanto riconosciuto quanto la diagnosi di Depressione non venga effettuata in una grande percentuale dei casi. Le cause della mancata diagnosi sono diverse; concorrono fattori sociali, culturali, ma soprattutto aspetti di psicopatologia che rendono talora non chiaro il quadro clinico. Nella pratica clinica, infatti, i pazienti psichiatrici difficilmente si presentano con quadri clinici ben definiti e facilmente valutabili all'interno dei comuni criteri diagnostici. Più frequentemente la

loro presentazione risulta caratterizzata da segni e sintomi di difficile interpretazione. Le lamentele somatiche riferite sono vaghe e mal definibili, spesso erroneamente riferite ad una patologia internistica. Affaticamento, problemi gastro-intestinali, sensazione di vertigine, dolori articolari, perdita di peso, dolori toracici e cefalea di solito sono ascrivibili ad una patologia somatica.

I pazienti con Depressione associata a manifestazioni somatiche, presentano spesso una storia clinica caratterizzata da diverse visite mediche, in assenza di una chiara ed evidente patologia d'organo. Particolare attenzione va inoltre posta ad alcune popolazioni speciali di pazienti ove, la già difficile diagnosi viene resa ancora più complessa dalla presenza di ulteriori fattori di confondimento. La sintomatologia somatica spesso risulta la principale lamentela psicologica dei giovani, dei pazienti anziani o con patologie croniche, o fa parte del substrato culturale delle popolazioni meno abbienti o di etnie diverse.

La diagnosi intempestiva inoltre, determina nel tempo una prognosi peggiore ed un maggior numero di ricadute; un trattamento inadeguato concorre altresì ad un'inadeguata remissione. È evidente quanto sia importante quindi presentare una particolare attenzione a formulare una precoce ed affidabile diagnosi nei pazienti affetti da Depressione. Negli ultimi anni, l'industria farmaceutica ha reso disponibile nuove molecole definite a doppio meccanismo d'azione, che hanno mostrato una maggior efficacia rispetto ai farmaci a singolo meccanismo d'azione nell'ottenere la remissione completa dei sintomi depressivi con una componente somatica importante.

Bibliografia

- Murray CJ, Lopez AD. *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997;349:1436-42.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review*. Lancet 2003;361:653-61.
- Keller MB, Shapiro RW, Lavori PW, et al. *Recovery in major depressive disorder: analysis with the life table and regression models*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:905-10.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. *A residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression*. Psychol Med 1995;25:1171-80.
- Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB, et al. *Sex and depression in the National Comorbidity Survey. II: Cohort effects*. J Affect Disord 1994;30:15-26.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.

- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, et al. *Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society)*. Int Clin Psychopharmacol 1997;12:19-29.
- Pine DS, Cohen P, Gurley D, et al. *The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:56-64.
- Entsuaeh AR, Huang H, Thase ME. *Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo*. J Clin Psychiatry 2001;62:869-77.
- Thase ME, Entsuaeh AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Psychiatry 2001;178:234-41.
- Sapolsky RM. *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:925-35.
- Greden JF. *Recurrent depression and mania: their overwhelming burden*. In: Greden JF, ed. *Treatment of Recurrent Depression*. Washington, DC: APPI 2001, p. 1-18.

- ¹³ Duman RS, Malberg J, Makagawa S, et al. *Neuronal plasticity and survival in mood disorders*. Biol Psychiatry 2000;48:732-9.
- ¹⁴ McEwen BS. *Effects of adverse experiences for brain structure and function*. Biol Psychiatry 2000;48:721-31.
- ¹⁵ Sheline YI, Sanghavi M, Mintum MA, et al. *Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent depression*. J Neurosci 1999;19:5034-43.
- ¹⁶ Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. *Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment*. Arch Fam Med 1994;3:774-9.
- ¹⁷ Ruoff GE. *Depression in the patient with chronic pain*. J Fam Pract 1996;43(Suppl 6):S25-S33.
- ¹⁸ Lesse S. *The masked depression syndrome: results of a seventeen-year clinical study*. Am J Psychother 1983;37:456-75.
- ¹⁹ Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, et al. *An international study of the relation between somatic symptoms and depression*. N Engl J Med 1999;341:1329-35.
- ²⁰ Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, et al. *Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care*. Am J Psychiatry 1993;150:734-41.
- ²¹ Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA, et al. *The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients*. J Gen Intern Med 1992;7:170-3.
- ²² Silverstein B. *Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms*. Am J Psychiatry 1999;156:480-2.
- ²³ Haley WE, Turner JA, Romano JM. *Depression in chronic pain patients: relation to pain, activity, and sex differences*. Pain 1985;23:337-43.
- ²⁴ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1980.
- ²⁵ NIH consensus conference. *Diagnosis and treatment of depression in late life*. JAMA 1992;268:1018-24.
- ²⁶ Montgomery SA. *Late-life depression: rationalizing pharmacological treatment options*. Gerontology 2002;48:392-400.
- ²⁷ Penninx BWJH, Gurlanik JM, Ferrucci L, et al. *Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older person*. JAMA 1998;279:1720-6.
- ²⁸ Murphy JM, Olivier DC, Monson RR, et al. *Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:223-9.
- ²⁹ Ostler K, Thompson C, Kinmonth AL, et al. *Influence of socio-economic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: the Hampshire Depression Project*. Br J Psychiatry 2001;178:12-7.
- ³⁰ Masi G, Favilla L, Millepiedi S, et al. *Somatic symptoms in children and adolescents referred for emotional and behavioral disorders*. Psychiatry 2000;63:140-9.
- ³¹ Dhossche D, van der Steen F, Ferdinand R. *Somatiform disorders in children and adolescents: a comparison with other internalizing disorders*. Ann Clin Psychiatry 2002;14:23-31.
- ³² Pewzner-Apeloig E. *La dépression, la culture et le mal*. Ann Med Psychol 1994;152:229-34.
- ³³ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1990.
- ³⁴ Waza K, Graham AV, Zyzanski SJ, et al. *Comparison of symptoms in Japanese and American depressed primary care patients*. Fam Pract 1999;16:528-33.
- ³⁵ Gutkovich Z, Rosenthal RN, Galynker I, et al. *Depression and demoralization among Russian-Jewish immigrants in primary care*. Psychosomatics 1999;40:117-25.
- ³⁶ Chochinov HM, Wilson KG, Enns M, et al. *Prevalence of depression in the terminally ill: effects of diagnostic criteria and symptom threshold judgments*. Am J Psychiatry 1994;151:537-40.
- ³⁷ Belkin GS, Fleishman JA, Stein MD, et al. *Physical symptoms and depressive symptoms among individuals with HIV infection*. Psychosomatics 1992;33:416-27.
- ³⁸ Brinded PM, Simpson AI, Laidlaw TM, et al. *Prevalence of psychiatric disorders in New Zealand prisons: a national study*. Aust N Z J Psychiatry 2001;35:166-73.
- ³⁹ Williams RA, Hollis HM. *Health beliefs and reported symptoms among a sample of incarcerated adolescent females*. J Adolesc Health 1999;24:21-7.
- ⁴⁰ Roose SP, Suthers KM. *Antidepressant response in late-life depression*. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 10):4-8.
- ⁴¹ Ballenger JC. *Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 22):29-34.
- ⁴² Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:851-5.
- ⁴³ Keller MB. *The long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 17):41-5.
- ⁴⁴ Nierenberg AA, Wright EC. *Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression*. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 22):7-11.
- ⁴⁵ Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. *Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse*. J Affect Disord 1998;50:97-108.
- ⁴⁶ Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, et al. *Prevalence and outcome of partial remission in depression*. Psychiatry Neurosci 2002;27:241-7.
- ⁴⁷ Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al.; STAR*D Investigators Group. *Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design*. Control Clin Trials 2004;25:119-42.
- ⁴⁸ Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. *Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study*. Psychiatr Clin North Am 2003;26:457-94.
- ⁴⁹ Rush AJ, Trivedi M, Fava M. *Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression*. Am J Psychiatry 2003;160:237.
- ⁵⁰ Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al. *Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment?* Neuropsychopharmacology 1996;15:390-4.
- ⁵¹ Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, et al. *Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome*. Am J Psychiatry 1995;152:1500-3.

- ⁵² Keller MB. *Raising the expectations of long-term treatment strategies in anxiety disorders*. Psychopharmacol Bull 2002;36(Suppl 2):166-74.
- ⁵³ Stahl SM. *Does depression hurt?* J Clin Psychiatry 2002;63:273-4.
- ⁵⁴ Danish University Antidepressant Group. *Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study*. J Affect Disord 1990;18:289-99.
- ⁵⁵ Fava M. *Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment*. J Clin Psychiatry 2002;63:305-7.
- ⁵⁶ Ansari A. *The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature*. Harv Rev Psychiatry 2000;7:257-77.
- ⁵⁷ Jones SL. *Descending noradrenergic influences on pain*. Prog Brain Res 1991;88:381-94.
- ⁵⁸ Stahl SM. *Are two antidepressant mechanisms better than one?* Clin Psychiatry 1997;58:339-40.