

Alla fine degli anni Settanta, riconosciuta la multifattorialità patogenetica della malattia mentale, sono stati codificati tre livelli fondamentali da considerare, ossia il versante biologico (inizialmente definito somatico), quello psicologico e quello socioambientale.

È stato Grinker¹ a suggerire un modello "eclettico" di approccio alla malattia mentale e poi, più esplicitamente, Engel, che nell'articolo su *Science* del 1977, ripreso poi nel 1980 sull'*American Journal of Psychiatry*, ha codificato una tripartizione interdipendente dei tre livelli di rilevanza patogenetica, riconosciuti nel cosiddetto "modello biopsicosociale"^{2,3} in alternativa a una visione solo biomedica.

"... Il modello più autorevole di malattia oggi è biomedico, con la biologia molecolare la sua disciplina scientifica di base. Esso presuppone che la malattia sia pienamente spiegata dallo scostamento dalla norma di variabili biologiche (somatiche) misurabili. Non lascia spazio all'interno della sua struttura per le dimensioni sociali, psicologiche e comportamentali della malattia.

Il modello biomedico non richiede solamente che la malattia sia trattata come un'entità indipendente dal comportamento sociale, esso richiede anche che le aberrazioni comportamentali siano spiegate sulla base dei processi alterati somatici (biochimici o neurofisiologici). In questo modo il modello biomedico comprende sia il riduzionismo, la teoria filosofica secondo la quale i fenomeni complessi sono de-

rivati in definitiva da un singolo principio primario, che il dualismo mente-corpo, la dottrina che separa il mentale dal somatico."²

Ad esempio, a proposito del disturbo depressivo Engel sottolineava quanto segue: "... (esso) potrebbe essere visto come problema di vita e quindi discusso con lo psicoterapeuta senza bisogno di interventi di tipo medico biologico oppure come una malattia da trattare all'interno di un inquadramento medico biologico. ... L'unità psicobiologica dell'uomo richiede che il medico accetti la responsabilità di valutare che cosa i problemi del paziente siano in realtà e di agire di conseguenza, magari utilizzando l'aiuto di altri professionisti. Pertanto, le conoscenze professionali del medico di base e le abilità dovrebbero spaziare attraverso quelle sociali, psicologiche e biologiche ... La domanda è: il paziente soffre di una fisiologica tristezza o di una melanconia? ... il paziente che chiede aiuto al suo medico di base deve sapere che lo stesso è in grado di fare questa differenziazione".²

L'importanza di trattare la persona, e non solo il paziente, e la rilevanza di fattori psicosociali nonché del rapporto medico-paziente sarebbero tutti aspetti che Engel nel suo articolo su *Science*² riferisce come fondamentali per il medico di base e ciò ha delle chiare implicazioni anche per lo specialista che si accinga a dover programmare un

trattamento articolato sui vari livelli patogenetici del disturbo mentale.

A partire da queste osservazioni, pienamente recepite dal DSM III nella sua ateoreticità eziopatogenetica e soprattutto nella configurazione multiassiale della diagnosi, discendono ovviamente delle importanti considerazioni di ordine clinico/terapeutico.

Esse riguardano sia il trattamento della acuzie sindromica che la gestione della cronicità e si applicano soprattutto alle strategie preventive da mettere in campo nei vari quadri sindromici.

Pragmaticamente, si può pertanto affermare che la terapia psichiatrica moderna debba basarsi su tre pilastri principali: la farmacoterapia, la psicoterapia e gli interventi psicosociali e riabilitativi. In anni recenti le modalità e potenzialità interattive e sinergistiche di questi approcci sono state particolarmente sondate e ciò tra l'altro ha contribuito a migliorare le nostre conoscenze patogenetiche delle patologie mentali e non solo il loro trattamento integrato. L'importanza dell'interazione di fattori genetici, ambientali e di esperienze apprese, sia nello sviluppo che nel mantenimento delle patologie mentali, è un dato sempre più evidente. Attualmente si può quindi affermare come sia fondamentale una valutazione multidimensionale del paziente che tenga conto, indipendentemente dalla diagnosi categoriale, delle componenti biologico/constituzionali, psicodinamiche, post-traumatiche (dove presenti) e dei relativi stili cognitivi e difensivi. In tale prospettiva è stato dimostrato, infatti, che un intervento psicosociale intensivo che implichi una terapia cognitivo-comportamentale, un trattamento focalizzato sulla famiglia, piuttosto che una terapia interpersonale o psicoeducazionale di gruppo, nel contesto di un trattamento farmacologico, risulti maggiormente efficace del solo trattamento farmacologico o non farmacologico.^{4 5} Alcuni dati, infatti, suggeriscono che la psicoterapia e le terapie farmacologiche potrebbero agire su bersagli diversi e a differenti livelli: non sem-

pre, infatti, il farmaco prescritto si rivela pienamente attivo sull'insieme dei sintomi e dei comportamenti riportati dal paziente o, ancora più difficilmente, su complesse situazioni scaturenti da molteplici problematiche intrapsichiche.⁶

Si può affermare che, in genere, una farmacoterapia permetta lo svolgimento di una psicoterapia, ma è altresì vero che una psicoterapia può favorire il corretto mantenimento di una terapia farmacologica. Nella conduzione della terapia è infatti sempre più necessario tener conto di opinioni, aspettative, emozioni dei pazienti e comprenderne il funzionamento individuale per ottimizzare compliance e alleanza ma, soprattutto, per far sì che l'utilizzo degli psicofarmaci non sia limitato alla sola dimensione sintomatica. Inoltre, i pazienti che ricevono una terapia interpersonale o cognitivo-comportamentale riportano una maggiore capacità di stabilire e mantenere relazioni interpersonali e di riconoscere e capire più a fondo i loro sintomi e l'eventuale associazione con fattori scatenanti. Kandel (1998)⁷ nei suoi studi ha anche ipotizzato, a partire da modelli animali, come la psicoterapia possa agire, così come i farmaci, seppur in modo diverso e sinergico, anche a livello sinaptico e intracellulare; la psicoterapia sarebbe una forma di apprendimento in grado di produrre cambiamenti a lungo termine nel comportamento, come risultato di una modificazione nelle connessioni neurali, in risposta a una modificazione dell'espressione genica.^{8 9}

Del resto è stato dimostrato come certi psicofarmaci possano modulare l'espressione di un determinato gene, andando ad agire sul DNA o sull'RNA: studi recenti si sono concentrati proprio su questo punto e hanno dimostrato che i farmaci agiscono anche a livello molecolare, modificando l'espressione di geni fondamentali nella patologia su cui agiscono.

In particolare, Heydendael e Jacobson¹⁰ in un recentissimo studio hanno dimostrato come un inibitore selettivo della serotonina (SSRI), in questo caso la fluoxetina,

possa modulare l'espressione di geni che codificano per diversi recettori che giocano un ruolo chiave nel funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nel topo. Studi precedenti avevano mostrato come gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) agissero in modo diverso sull'espressione dei geni che codificano per il recettore dei glucocorticoidi.^{11 12} Questo giustificerebbe il perché i TCA sembrano più efficaci nel trattamento della depressione melanconica, caratterizzata da un'iperattivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, mentre gli IMAO sarebbero più indicati per pazienti affetti da depressione atipica, più frequentemente associata a un'ipofunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Partendo da questi presupposti Heydendael e Jacobson si sono chiesti, quindi, come possono agire a livello molecolare gli SSRI, dal momento che questi farmaci si sono dimostrati ugualmente efficaci sia nella depressione melanconica che in quella atipica. Essi hanno, quindi, analizzato l'espressione di geni fondamentali nel funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in topi maschi trattati per 5 settimane con fluoxetina 10 mg/kg/die e hanno osservato che la fluoxetina è in grado di ridurre l'espressione dei geni che codificano per il recettore dei glucocorticoidi nella corteccia prefrontale, nell'amigdala, nel *locus coeruleus* e nel nucleo dorsale del rafe, mentre aumenta l'espressione dei geni che codificano per la tirosina-idrossilasi nel *locus coeruleus* e per la triptofano-idrossilasi-2 nel nucleo dorsale del rafe. Queste azioni potrebbero essere quindi alla base dell'efficacia degli SSRI sia nel trattamento dei disturbi depressivi che nei disturbi d'ansia.

Studi analoghi sono stati condotti anche su altre classi di farmaci, in particolare sugli antipsicotici tipici e atipici. Segnitz et al.¹³ hanno infatti dimostrato che in topi trattati con aripiprazolo vi fosse una diversa espressione di geni che codificano per i trasportatori pre- e post-sinaptici del glutammato (*excitatory amino acid transpor-*

ters, EAAT) rispetto ai controlli, in diverse aree corticali e dell'ippocampo. La trascrizione dei geni che codificano per EAAT1 ed EAAT2, trasportatori a livello dell'astroglia, e per EAAT3, situato a livello neuronale, viene soppressa, mentre la trascrizione dei geni per il trasportatore vescicolare pre-sinaptico viene transitoriamente indotta nelle regioni ippocampali, mentre i geni per EAAT4 vengono transitoriamente soppressi nelle aree frontocorticali. Agendo in questo modo l'aripiprazolo sembrerebbe modificare il funzionamento della trasmissione glutamatergica, in modo tale da poter apportare modificazioni positive sui sintomi negativi e cognitivi della schizofrenia. Passando dai modelli animali all'uomo, Schmidt et al.¹⁴ hanno valutato l'impatto di un antipsicotico tipico (aloperidolo) e di un antipsicotico atipico (quetiapina) sull'espressione dei geni che codificano per enzimi chiave nel metabolismo antiossidante (Cu, Zn superossido dismutasi; Mn superossido dismutasi; glutatione perossidasi; catalasi) e nel metabolismo del glutatione (γ -glutamylcisteina-sintetasi, glutatione-S-transferasi, γ -glutamyltranspeptidasi, glutatione-reduttasi) in cellule umane neuroblastiche SH-SY5Y. Analizzando il livello di m-RNA nelle cellule, si è osservata una significativa riduzione dell'espressione dei geni che codificano per gli enzimi sopra citati sia con l'aloperidolo che con la quetiapina, a indicare che con l'utilizzo degli antipsicotici si osserva una riduzione dell'espressione dei geni che codificano per enzimi antiossidanti nelle cellule neuronali umane.

Analogamente, come accennato prima, il processo di apprendimento che interviene con la psicoterapia può produrre modifiche dell'espressione genica e dunque agire sulla neuroplasticità cerebrale, benché il meccanismo d'azione della psicoterapia e quello della psicofarmacoterapia sembrino coinvolgere aree cerebrali differenti.⁶

Date queste premesse possiamo quindi affermare che un trattamento integrato e combinato possa aumentare l'ampiezza della ri-

sposta, questo significa che se ogni singola modalità di trattamento è in grado di incidere su variabili differenti, il trattamento combinato è in grado di raggiungere vantaggi unici e irripetibili, che risultano non solo dalla somma dei risultati dei singoli trattamenti ma condizionano un valore aggiuntivo intrinseco.

In questa complessa rete terapeutica è di fondamentale importanza che lo psicofarmacologo clinico, il riabilitatore e lo psicoterapeuta lavorino a un comune piano, con estrema chiarezza sui propri limiti e le proprie rispettive competenze, ben attenti ad evitare taluni giochi di “squalificazione” reciproca operati o favoriti dai pazienti, e concordino di usare le proprie armi per agevolare a vicenda i rispettivi compiti.

In termini anzitutto diagnostici e di intervento multidimensionale, questa interazione operativa e un approccio complesso alle problematiche cliniche sono in un certo senso mancati nel passato.¹⁵

Dal momento che numerosi dati di letteratura suggeriscono, come abbiamo visto, che due o più trattamenti combinati possano produrre risultati superiori rispetto a una monoterapia, occorre ora cercare di rispondere a una domanda più specifica: per quali pazienti è meglio utilizzare la terapia combinata? A titolo esemplificativo ci soffermeremo brevemente su alcuni quadri sindromici accennando alle potenzialità delle terapie integrate in contesti psicopatologici differenti. Nel secondo Volume del Trattato tali approcci sindromici saranno considerati partitamene con maggiore ampiezza e ricchezza di dettagli.

Schizofrenia. Per quanto riguarda l'importante lavoro terapeutico integrato nel vasto campo delle psicosi, in particolare della schizofrenia, viene individuato nel trattamento psicoterapico, abbinato alla farmacoterapia, un importante e insostituibile ruolo nella protezione del paziente dalle ricadute e più recentemente nell'ambito di interventi precoci negli esordi psicotici. Svitati studi hanno infatti evidenziato l'importanza dell'associazione di una terapia familiare psi-

coeducazionale alla terapia farmacologica.¹⁶ Spesso le famiglie di questi pazienti sono eccessivamente invadenti, ipercritiche e coinvolte, la terapia familiare psicoeducativa mira quindi ad aiutare la famiglia a ridurre i fattori che contribuiscono a innalzare i livelli di emotività espressa, a educarla riguardo alla malattia e alla necessità di continuare i trattamenti farmacologici oltre la fase acuta.¹⁷ Altri studi hanno evidenziato che la percentuale di ricadute si riduce ulteriormente, al follow-up di un anno, quando ai farmaci e alla terapia familiare si associa l'addestramento alle capacità sociali.¹⁷ Inoltre, è stato osservato che un trattamento individuale specifico per questa patologia, in combinazione a una terapia antipsicotica, si è dimostrato superiore sia alla terapia familiare che alla terapia supportiva individuale (entrambe associate ai farmaci) in un campione di oltre 150 pazienti, ma solo tra quei soggetti che vivevano con le loro famiglie. Infatti, alcuni studi hanno evidenziato un più alto tasso di ricadute nei pazienti schizofrenici che vivevano soli quando la psicoterapia veniva aggiunta alla terapia farmacologica.¹⁸

Disturbo Bipolare. Dal momento che recenti studi hanno dimostrato che in circa la metà dei casi la sola terapia farmacologica non è del tutto efficace nel decorso del disturbo bipolare, è stata posta particolare attenzione alla possibilità di affiancare alla terapia farmacologica una terapia psicosociale, indicata soprattutto in quei casi in cui si osserva un outcome sfavorevole, che sembra essere legato alla persistenza di sintomi sottosoglia e di deficit soprattutto a livello sociale, persistenti dopo la risoluzione della fase acuta.¹⁹ L'aggiunta di una terapia psicosociale in abbinamento ai farmaci si prefigge infatti lo scopo non solo di migliorare la compliance dei pazienti e il loro funzionamento socio-lavorativo, ma anche di diminuire le ricadute/ricorrenze e il tasso di ospedalizzazione e di conseguenza migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.²⁰ Numerosi studi hanno indicato l'efficacia sia della terapia psicoeduca-

zionale che di quella cognitivo-comportamentale in associazione ai farmaci nei pazienti bipolari.²¹ Anche la terapia interpersonale si è dimostrata particolarmente efficace, se associata ai farmaci, nei pazienti affetti da Disturbo Bipolare I.²² Nonostante la provata efficacia della terapia psicologica, occorre sottolineare che è spesso necessario effettuare questo tipo di intervento solo dopo la risoluzione delle fasi acute, in particolare delle fasi maniacali e ipomaniacali, e solo se la terapia psicofarmacologica in atto risulta adeguata. Non bisogna infatti dimenticare l'importanza della terapia farmacologica in questo disturbo, soprattutto qualora si abbia intenzione di far intraprendere al paziente un percorso psicologico, sia esso di tipo psicoeducazionale, cognitivo-comportamentale o interpersonale.²³

Disturbo Depressivo Maggiore. Nel disturbo depressivo maggiore la combinazione tra psicoterapia cognitivo-comportamentale e farmacoterapia rappresenta il trattamento più efficace e la migliore forma di profilassi in particolare nei pazienti multiepisodici.²⁴ La farmacoterapia agisce, infatti, sulla rapida risoluzione dei sintomi neurovegetativi e psichici, mentre la psicoterapia cognitiva aumenta le capacità di autoaffermazione (*coping-skills*), di problem-solving nonché di tollerare eventi stressanti, anche tramite la modificazione degli schemi cognitivi di base. Osserviamo ora più in dettaglio come i vari tipi di psicoterapia interagiscono con i farmaci per portare a questi importanti risultati. Mettendo a confronto la terapia interpersonale e i farmaci si è osservato non solo che il trattamento integrato risulta nettamente superiore rispetto alle due modalità da sole, ma anche che i due approcci agiscono in maniera specifica su sintomi diversi. Il farmaco, infatti, è sembrato particolarmente efficace in relazione ai sintomi vegetativi e ha mostrato di agire più rapidamente, mentre la psicoterapia ha avuto un impatto maggiore sugli interessi e sull'umore.¹⁷ Anche studi sulla terapia cognitiva hanno mostrato la maggiore

efficacia del trattamento integrato: l'aggiunta della terapia cognitiva agli antidepressivi è sembrata essere infatti più efficace nella prevenzione delle ricadute rispetto ai soli farmaci. Ricerche che hanno associato la terapia di coppia/famiglia agli antidepressivi hanno indicato che il trattamento combinato produce un miglioramento nella qualità generale delle relazioni coniugali e familiari, mentre i farmaci producono un rapido cambiamento sintomatico.¹⁷ Pertanto, la combinazione di un intervento psicoterapico con un trattamento farmacologico incrementa l'ampiezza della risposta; entrambe le serie di sintomi target, infatti, migliorano quando le modalità della combinazione fanno parte del piano di trattamento.²⁵ In studi nei quali i farmaci e la psicoterapia sono stati integrati durante le fasi di continuazione e mantenimento della depressione ricorrente unipolare, si è registrata ugualmente una tendenza alla superiorità del trattamento integrato, in quanto con l'aggiunta della psicoterapia il funzionamento sociale si è mantenuto a livelli migliori, mentre i farmaci hanno impedito la ricaduta.²⁶ Si è visto inoltre che l'integrazione riduce il numero di pazienti che sospendono la terapia durante la fase di mantenimento.¹⁷

Riassumendo, psicoterapia e farmaci agirebbero su sintomi target differenti in pazienti con disturbo depressivo maggiore e combinandosi, pertanto, potenziano la portata globale della risposta. I farmaci hanno un effetto più rapido rispetto alla psicoterapia e possono offrire un sollievo più sicuro nelle fasi acute; gli interventi psicoterapeutici, dal canto loro, migliorano il funzionamento sociale e sembrano ampliare il periodo libero da ricadute.

Disturbo di Panico. Metanalisi di studi esistenti sull'integrazione di terapia comportamentale e antidepressivi hanno ripetutamente dimostrato come si verificano miglioramenti maggiori quando i trattamenti sono combinati rispetto ai due trattamenti usati da soli. I trattamenti integrati mostrano una maggiore efficacia nel ridurre l'ansia

fobica, l'evitamento fobico e il deterioramento funzionale, mentre appaiono all'incirca equivalenti ai farmaci in termini di riduzione della frequenza di attacchi di panico.²⁷ È importante sottolineare che il vantaggio del trattamento integrato non si verifica quando si confronta una combinazione di benzodiazepine e terapia comportamentale ai due trattamenti da soli. Le benzodiazepine possono inoltre limitare l'efficacia delle terapie comportamentali.⁵ Altri studi, seppur in numero minore, sono stati condotti sull'utilizzo di una terapia integrata con antidepressivi e psicoterapia dinamica: sembra che la terapia dinamica riduca la vulnerabilità psicosociale associata al disturbo di panico.

Disturbo Ossessivo-Compulsivo. Il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo segue solitamente due direttive: gli inibitori specifici della ricaptazione della serotonina (SSRI) permettono significativi miglioramenti sintomatici nei pazienti; inoltre, circa tre quarti dei pazienti che rispettano le direttive della terapia comportamentale e ne applicano coscientemente le tecniche mostrano un miglioramento durevole dei sintomi. Poiché i miglioramenti derivanti dagli SSRI possono avere un'entità contenuta, nei pazienti che mostrano risposte parziali a questi ultimi e/o che hanno rapide ricadute quando tali agenti vengono sospesi, vi sono alcune evidenze a favore di una combinazione della terapia comportamentale con gli SSRI. Alcuni studi, infatti, suggeriscono il verificarsi di miglioramenti a breve e lungo termine, come pure una maggiore rapidità della risposta quando viene usato il trattamento integrato.²⁸

Disturbo Borderline di Personalità. Tra i disturbi di personalità, è nel disturbo borderline che si è concentrata la maggior parte degli studi sulla terapia integrata. A lungo si è ritenuto che in questi pazienti una farmacoterapia fosse inefficace, ma è ormai assodato il fatto che l'uso di appropriati farmaci si riveli utile nel ridurre l'impulsività, l'aggressività e i tratti psicotici, propri dei pazienti borderline. Ciò facilita

il lavoro psicoterapeutico sui parametri di personalità maladattativi, diminuisce le risposte "tutto o nulla" a stimoli relativamente neutri e facilita i rapporti interpersonali.²⁵ D'altra parte, la letteratura suggerisce che almeno la metà dei pazienti borderline usi in modo scorretto i farmaci prescritti. La psicoterapia in combinazione con i farmaci può essere efficace nello scoprire il significato di questo cattivo uso dei farmaci e nell'esplorare le manifestazioni trasferenziali di queste forme di comportamento dimostrativo. Poiché la tendenza agli agiti autolesivi e a condotte suicidarie è un problema frequente con questi pazienti, la comprensione psicoterapeutica di un terapeuta può anche aiutare a prevenire l'assunzione di dosi eccessive di farmaci prescritti.³⁰

Tornando ai principi di carattere generale, vale la pena ricordare, ancora una volta, che il ruolo dello psichiatra dovrebbe essere sempre quello di aiutare il paziente. Risulta quindi estremamente importante considerare la terapia psicofarmacologica e psicoterapica come parte del processo di *working alliance* che viene costruita con il paziente. Tale alleanza dovrebbe portare a un intervento integrato, non solo laddove la psicofarmacologia rende possibile la psicoterapia, ma dove entrambi gli approcci risultano indispensabili all'interno di un modello di intervento unitario. Sebbene la letteratura abbia analizzato gli effetti della terapia combinata in maniera parziale, l'integrazione dei trattamenti è operata comunemente nella prassi clinica al fine di offrire al paziente una maggiore protezione, soprattutto in alcune fasi particolarmente delicate della propria patologia o laddove la presenza di eventi stressanti a livello ambientale, di eventi traumatici in anamnesi, di particolari difficoltà nelle relazioni familiari e interpersonali, renda indispensabile un supporto psicoterapico accanto all'intervento farmacologico. Esistono inoltre alcune fasce di popolazione, in particolare gli adolescenti e gli anziani, nelle quali per di-

verse ragioni (di tipo psicosociale, relative alla compliance, ecc.) un intervento combinato appare fortemente indicato.

In generale, come si evince da quanto sopra riportato, è chiaro come oggi, a partire dal modello multidimensionale della patologia mentale, appaia necessario che l'intervento terapeutico sia adeguato, nel senso di capire a 360° i determinanti eziopatogenetici e le modalità di mantenimento e cronicizzazione della patologia psichica, in particolare quella più invalidante e di maggiore spessore clinico. Questo Trattato vuole essere, nelle diverse parti, il riconoscimento di quanto sopra, nel senso di indicare le tecniche, le premesse teoriche delle stesse, e soprattutto le evidenze scientifiche a supporto di una "reale" e non solo "chiacchierata" impostazione di integrazione dei trattamenti somatici (psicofarmacologici e di neuromodulazione) e non somatici (psicoterapie) in Psichiatria, al fine di evidenziare potenziali benefici nell'esito a breve e soprattutto nella prognosi a lungo termine.

A. CARLO ALTAMURA

Bibliografia

1. Grinker RR. A struggle for eclecticism. *Am J Psychiatry* 1964; 121: 451-57.
2. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196(4286): 129-36.
3. Ghaemi SN. The rise and the fall of the biopsychosocial model. *Br J Psychiatry* 2009; 195(1): 3-4.
4. Gaebel W, Zielasek J. Psychiatry as therapeutic discipline. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(Suppl 2): S107.
5. Gabbard GO, Kay J. The fate of integrated treatment: whatever happened to the biopsychosocial psychiatrist? *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1956-63.
6. Gabbard GO. *Psichiatria psicodinamica*. Quarta edizione. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2007.
7. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 457-69.
8. Kandel ER. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 505-24.
9. Kandel ER. *Psichiatria, psicoanalisi e nuova biologia della mente*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2007.
10. Heydendael W, Jacobson L. Widespread hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis-relevant and mood-relevant effects of chronic fluoxetine treatment on glucocorticoid receptor gene expression in mice. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 892-902.
11. Mukherjee K, Knisely A, Jacobson L. Partial glucocorticoid agonist-like effects of imipramine on hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity, thymus weight, and hippocampal glucocorticoid receptors in male C57BL/6 mice. *Endocrinology* 2004; 145: 4185-91.
12. Kier A, Han J, Jacobson L. Chronic treatment with the monoamine oxidase inhibitor phenelzine increases hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in male C57BL/6 mice: relevance to atypical depression. *Endocrinology* 2005; 146: 1338-47.
13. Segnitz N, Schmitt A, Gebicke-Härtner PJ, Zink M. Differential expression of glutamate transporter genes after chronic oral treatment with aripiprazole in rats. *Neurochem Int* 2009; 55: 619-28.
14. Schmidt AJ, Hemmeter UM, Krieg JC, Vedder H, Heiser P. Impact of haloperidol and quetiapine on the expression of genes encoding antioxidant enzymes in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 818-23.
15. Altamura AC, Goodwin GM. How law 180 in Italy has reshaped psychiatry after 30 years: past attitudes, current trends and unmet needs. *Br J Psychiatry* 2010; 197(4): 261-2.

16. Xia J, Merinder LB, Belgamwar MR. Psychoeducation for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011; 37(1): 21-2.
17. Kaplan HI, Sadock BJ. *Psichiatria. Manuale di scienze del comportamento e psichiatria clinica*. Ottava edizione. Torino: Centro Scientifico Internazionale, 2001.
18. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(4): 340-7.
19. Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy? *Bipolar Disord* 2001; 3: 11-22.
20. Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl13): 58-64.
21. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 123-9.
22. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 996-1004.
23. Gonzalez-Isasi A, Echeburúa E, Mosquera F, Ibáñez B, Aizpuru F, González-Pinto A. Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2010; 176(2-3): 161-5.
24. Segal ZV, Bieling P, Young T, et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(12): 1256-64.
25. Blatt SJ, Zuroff DC, Bondi CM, Sanislow CA. Short- and long-term effects of medication and psychotherapy in the brief treatment of depression: further analyses of data from NIMH TDCRP. *Psychother Res* 2000; 10: 215-34.
26. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(9): 1219-29.
27. Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(8): 689-94.
28. Rufer M, Hand I, Alsleben H, et al. Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo: a 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255(2): 121-8.
29. Stone MH. Treatment of borderline patients: a pragmatic approach. *Psychiatr Clin North Am* 1990; 13(2): 265-85.
30. Linehan MM, Armstrong HE, Suarez A, Allmon D, Heard HL. Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1060.