

# **Thomas A. Ban: Neuropsicofarmacología y el Lenguaje olvidado de la Psiquiatría**

Locura: de la psiquiatría a la neuronología a través de la  
neuropsicofarmacología

**Traducido del inglés original al español por Matthew Kreiker**

## Contenido

De la Neurosis a la Psicosis

Introducción del Reflejo Condicionado

Desarrollo del Lenguaje de la Psiquiatría

Introducción a la Psicopatología

Introducción a la Nosología

Olvidando el lenguaje de la psiquiatría

Redescubriendo el lenguaje de la psiquiatría

El renacer de la Nosología

Criterios Diagnósticos de Investigación

Sistema de Evaluación Diagnóstica Compuesta

El renacer de la Psicopatología

Homotipado nosológico

Revisión al Reflejo Condicionado

Desde la Psiquiatría a la Neuronología

## Referencias

## De la Neurosis a la Psicosis

Puede que la locura sea tan antigua como la humanidad (Porter 2002). Sin embargo, los descubrimientos que llevaron al nacimiento de la psiquiatría, la disciplina que trata la “locura”, iniciaron recién a fines del siglo XVIII. Se desencadenaron por: (1) la introducción del término “neurosis” por William Cullen (1777, en su libro “Primeras líneas en las prácticas de la Física”), que atribuyó a un tipo de enfermedad que creía eran enfermedades de los “nervios”; y (2) su clasificación de las “vesanias”, que incluyó las distintas formas de locura, como uno de los cuatro “órdenes” de las “neurosis”<sup>1</sup> (Littre 1877). Cullen fue un profesor influyente de medicina y física en la Universidad de Edimburgo, en Escocia, y su clasificación atrajo la atención de la Europa continental y de los Estados Unidos. Por lo tanto, su clasificación de “locura” como una enfermedad de los “nervios” no pudo ser minimizada por los “mentalistas” (Llamados también “Romancistas Alemanes”), un poderoso grupo de psiquiatras de esa época que creía que la “insania” era una afección de la “mente” (Pichot 1983; Shorter 2005).

Para regresar el énfasis desde los nervios (el cerebro) a la mente (psique) en el entendimiento de la “locura”, Johann Christian Reil, profesor de medicina en Halle (Alemania) introdujo en 1808 el término “Psychiaterie”. Johann Christian Heinroth, profesor de medicina en Leipzig (Alemania) adoptó el término y lo modificó a “Psychiatrie”. Gracias al muy influyente Manual de las alteraciones de la vida psíquica de Heinroth, publicado en 1818, el término “psiquiatría” se extendió por todo el mundo (Pichot 1983).

Los “mentalistas” repercutieron profundamente en el lenguaje y pensamiento de la “psiquiatría”, con un efecto perdurable.

En 1845, Ernest Feuchtersleben, el decano de medicina en la Universidad de Viena (Austria), quien no era un mentalista, adoptó el término “psicosis” en su Manual de Psicología Médica, para pacientes con “locura” que calificaban para las “vesanias” de la clasificación de Cullen. Su separación de pacientes con “locura”, es decir, separar los pacientes con “psicosis” de los demás pacientes con “neurosis”, marca la separación de la

---

<sup>1</sup> En el tratado “Primeras líneas de las prácticas de la Física”, Cullen definió a la “clase” de “neurosis” como “lesión sensitiva o motora sin fiebre idiopática ni cualquier forma de aflicción local”, y dividió a las “neurosis” en cuatro “órdenes” de enfermedades: “comata” (“reducción de la motricidad voluntaria con sueño o privación de los sentidos”), “adinamia” (“disminución de la motricidad involuntaria vital o natural”), “spasmi” (“movimientos irregulares de los músculos o fibras musculares”) y “vesaniae” (trastornos del juicio sin fiebre ni coma”) (Menninger, Mayman y Pruyser 1968)

“psiquiatría” de la “neurología”. En el marco de referencia de Feuchtersleben: “Cada trastorno mental implica una enfermedad del sistema nervioso, pero no todo defecto del sistema nervioso se acompaña de trastorno mental”. (Pichot 1983).

### **Introducción de los términos que dieron inicio al desarrollo de la psiquiatría**

**William Cullen**  
**Edimburgo (Escocia)**  
**Neurosis**  
**1777**

**Johann Christian Reil**  
**Halle**  
**Psychiaterie**  
**1808**

**Johann Christian Heinroth**  
**Leipzig**  
**Psychiatrie**  
**1818**

**Ernst Feuchtersleben**  
**Vienna (Austria)**  
**Psicosis**  
**1845**

### **Introducción del reflejo condicionado**

En 1845, el mismo año en que se publicó el manual de Feuchtersleben, Wilhelm Griesinger publicó su tratado, *La patología y la terapéutica de las enfermedades psíquicas*. Para Griesinger, la psiquiatría era parte de las ciencias naturales; la actividad mental era actividad nerviosa y la patología mental era un síntoma de enfermedad cerebral.

Estimulado por el descubrimiento de Sir Charles Bell (1811) y el reconocimiento por parte de François Magendie (1822) de la importancia del “arco reflejo” que conecta la información sensitiva recibida con la actividad motriz realizada en el funcionamiento del sistema nervioso (médula espinal), Giesinger (1843) fue el primero en percibir a la actividad

mental como actividad “refleja”. También fue el primero en describir en 1843 las “acciones psíquicas reflejas” (psychische reflexactionen).

Al adoptar el “reflejo” como la unidad elemental de la “actividad mental” en 1843, Griesinger inició el desarrollo de la psiquiatría como una disciplina médica. Veinte años más tarde, en 1863, Ivan Mihailovich Sechenov, un fisiólogo ruso, que estudiaba la “inhibición nerviosa” en el sistema nervioso central de la rana en el laboratorio de Claude Bernard en Paris, elaboró las descripciones de Griesinger. En su monografía, *Reflejos del cerebro*, concluyó que toda actividad, incluida la “psicológica” en el cerebro, es un reflejo y por lo tanto comporta leyes establecidas determinables por la investigación (Sechenov 1935; Wells 1956). Las bases del "reflejo psíquico" fueron establecidas a finales del siglo XIX por Camillo Golgi (1874), un histólogo italiano, quien describió las células multipolares (Golgi) en el "bulbo olfatorio" con el empleo de tinción de plata; Santiago Ramón y Cajal (1894), un histólogo español, estableció que la “neurona” es la unidad morfológica y funcional del sistema nervioso; y Sir Charles Sherrington (1906), un fisiólogo inglés, demostró que la “sinapsis” es el sitio funcional de transmisión interneuronal.

### **Descubrimientos que brindaron las bases estructurales del funcionamiento cerebral**

**Camillo Golgi**

**Italia**

**1874**

**Células multipolares en el bulbo olfatorio**

**Ramon y Cajal**

**España**

**1883**

**Neurona**

**Unidad morfológica y funcional del Sistema nervioso**

**Charles Sherrington**

**Inglaterra**

**1906**

**Sinapsis**

**Sitio funcional de transmisión**

Carl Wernicke (1881 – 1883), profesor de neurología y psiquiatría en Breslau (en ese momento, Alemania), a fines del signo XIX, adoptó la visión de Griesinger de que la actividad mental es actividad “refleja” y clasificó las “psicosis” o enfermedades psiquiátricas en las bases de “hiperfuncionantes”, “hipofuncionantes” o “parafuncionantes” en los componentes “psicosensoriales”, “intrapésquicos” (transcortical) y/o “psicomotores” (caminos, fases) del “reflejo psíquico” (Franzek 1990).

El “reflejo psíquico” tomó un rol central en la investigación de Ivan Petrovich Pavlov, un fisiólogo ruso que recibió el Premio Nobel en 1904 por el descubrimiento de la regulación nerviosa del corazón. Se vió interesado en el “reflejo psíquico” por su observación (y la de otros) de que la “alimentación falsa” producía secreción gástrica en un perro (Pavlov 1906). Para estudiar este fenómeno desarrolló un método conductual para la detección y mensura de la secreción salival en experimentos crónicos en perros con una fístula quirúrgica en sus glándulas parótidas. Con el uso de este método Pávlov descubrió que cualquier estímulo sensorial (el tañir de una campana en los experimentos originales) por coincidencia repetida (anterior) con un estímulo específico para un reflejo en particular (comida en la boca para generar secreción salival en los experimentos originales), se convertía en una señal para el estímulo específico; es decir, el tañir de una campana se transformó en una señal para activar secreción salival, que previamente solo se desencadenaba por comida en la boca.

Pavlov podía explicar sus hallazgos solo asumiendo la apertura de un circuito cerebral nuevo, previamente no operante, con la formación de cada nuevo reflejo condicionado (RC), un término que él acuñó. Por ende, postuló que la “actividad psíquica”, como la salivación con el tañir de una campana, se traduce en cambios en el procesamiento de señales sensitivas en la corteza cerebral. También tradujo el “reflejo psíquico”, es decir, los cambios en el procesamiento de señales sensoriales en el cerebro, accesibles para estudiar con un método conductual que desarrolló en su laboratorio. Para distinguir el reflejo adquirido conductualmente indistinguible del reflejo innato, otorgó el término reflejo condicionado (RC) al primero, y el término reflejo incondicionado (RI) al segundo.

En las primeras dos décadas del signo XX, Pavlov y sus asociados establecieron que el cerebro de algunos mamíferos tiene un potencial incorporado para formarse, es decir, adquirir RC (adquisición de RC); extinguir – inhibir RC adquiridos (extinción de RC); y

“desinhibir” RC extintos (desinhibición de RC). También revelaron que, antes de que el RC se restrinja a un estímulo condicionado (EC), al separar el EC de otros estímulos (diferenciación del EC), se vuelve "generalizado" de tal manera que, transitoriamente, cualquier estímulo cualitativamente similar al EC puede provocar el RC (generalización del RC). Basándose en dos supuestos “procesos básicos elementales” cerebrales, la “excitación” y la “inhibición”, que se manifiestan conductualmente en la adquisición y extinción de RC, el cerebro tiene el potencial de diferenciación (diferenciación de RC) al reforzar un estímulo (Estímulo positivo) y no reforzar otro (Estímulo negativo), y de revertir el RC, cambiando el refuerzo del estímulo positivo al negativo. Además, el cerebro también tiene el potencial de retrasar el inicio del RC (retraso del RC) y de formar RC secundarios o cadenas de RC construidas sobre RC establecidos (Ban 1964; Gantt 1948; Pavlov 1927).

### **Contribuciones de Ivan Petrovich Pavlov:**

**DESCUBRIÓ** que cualquier estímulo sensorial puede transformarse en una señal para un estímulo específico si coincide repetidamente (coincidencia anterior) con el estímulo específico;

**EXPLICÓ** su hallazgo asumiendo la apertura de un circuito nuevo, antes no operativo, en el cerebro;

**HIPOTETIZÓ** que la “actividad psíquica” esta basada en cambios en el procesamiento de señales sensoriales en el cerebro;

**REEMPLAZÓ** el término “reflejo psíquico” con el término “reflejo condicionado” (RC);

**REPRESENTÓ** el potencial incorporado cerebral para el procesamiento de señales de manera accesible al estudio a través de las funciones del RC:

**Adquisición**

**Extinción**

**Desinhibición**

**Generalización**

**Diferenciación**

**Inversión**

**Retraso**

**Formación secundaria de RC**

**Formación de cadenas de RC**

A principios de la década de 1930, Pavlov y sus colaboradores ampliaron su investigación del animal al hombre y revelaron que el cerebro humano tiene el potencial de utilizar una señal verbal correspondiente de un estímulo sensorial como señal para provocar el RC. Dado que las señales verbales se basan en señales sensoriales, Pavlov se refirió a la actividad del RC con el uso de palabras como actividad del segundo sistema de señales, y a la actividad del RC con el uso de señales sensoriales como actividad del primer sistema de señales. Además, dado que la actividad del RC tanto en el primer como en el segundo sistema de señales se basa en la actividad del RI, distinguió entre una actividad nerviosa menor, basada en el RI, y una actividad nerviosa mayor basada en el RC.

En el marco de referencia de Pavlov, el funcionamiento mental es una actividad nerviosa superior, y la patología mental es una expresión de funcionamiento anormal en el segundo sistema de señales. Los hallazgos de que los RC a las señales verbales suprimen los RC a los estímulos sensoriales, y que los RC a los estímulos sensoriales suprimen los RI, indican que el comportamiento humano está dominado por señales verbales (Ban 1966; Bykov 1957; Ivanov-Smolensky 1954; Wells 1956). Ya que los RC en el primer y el segundo sistema de señales se basan en el mismo potencial incorporado del cerebro para las funciones de los RC, los parámetros de los RC (como la adquisición del RC, la extinción del RC, la generalización, la diferenciación, la formación secundaria de RC, etc.) proveen medios para el estudio del funcionamiento mental normal y anormal. Por lo tanto, si las funciones anormales de los RC pudieran vincularse con la psicopatología y su anormalidad subyacente, los parámetros de los RC proporcionarían un puente entre el "lenguaje" de la patología mental y el "lenguaje" del funcionamiento patológico del cerebro.

### **Los potenciales del cerebro humano que proveen las bases para la actividad mental:**

- 1. Utilizar la palabra correspondiente a un EC sensorial como señal para provocar un RC;**
- 2. Los RC a señales sensoriales suprimen los RI, y los RC a señales verbales suprimen los RC a señales sensoriales;**
- 3. Los RC en el primer (sensorial) y segundo (verbal) sistema de señales se basan en el mismo potencial incorporado del cerebro para las funciones de los RC;**

- 4. Opera predominantemente con los RC, dominado por RC a señales verbales;**
- 5. La patología mental es una expresión de una anomalía en el funcionamiento del segundo sistema de señales;**
- 6. Los parámetros de los RC como la adquisición de RC, la extinción de RC, etc., proveen los medios de estudio del funcionamiento normal y anormal tanto en el primer como en el segundo sistema de señales;**
- 7. Si se pudiera vincular el funcionamiento anormal de los RC con la psicopatología y su subyacente fisiopatología, los parámetros de los RC podrían servir como un puente entre el lenguaje de la psiquiatría y el lenguaje del funcionamiento cerebral.**

## **El Desarrollo del lenguaje de la psiquiatría**

### **Introducción a la psicopatología**

Fue Galeno (131 – 201) el primero en reconocer que los “síntomas” siguen a las enfermedades como las sombras a sus sustancias (Garrison 1929). Sin embargo, el desarrollo de la “psicopatología”, el “lenguaje de la psiquiatría”, no inició sino hasta mediados del siglo XIX, con los primeros intentos de diferenciar las subpoblaciones dentro de las “insanias”.

El término psicopatología apareció por primera vez en la literatura psiquiátrica en 1845, en el manual de Feuchtersleben, (el mismo libro en el que se adoptó el término “psicosis”); en la segunda mitad del siglo XIX el término se utilizó como sinónimo de psiquiatría.

Durante el siglo XIX el vocabulario de la psicopatología creció de manera constante. Esquirol (1838) dividió las percepciones falsas en “ilusiones” (distorsiones o malinterpretaciones de percepciones reales) y “alucinaciones” (experiencias perceptuales sin el correspondiente estímulo ambiental); Griesinger (1845) distinguió las “alucinaciones pálidas” (que ocurren en el espacio subjetivo interno y pueden ser controladas por la voluntad) de las “alucinaciones verdaderas (reales)” (llamadas alucinaciones simplemente); Wernicke (1881) separó la “dismnesia” (deterioro de la memoria) de la “demencia” (deterioro de la personalidad).

La psicopatología se convirtió en la disciplina que brindaba bases para la psiquiatría en los comienzos del siglo XX. Para su desarrollo fue fundamental el aporte de Karl Jaspers (1910, 1913), quien observó que, en las diferentes enfermedades psiquiátricas, los pacientes procesan (en su cerebro) y consecuentemente perciben el mismo “contenido” (información) de diferentes “formas”. Su reconocimiento de las relaciones entre las “formas” en que la información (el “contenido”) es percibida por los pacientes y sus enfermedades, llevó al nacimiento de la “psicopatología fenomenológica” (fenomenología), la rama de la psicopatología que trata con “las experiencias subjetivas anormales de la vida psíquica individual”. También condujo a la separación de los “procesos de enfermedades psiquiátricas”, caracterizados por “formas anormales de experiencias”, de los “desarrollos anormales de la personalidad”, caracterizados por comportamientos que se desvían de la norma estadística.

Para los “fenomenólogos”, no es el tema, la información (el “contenido”) de la que habla el paciente, sino cómo el paciente habla (la forma); entonces, no son relevantes para el diagnóstico las “quejas somáticas (hipocondríacas)” (“contenidos”), sino la forma, cómo estas quejas son experimentadas, ya sea como “alucinaciones corporales” (experiencias somáticas sin el estímulo ambiental correspondiente), como “ideas obsesivas” (ideas que persisten en contra la voluntad), o como “delirios hipocondríacos” (creencias falsas basadas en evidencia a priori) (Fish 1967; Taylor 1981). Incluso en el caso de los “delirios”, un “trastorno del contenido del pensamiento” que señala la presencia de una enfermedad psiquiátrica en curso (la “psicosis”), no es relevante el “contenido” de los “delirios”, (como los “delirios de referencia”, los “delirios pasionales”, los “delirios persecutorios”, etc.), sino que la “forma” en la que estos “delirios” aparecen (por ejemplo, una “idea delirante súbita”, es decir una idea delirante que aparece completamente formada; o una “percepción delirante”, es decir atribuir un significado delirante a un objeto normalmente percibido) brinda la característica anormal del procesamiento de señales en el cerebro que diferencia una enfermedad psiquiátrica (un proceso) de otra (Guy y Ban 1982; Hamilton 1985).

Tomando como bases los “análisis fenomenológicos”, Kurt Schneider (1920, 1950) distinguió la “depresión vital”, una enfermedad, de las “otras depresiones”; y separó los “trastornos de la personalidad”, caracterizados por “variaciones anormales de la vida psíquica” (el campo de estudio de la “psicología anormal”), de las “psicosis” (trastornos

mentales), caracterizadas por “formas de experiencia anormales” (el campo de estudio de la “psiquiatría”).

Entre 1918 y 1933, un grupo de psiquiatras del departamento de psiquiatría de Kurt Wilmann en la Universidad de Heidelberg en Alemania, que incluía a Hans Gruhle y Wilhelm Mayer-Gross, encabezó “análisis fenomenológicos” en pacientes psiquiátricos (Shorter 2005). Su esfuerzo ha dado como resultado un vocabulario que incluye distintas palabras (síntomas) desde patologías de la “simbolización” (como la “condensación”, es decir, combinar distintas ideas en un mismo concepto, y la “onematopoesis”, que significa la construcción de frases nuevas en las que no se observan las convenciones lingüísticas normales), hasta patologías de la “psicomotricidad” (como la “ambitendencia”, que significa la presencia simultánea de tendencias de acción opuesta, y las “parakinesias”, es decir los movimientos cualitativamente anormales). En la “fenomenología”, se distingue a la “disforia” (el polo negativo de las “emociones vitales”) de la “distimia” (el polo negativo del ánimo); y al “retraso psicomotor” (la experiencia de un enlentecimiento espontáneo de la actividad motora) de la “inhibición psicomotriz” (la experiencia de actividad motora enlentecida), etc.

A demás, el grupo Heidelberg estableció las bases de un lenguaje para la psiquiatría al vincular los términos que identifican las diferentes anormalidades con los diagnósticos psiquiátricos usados en ese momento, (por ejemplo, vincular el “pensamiento tangencial”, caracterizado por hablar sin jamás llegar al punto por irse por la tangente, con las “esquizofrenias”; y el “pensamiento circunstancial”, caracterizado por la elaboración que redundaba en detalles insignificantes, sin perder la idea directriz, con las “demencias”; y la “rumiación”, caracterizada por la repetición perseverante de pensamientos desagradables, con las “depresiones”).

## **Escuela de Psiquiatría de Heidelberg (1918-1933)**

### *Análisis Fenomenológico*

#### **VOCABULARIO** *para* *el lenguaje de la psiquiatría*

**PALABRAS**  
De patologías de la “simbolización” (“condensación”, “onematopoesis”)  
a  
patologías de la “psicomotricidad” (“ambitendencia”, parakinesias”)

**DISTINCIÓN**  
entre  
“disforia” y “distimia,”  
“retardo psicomotriz” e “inhibición psicomotriz”

**SÍNTOMAS Y DIAGNÓSTICOS**  
Pensamiento tangencial - esquizofrenias  
Pensamiento circunstancial – demencias  
Rumiación - Depresiones

### **Introducción a la nosología**

El vocabulario de la “psicopatología” que se encarga de las características en un corte transversal de las enfermedades, se extendió incluyendo el vocabulario de la “nosología psiquiátrica” para describir las enfermedades psiquiátricas en su “totalidad dinámica” desde el "inicio" pasando por el "curso" hasta el "resultado" (Ban 1987).

Las dos disciplinas, la “psicopatología” y la “nosología psiquiátrica” están intrínsecamente conectadas; la psicopatología se encarga del estudio de los síntomas (es decir, las experiencias subjetivas anormales o “fenomenología”) y los signos (es decir, los “cambios objetivos de rendimiento” o “psicología del rendimiento”), mientras que la “nosología” estudia las síntesis de las “entidades patológicas” a partir de síntomas y signos, y la clasificación de las enfermedades sintetizadas (Jaspers 1962). Mientras que las clasificaciones proporcionan los nombres (denominaciones) y las descripciones de las enfermedades (calificaciones), la nosología proporciona la metodología de “cómo” se derivan las enfermedades y la clasificación de enfermedades (Ban 2000).

El término “nosología” apareció por primera vez en 1743 en el Diccionario Médico de Robert James. Veinticinco años después, en 1768, volvió a aparecer en la *Nosologia Methodica* de Francois Boissier de Sauvages.

En su tratado, Sauvages estipula que una enfermedad debería ser definida por la enumeración de suficientes síntomas para reconocerla y distinguirla de otras (enfermedades),

y que una clasificación de las enfermedades debería realizarse de tal manera que permita la atribución a cada paciente de una y solo una clase de enfermedad. Entonces, el énfasis en la enfermedad está en que cada paciente con la misma enfermedad presente los mismos síntomas y, por lo tanto, se distinga en términos de síntomas de los pacientes con cualquier otra enfermedad; y el énfasis en la clase de las enfermedad está en características compartidas de las enfermedades en los aspectos de su “curso” y “resultado”, sin importar las diferencias en las expresiones sintomáticas.

Luego de un año de la publicación del tratado de Sauvages, el término “nosología” fue adoptado por William Cullen (1769) en el título de su *Synopsis Nosologiae Methodicae*.

En su libro “Primeras líneas en las prácticas de la Física”, publicado tres años más tarde, Cullen (1772) dividió las “locuras” en cuatro clases de enfermedades: “amentia” (“imbecilidad de juicio, en la que las personas no perciben, o no recuerdan la relación de las cosas”), “melancholia” (“locura parcial sin dispepsia, que varía según los diferentes temas sobre los que la persona delira”), “manía” (“locura universal”) y “oneroidynia” (“imaginación violenta y molesta en el momento del sueño”) (Menninger, Mayman y Pruyser 1968). Su separación de la locura “universal” (total) de la “parcial”, basándose en la “totalidad” de la patología mental, dominaría las clasificaciones de la locura en el signo XIX, desde Philippe Pinel (1798) y Jean-Étienne Dominique Esquirol (1838) en Francia, quienes distinguieron la “manía” (locura universal) de las “monomanías” (locuras parciales), a Karl Kahlbaum (1863) en Alemania, quien distinguió las “vesanías” (locuras totales universales) de las “vecordias” (locuras parciales).

La separación entre la locura "universal" y la "parcial" durante la segunda mitad del siglo XIX se basó en la omnipresencia de la patología manifestada por el "deterioro de la personalidad" y / o la "ausencia de introspección". Por esto es que el concepto diagnóstico de “psicosis delirante persecutoria” de Ernest-Charles Lasègue, que precedió al diagnóstico de “paranoia” de Kahlbaum, se clasificó como “locura parcial”, debido a la ausencia de “deterioro de la personalidad”; y el concepto diagnóstico de “estados obsesivos” (*Zwangsvorstellungen*) de Carl Friedrich Otto Westphal (1878), que precedió al diagnóstico de “neurosis obsesiva-compulsiva”, se clasificó como “locura abortiva”, una forma de

“locura parcial”, debido a que los pacientes tenían “introspección” de la naturaleza patológica de su condición.

La distinción entre locura "universal" y "parcial" persistió durante las primeras seis décadas del siglo XX. En 1913, en la octava edición de su libro, Emil Kraepelin utilizó la distinción entre locura "universal" y "parcial" para separar la "paranoia" y las "parafrenias" (locuras parciales) de la "dementia praecox" (locura universal); y en 1957, en su *Clasificación de las Psicosis Endógenas*, Karl Leonhard utilizó esta distinción para la separación de "manía pura" y "melancolía pura" (locuras universales), de las "euforias puras" y "depresiones puras".

Antes de Boissier de Sauvages y Cullen, a finales del siglo XVII, Thomas Sydenham conceptualizó a la enfermedad como un "proceso" con una "historia natural propia" que "sigue un curso regular y predecible" (Ban 2000). Sin embargo, en psiquiatría no fue sino 200 años después que Jean-Pierre Falret (1854), en la década de 1850, identificó una enfermedad, *fôlie circulaire*, la predecesora de la "psicosis maníaco-depresiva", sobre la base de sus "características temporales". También fue Falret, a mediados de la década de 1860, el primero en estipular que "una forma natural de enfermedad psiquiátrica implica un curso predecible bien definido" y viceversa, "un curso predecible bien definido presupone la existencia de una especie natural de enfermedad con un patrón especificado de desarrollo" (Pichot 1983). Una noción similar a la de Falret fue expresada en 1874 por Karl Ludwig Kahlbaum en su "postulado nosológico". Fue también el concepto de enfermedad de Sydenham lo que llevó a Emil Kraepelin a reemplazar su clasificación sindrómica de la cuarta edición de su libro, publicado en 1894, con una clasificación orientada a la enfermedad en la quinta edición (1896).

En la sexta edición de su libro, Kraepelin (1899) realizó una división (“dicotomía”) de las "psicosis endógenas" sobre la base de "características temporales" (es decir, "curso" y "resultado"), en "locura maníaco depresiva", un enfermedad que sigue un curso episódico con remisión completa entre episodios, y "dementia praecox", una enfermedad que sigue un curso de deterioro continuo. Esto llevó a una reevaluación de los diagnósticos y clasificaciones psiquiátricas, y especialmente (pero no solo) de la clasificación de enfermedades que Paul Julius Möbius (1893, 1900) denominó "psicosis endógenas". En el curso de esta reevaluación, tanto las enfermedades con un curso episódico como las

enfermedades con un curso continuo se dividieron en varias formas. Dentro de las enfermedades de curso episódico con remisión total entre episodios, enfermedades que se manifiestan en “ataques” (que duran de minutos a horas), como el “vértigo mental” de Lasègue (1877), o en “fases” (que duran de días a años), como la “psicosis fásica” de Edna Neele (1949), se distinguieron de las enfermedades caracterizadas por un curso episódico sin remisión completa entre episodios que se manifiestan en “empujes” (“desplazamientos”), como las esquizofrenias de Bleuler (1911). Y dentro de las enfermedades de "curso continuo", las enfermedades que conducen a "estados finales" altamente diferenciados, como las "esquizofrenias defectuosas de Leonhard" (denominadas más adelante como "sistemáticas") (1936) en las "psicosis endógenas", se distinguieron de enfermedades que conducen a un "estado terminal" indiferenciado, como la enfermedad de Alzheimer (1907) (Ban 2000).

La clasificación de las “psicosis endógenas” de Kraepelin fue reevaluada por primera vez en 1920 por Karl Kleist (1921, 1923, 1928); luego por Karl Leonhard (1957) en la década de los '50, incorporando algunas contribuciones de Kleist, tales como el concepto diagnóstico de “psicosis cicloides”.

En su reevaluación, para clasificar los pacientes Leonhard emplea la “polaridad” de Neele (1949) y la “estructura mental” de Wernicke. Utilizando el concepto de “polaridad”, dividió la ya separada población por “curso” y “resultado” en enfermedades “bipolares” y “unipolares”, y a su vez dentro de cada una separó varias subpoblaciones en base al área psicopatológica dominante: el componente aferente-cognitivo (“psicosensorial”), la central-afectivo (“intrapésquico”) o la eferente-motor (“psicomotriz”) de la “estructura mental” definida por Wernicke.

En la clasificación de Leonhard (1957), las “enfermedades bipolares” se caracterizan por tener una historia de cambios continuos “polimorfos” (multiformes) con el potencial de presentar ambos extremos de ánimo, pensamiento, emociones o motricidad; mientras que las “enfermedades unipolares” (monopolares) se caracterizan por una historia consistente, invariable, “monomorfa” (simple, también llamada pura), sin variaciones de ánimo, pensamiento y/o motricidad.

Tomando como base el concepto de “polaridad”, Leonhard divide la “demetia praecox” de Kraepelin, las “esquizofrenias” de Bleuler (1911), en dos clases de enfermedades:

las “esquizofrenias no sistemáticas” (bipolares) y las “esquizofrenias sistemáticas” (unipolares). Y basándose en el concepto de “estructura mental” de Wernicke, subdivide las “esquizofrenias no sistemáticas” en tres enfermedades: “catafasia”, “parafrenia movida por el afecto” y “catatonía periódica”. De igual manera, subdivide las “esquizofrenias sistemáticas” en tres grupos de enfermedades: las “parafrenias” (con seis sub-formas basadas en la psicopatología), las “hebefrenias” (con cuatro sub-formas basadas en la psicopatología) y las “catatonías” (con seis sub-formas basadas en la psicopatología).

También separa en base a la “polaridad” a la “locura maniaco-depresiva” en “enfermedad maniaco-depresiva (bipolar)” y “psicosis fásica (unipolar)”. Y en base a la “estructura mental” de Wernicke, separa de la “enfermedad maniaco-depresiva” a las “psicosis cicloides”, y las subdivide en “psicosis confusa excitada-inhibida”, “psicosis de ansiedad-felicidad” y “psicosis motriz hiperquinética-aquinética”.

Además, en base al principio organizador de “totalidad” introducido por Cullen (1769), Leonhard separa las “manías puras” y las “melancolías puras” de las “euforias puras” y las “depresiones puras”, cada una de ellas con cinco formas distintivas basadas en la psicopatología.

Dentro de las enfermedades “bipolares-polimorfos”, la diferencia crucial entre la “enfermedad maniaco-depresiva” y las “psicosis cicloides” es que en la “enfermedad maniaco-depresiva” la “polaridad” prevalece en el ánimo, mientras que en las “psicosis cicloides”, la “polaridad” prevalece en el pensamiento (“psicosis confusa excitada-inhibida”), en las emociones (“psicosis de ansiedad-felicidad”) o en la psicomotricidad (“psicosis motriz hiperquinética-aquinética”); y dentro de las enfermedades “unipolares-monomorfos”, la diferencia crucial entre la “manía o melancolía pura” y las “euforias o depresiones puras” es que en la manía o melancolía puras toda la “estructura mental” se ve afectada, no así en las euforias o depresiones puras, en las que solo partes de la estructura mental están alteradas.

La clasificación de Leonhard de las “psicosis endógenas” fue publicada en 1957 justo cuando nació la psicofarmacología.

***Karl Leonhard***  
1957

***Clasificación de las Psicosis Endógenas***

## **UNIPOLAR**

*Mania Pura*

*Melancolia Pura*

*Euforias Puras*

**improductiva, hipocondríaca, entusiasta, confabulatoria, no-participativa**

*Depresiones Puras*

**acosada, hipocondríaca, auto-torturadora, suspiciosa, no-participativa**

*Esquizofrancias Sistemáticas*

**parafrenias (hipocondriaca, fonemica, incoherente, fantástica, confabuladora,**

**expansiva), hebefrenias (pueril, excéntrica, insípida, autística) catatonias**

**(paraquinética, afectada, prosquinética, negativista, voluble, lenta)**

## **BIPOLAR**

*Psicosis Manico Depresiva*

*Psicosis Cicloide*

*Psicosis confusa excitada/inhibida; psicosis de ansiedad/felicidad*

*Psicosis motriz hiperquinética/aquinética*

*Esquizofrenias No Sistemáticas*

*catafasia, paraphrenia movida por el afecto, catatonia periódica*

## **Olvidando el Lenguaje de la Psiquiatría**

El sueño de Moreau de Tours (1845) a mediados del siglo XIX de utilizar drogas en el estudio de la locura se convirtió en un objetivo realista a mediados de la década de 1950 con la introducción de tratamientos farmacológicos eficaces, como la clorpromazina, reserpina, imipramina e iproniazid en la psiquiatría; la demostración de la presencia de neurotransmisores monoamínicos en el cerebro, como la noradrenalina y la serotonina; el reconocimiento de la mediación química en el sitio de la sinapsis; y la construcción del espectrofotofluorímetro (Ban 1969; Bowman, Caulfield y Udenfriend 1955; Delay y Deniker 1952; Kline 1958; Kuhn 1957; Twarog y Page 1953; Vogt 1954). La capacidad de medir cambios en la concentración de monoaminas neurotransmisoras y sus metabolitos en el cerebro condujo al desarrollo de la neurofarmacología, una rama de la farmacología que se ocupa de la detección del modo de acción de los fármacos de acción central. También ha abierto el camino para el desarrollo de la neuropsicofarmacología, una nueva disciplina que estudia la relación entre los eventos neuronales y mentales con el empleo de fármacos de

acción central (Ban y Ucha Udabe 2006). A fines de 1955, año en que la nueva tecnología (espectrofotofluorimetría) estuvo disponible, Pletscher, Shore y Brodie (1955) en el National Heart Institute de los Estados Unidos, informaron una disminución en los niveles de serotonina cerebral después de la administración de reserpina, una sustancia que se observó que inducía depresión en algunos pacientes cuando se usaba en el tratamiento de la hipertensión (Freis 1954; Mueller, Pryor, Gibbons y Orgain 1955). Y en 1956, un año después, Pletscher (1956) primero, y luego Besendorf y Pletscher (1956), informaron un aumento en los niveles de serotonina cerebral después de la administración de iproniazida, un inhibidor de la monoaminoxidasa que, según se informó, inducía euforia en algunos pacientes tuberculosos en el curso del tratamiento (Flaherty 1952; Selikoff, Robitzek y Orenstein 1952).

Uno de los primeros en reconocer que la neuropsicofarmacología abrió una nueva perspectiva en la comprensión y el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas fue Abraham Wikler (1957), psiquiatra y farmacólogo estadounidense. En su monografía sobre *La Relación de la Psiquiatría con la Farmacología*, publicada en 1957, consideró la posibilidad de que el estudio del modo de acción de los fármacos psicotrópicos con efectos terapéuticos conocidos podría conducir a la base neuroquímica de los trastornos mentales, un requisito previo para el desarrollo de tratamientos racionales.

En la década de 1960 siguió un cambio de paradigma en psiquiatría de la psicopatología/psicodinámica a la psicofarmacología, y en la década de 1970, con la esperanza de que el uso de fármacos llegara directamente al sustrato biológico de la patología mental, el interés de la psicopatología y la nosología psiquiátrica se dirigió a la investigación en la bioquímica de la enfermedad psiquiátrica.

La neuropsicofarmacología despegó en la década de 1960 con el informe de Arvid Carlsson (1961) sobre cambios selectivos en las monoaminas cerebrales con fármacos psicotrópicos. Sus hallazgos prepararon el escenario para un desarrollo que condujo a la formulación de la hipótesis de las catecolaminas de los trastornos afectivos por Joseph Schildkraut en 1965, y por Bunney y Davis (1965) de forma independiente, y a la hipótesis de la esquizofrenia de la dopamina por Jacques Van Rossum en 1967.

Sin embargo, ya había señales de advertencia en los primeros años de que algo andaba mal. Para todos los que trabajaban con pacientes, resultó evidente desde el principio

que no se cumplía uno de los requisitos previos esenciales de la investigación neuropsicofarmacológica: una población que respondiera al tratamiento claramente identificada. La heterogeneidad en la respuesta farmacológica a los nuevos fármacos fue tan grande dentro de los grupos de diagnóstico que se necesitaron ocho años (1952-60) para demostrar la eficacia terapéutica de la clorpromazina en la esquizofrenia, y siete años (de 1957 a 1965) para demostrar la eficacia terapéutica de la imipramina en la depresión (Casey, Lasky, Klett y Hollister 1960; Delay y Deniker 1952; Klerman y Cole 1965; Kuhn 1957)

Se adoptó el ensayo clínico aleatorizado (ECA), una metodología estadística como requisito reglamentario para la introducción de un fármaco de uso clínico en algunos países a principios de la década de 1950, para superar las dificultades creadas por la heterogeneidad dentro de los grupos de diagnóstico para la demostración de la eficacia terapéutica de un número rápidamente creciente de nuevos fármacos psicotrópicos. Se esperaba que los datos recopilados en los ECA ayudarían a resolver la heterogeneidad dentro de los diagnósticos mediante la identificación de poblaciones que respondían al tratamiento con el uso de ecuaciones de regresión lineal u otros métodos estadísticos. Pero este no fue el caso (Roth y Barnes 1981). Para satisfacer las necesidades de los ECA de criterios de valoración fiables de diagnóstico, diagnósticos basados en consenso (como el DSM-III) y para la detección y documentación de cambios, se adoptaron escalas de medición sensibilizadas (American Psychiatric Association 1980; 1987, 1994; Guy 1976). Dado que los diagnósticos basados en consenso cubren los componentes diagnósticos y que las escalas de calificación se sensibilizan reteniendo solo los síntomas y signos más sensibles al tratamiento, su uso ha excluido la posibilidad de estudiar la "psicopatología" y los índices relevantes para la "nosología psiquiátrica", en la recopilación de datos en los numerosos estudios clínicos, para encontrar información relevante sobre las subpoblaciones que responden al tratamiento dentro de los grupos de diagnóstico (Ban 2006).

Durante las décadas de 1960 y 1970 aún existía la esperanza de que la heterogeneidad farmacológica dentro del grupo de diagnóstico se resolviera mediante la sustitución de los viejos diagnósticos basados en psicopatología por diagnósticos contruidos a partir de nuevos cimientos basados en medidas biológicas, como pruebas neuroendocrinas, cambios bioquímicos, indicadores neurofisiológicos y / o imágenes cerebrales (Buchsbaum

y Haier 1978; Carroll 1985; Dreger 1968). Fue solo en la década de 1980, después de la introducción del DSM-III, que se hizo evidente que este no sería el caso.

En 1987, cuando se postuló un “prerrequisito clínico” para hacer interpretables los hallazgos de la investigación neuropsicofarmacológica y biológica en psiquiatría, la psicopatología y la nosología psiquiátrica se convirtieron en lenguajes olvidados en la psiquiatría<sup>2</sup> (Ban 1987).

Se olvidó también que Christian Astrup, profesor noruego de psiquiatría, a finales de la década de 1950 (1959), Frank Fish, profesor británico de psiquiatría, a mediados de la década de 1960 (1964) habían demostrado que la heterogeneidad farmacológica en la esquizofrenia podía reducirse considerablemente mediante la adopción de la clasificación de Karl Leonhard (1957, 1979) de las psicosis endógenas.

Los hallazgos de Fish fueron especialmente convincentes. Al reclasificar 474 pacientes esquizofrénicos con el empleo de los criterios de diagnóstico de Leonhard, encontró una respuesta moderada a marcada a los neurolépticos en hasta un 79% de sus 123 pacientes con el diagnóstico de "esquizofrenia no sistemática" y solo en 23 % de sus 351 pacientes con diagnóstico de "esquizofrenia sistemática". Además de la diferencia de más de tres veces en la capacidad de respuesta a los neurolépticos entre los dos grupos, Fish también reveló que de sus 51 pacientes con "parafrenia movida por el afecto", una forma de "esquizofrenia no sistemática" caracterizada por delirios con intensa participación emocional (dinámica delirante), más de 4 de cada 5 pacientes (43/51 o el 84,4%) tuvieron una respuesta moderada a marcada al tratamiento, mientras que de sus 100 pacientes "con hebefrenia sistemática", menos de 1 de cada 4 (23 o 23%) tuvo una respuesta similar.

## **Frank Fish (1964)**

### **Esquizofrenia**

**(474 pacientes)**

---

<sup>2</sup> Los principales avances europeos en psicopatología y nosología psiquiátrica durante la primera mitad del siglo XX se tradujeron solo muchos años después de la introducción de las drogas psicotrópicas. La Psicopatología General de Karl Jaspers, publicada en 1913, se tradujo por primera vez al inglés en 1962, y la Clasificación de las Psicosis Endógenas de Karl Leonhard, publicada en 1957, se tradujo por primera vez en 1979. La metodología psicométrica que dominó la psicofarmacología durante la segunda parte del siglo XX se desarrolló sin el posible beneficio de esas contribuciones.

## Respuesta Moderada a Marcada a Tranquilizantes de fenotiazina

### ESQUIZOFRENIAS NO SISTEMÁTICAS SISTEMÁTICAS

79% de 123

Parafrenia movida por el afecto

84.4% de 51

Mas de 4 cada 5

### ESQUIZPFRENIAS

23% de 351

Hebefrenias Sistemáticas

23% de 100

Menos de 1 cada 4

## Redescubriendo el Lenguaje de la Psiquiatría

### El renacimiento de la nosología

A pesar del informe de Fish (1964), la clasificación de Leonhard (1957) estuvo inactiva durante casi 20 años. Luego, en 1982, se presentó una guía para la clasificación de esquizofrenias crónicas de Leonhard (GUIDE) en el Instituto Neuropsiquiátrico de Tennessee (INT) de la Universidad de Vanderbilt (Nashville); y dos años más tarde, en 1984, un equipo húngaro dirigido por Bertalan Pethö publicó criterios de diagnóstico de investigación con el título “*KDK Budapest*”, para su uso en el diagnóstico de psicosis funcionales (en húngaro) que se basó principalmente en el trabajo de Leonhard (Ban 1982; Pethö, Ban , Kelemen y col. 1984).

A mediados de la década de 1980, el *KDK Budapest* fue adoptado con algunas modificaciones del húngaro al inglés en el INT con el título “*DCR Budapest-Nashville en el diagnóstico y clasificación de psicosis funcionales*”. El DCR fue publicado en 1988 por Pethö y Ban en colaboración con András Kelemen, Gabor Ungvari, István Karczag, István Bittér y Judith Tolna de Budapest, y Marek Jarema (de Polonia), François Ferrero (de Suiza), Eugenio Aguglia (de Italia), Giovanni Luca Zurria (de Italia) y Olaf Fjetland (de los Estados Unidos) en ese momento trabajando con Thomas Ban en Vanderbilt en Nashville.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> De los 10 miembros del equipo, 4 se convertirían en profesores y jefes de departamentos universitarios de psiquiatría: Eugenio Aguglia en Trieste (Italia), Istvan Bitter en Budapest (Hungría), François Ferrero en Ginebra (Suiza) y Marek Jarema en Varsovia (Polonia). .)

Ni el *KDK Budapest* ni el *DCR Budapest-Nashville* se limitan a los conceptos de diagnóstico de Leonhard (1957) de "psicosis endógenas". Ambos incluyen también el concepto de diagnóstico de Wimmer (1916) de "psicosis psicógena (reactiva)" y el concepto de diagnóstico alemán de "desarrollo delirante" formulado por Robert Gaupp (1914) y Ernst Kretschmer (1927), en la Universidad de Tübingen (Faergeman 1945; Perris 1973; Retterstol 1978, Strömgren 1974).

En el núcleo del DCR hay un árbol de decisiones diagnósticas que consta de 524 variables, organizadas en 179 grupos de decisiones de diagnóstico que arrojan 21 diagnósticos tentativos, 33 provisionales, 45 de trabajo y 55 finales. Las variables de la DCR son casi exclusivamente síntomas psicopatológicos, ya que en el proceso de desarrollo de la KDK se encontró que la adición de variables de ajuste social reducía la validez predictiva de los diagnósticos (Pethö 1984; Pethö, Tolna y Tusnády 1979; Strauss y Carpenter 1974).

Los resultados de la GUIDE revelaron que la respuesta significativamente diferente a los neurolépticos en las dos clases de esquizofrenias no se limita a los efectos terapéuticos, sino que se extiende a las reacciones adversas. Los análisis de los datos de una encuesta internacional realizada con 768 pacientes esquizofrénicos crónicos mostraron que la discinesia tardía (DT) ocurría con más de tres veces más frecuencia en pacientes diagnosticados con "esquizofrenia sistemática" (13,3%) que en pacientes diagnosticados con "esquizofrenia no sistemática" (4,3%) (Guy, Ban y Wilson 1985). Dado que en el estudio de Fish la respuesta moderada a marcada a los neurolépticos fue más de tres veces más frecuente en las "esquizofrenias no sistemáticas" (79%) que en las "esquizofrenias sistemáticas" (23%), la relación inversa entre los efectos terapéuticos y la DT ( es decir, menos DT si el fármaco funciona y más DT si no lo hace) indica que el estado funcional de las estructuras implicadas en el modo de acción de los neurolépticos es diferente en las "esquizofrenias sistemáticas" de las "esquizofrenias no sistemáticas".

***Guy, Ban and Wilson (1985)***

**Encuesta Internacional**

**768 Pacientes Esquizofrénicos Crónicos**

**DISCINESIA TARDÍA**

**Presente**

**ESQUIZOFRENIAS NO SISTEMATICAS**

**ESQUIZOFRENIAS SISTEMÁTICAS**

**4.3%**

**(Fish: 79% tasa de respuesta)**

**13.3%**

**(Fish: 23% tasa de respuesta)**

El estado funcional de las estructuras involucradas en el modo de acción del litio también es diferente en las "esquizofrenias sistemáticas" de las "esquizofrenias no sistemáticas". En una encuesta realizada en 24 pacientes esquizofrénicos cuya medicación neuroléptica fue suplementada con litio para potenciar los efectos terapéuticos se encontró que 9 de los 10 pacientes de la población con "esquizofrenia no sistemática" respondieron favorablemente a la suplementación con litio, mientras que 9 de los 14 de los pacientes diagnosticados con "esquizofrenia sistemática" respondieron desfavorablemente. También se observó que 5 de los 14 pacientes diagnosticados con "esquizofrenia sistemática" desarrollaron neurotoxicidad por la suplementación con litio, mientras que en la población con "esquizofrenia no sistemática" no se encontró neurotoxicidad en absoluto (Prakash, Kelwala y Ban 1982).

### **EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA COMPUESTA**

Mientras el DCR todavía estaba en desarrollo, el DSM-III de la Asociación Americana de Psiquiatría (1980), introducido en 1980, se convirtió en un éxito sin precedentes. Combinando las dos principales tradiciones de la medicina, la tradición de Galeno (131-201 dC), centrada en la enfermedad (Eje I y Eje III), y la tradición de Hipócrates (460-370 aC), centrada en el paciente (Eje IV y Eje V), el DSM-III con sus diagnósticos multiaxiales fue recibido con los brazos abiertos por los psiquiatras clínicos (Ban 2000). Sin embargo, la adopción del DSM-III fue contraproducente para la investigación neuropsicofarmacológica. El progreso en neuropsicofarmacología depende de poblaciones farmacológicamente homogéneas, como se indicó anteriormente, y el DSM-III cosificó conceptos diagnósticos farmacológicamente heterogéneos que, para los psicopatólogos, eran sólo "ideas" y no realidades talladas en piedra. También bloqueó la investigación nosológica en psiquiatría que "dirigida por la idea de la entidad de la enfermedad" dio preferencia a ciertos, elementos particulares del cuadro clínico para "aislar para los propósitos de diagnóstico las enfermedad-entidades relativas" que caben mejor las necesidades de una investigación determinada (Jaspers 1913).

Para proporcionar una metodología para descubrir conceptos de diagnóstico que pudieran ajustarse mejor a las necesidades de la investigación neuropsicofarmacológica que los diagnósticos basados en el consenso, se desarrolló un Sistema de evaluación diagnóstica compuesta (CODE) a finales de la década de 1980 y principios de la década de 1990 (Ban 1989).

El Sistema CODE es un conjunto de instrumentos que pueden asignar a un paciente simultáneamente un diagnóstico de varios sistemas de diagnóstico. Cada instrumento (CODE) puede proporcionar una evaluación de poliagnóstico en una categoría distinta de enfermedad mental mediante el empleo de una lista de criterios integrados y una recopilación de datos estandarizada; y cada instrumento consta de un conjunto de síntomas ("códigos") que arrojan diagnósticos en todos los sistemas de diagnóstico que lo componen, una entrevista semiestructurada, adecuada para la obtención de todos los síntomas ("códigos") encontrados en el sistema, y árboles de decisión que organizan los síntomas en distintos trastornos psiquiátricos (Ban 1991).

El prototipo del sistema CODE es CODE-DD, el CODE para los trastornos depresivos que proporciona un diagnóstico depresivo en 25 clasificaciones diferentes (desde Kraepelin hasta el DSM-III-R) de trastornos depresivos sobre la base de la "presencia" o "ausencia" de 90 síntomas ("códigos"), determinados en 30 a 40 minutos con el uso de una entrevista semiestructurada que se puede administrar con o sin indicaciones por computadora (Ban, Fjetland, Kutcher y Morey 1993).

CODE-DD es un instrumento válido y confiable. En el primer estudio de confiabilidad, hubo un 87,8% de acuerdo entre evaluadores sobre la presencia o ausencia de los 90 ítems del vocabulario; en el segundo, el acuerdo entre evaluadores aumentó al 100%; y en dos estudios de validación, la correspondencia entre el diagnóstico clínico DSM-III-R de "depresión mayor" y el diagnóstico CODE-DD de "depresión mayor" fue de 99,6% y 97,2%, respectivamente (Ban, Fjetland, Kutcher y Morey 1993; Morey 1991).

CODE-DD fue traducido y adoptado del inglés original a varios idiomas, incluido el estonio por Mehilane (1992); Francés por Ferrero, Crocq y Dreyfus (1992); Italiano por Aguglia y Forti (1989); Polaco por Pużyński, Jarema y Wdowiak (1989); y portugués por Nardi y Versiani (1990). El desarrollo temprano del instrumento se vinculó con estudios clínicos con reboxetina. Se utilizó en una serie de ensayos clínicos que llevaron a la

demostración de la eficacia terapéutica de la reboxetina, un bloqueador selectivo de la recaptación de noradrenalina, en la “depresión mayor” (Ban, Gaszner, Aguglia et al. 1998).

Los hallazgos con CODE-DD se corresponden con la opinión generalizada de que el diagnóstico de depresión mayor del DSM-III-R es una categoría diagnóstica amplia. Si la enfermedad depresiva se caracterizara por un estado de ánimo depresivo inmotivado, evaluaciones depresivas y ausencia de cambios de humor reactivos, como en la última versión de CODE-DD, de los 322 pacientes con diagnóstico clínico de depresión mayor, incluidos en el segundo estudio de validación de CODE -DD, solo 119 pacientes, es decir, el 37%, habrían calificado para depresión. Los hallazgos con CODE-DD también concuerdan con la noción de que la depresión consiste en más de una forma de enfermedad; de los 322 pacientes sólo 95 pacientes, es decir, 29,5%, cumplieron criterios definidos de estados depresivos de Kraepelin (1896, 1913), caracterizados por retraso motor, retraso del pensamiento y dificultades de concentración; y menos aún, 45 pacientes, es decir el 14% , cumplió los criterios de la depresión vital de Schneider (1920). La superposición entre las dos formas de enfermedad depresiva fue insignificante (Ban, 2001, 2007).

Sin embargo, por más amplio que sea el diagnóstico de "depresión mayor" del DSM-III-R, cubre los conceptos diagnósticos con posible relevancia para el tratamiento. Por ejemplo, cubre el diagnóstico de la "depresión vital" de Schneider (1920) con los síntomas cardinales de corporización, alteración del equilibrio vital y sensación de pérdida de vitalidad, que proporcionó la clave para que Roland Kuhn (1957) reconociera el efecto antidepressivo de la imipramina, hasta el punto de que incluso si el paciente está tan gravemente enfermo que muestra todos los síntomas y signos posibles para el diagnóstico de "depresión mayor" en el DSM-IV, uno todavía no sabría si el paciente califica para la depresión vital (American Psychiatric Asociación 1994). Lo mismo se aplica a los estados depresivos de Kraepelin (1913).

## **HALLAZGOS CON EL CODE-DD**

Número (y porcentaje) de los 322/233 pacientes con un *diagnóstico de depression mayor por DSM-III-R* que cumplen los criterios de enfermedad depresiva en un número seleccionado de clasificaciones incluidas en CODE-DD

### **CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA COMPUESTA** (Ban 1989)

322 pacientes  
Ánimo depresivo inmotivado, evaluaciones depresivas y ausencia de cambios de humor reactivos  
119 (37%)

### **DEPRESIÓN VITAL DE KURT SCHNEIDER**

(Schneider 1920)  
233 pacientes  
corporización, perturbación del balance vital, y sentimiento de pérdida de la vitalidad  
45 (14%)

### **ESTADOS DEPRESIVOS DE EMIL KRAEPELIN**

(Kraepelin 1913)  
233 pacientes  
Ánimo depresivo, retardo motor, retardo del pensamiento  
95 (28.5%)

## **EL RENACER DE LA PSICOPATOLOGÍA**

Durante la última década del siglo XX, la genética molecular ha entrado en la escena psiquiátrica y en los inicios del siglo XXI se identificaron los genes que codifican los principales objetivos de los fármacos psicotrópicos en el cerebro, (como los receptores acoplados a proteínas G, los receptores nucleares-hormonales, los canales iónicos, las enzimas, etc.). También se reconoció que cualquier población que responda al tratamiento de forma empírica a un fármaco psicotrópico podría servir como punto de referencia para hipótesis genéticas comprobables sobre las enfermedades mentales con el empleo de un enfoque de genes candidatos. Aunque aún se diagnosticaba a los pacientes con diagnósticos basados en consenso en la clínica, comenzó la exploración de la base genética molecular de la bioquímica de las diferentes poblaciones de diagnóstico (Lerer 2002).

Para satisfacer las nuevas necesidades, en 2002 se propuso una nueva metodología para la identificación de poblaciones clínicas para la investigación: la "homotipificación nosológica" con validación farmacológica (Ban 2002).

### **HOMOTIPIFICACIÓN NOSOLÓGICA**

La homotipificación nosológica se basa en la "psicopatología estructural", un término acuñado por Gyula Nyirö (1958), profesor de psiquiatría en la Universidad Médica

de Budapest (ahora Universidad Semmelweis) en la década de 1950, para una rama de la psicopatología en la se combina la "estructura mental" de Wernicke (1900, 1906) con la psicopatología del siglo XX (Jasper 1913, 1962).

En psicopatología estructural, los tres componentes (fases) de la "estructura mental" de Wernicke (psicosensorial, intrapsíquica y psicomotora), se extienden en tres "estructuras psíquicas", la "aférente-cognitiva", la "central-aféctica" y la "eferente-adaptativa", en las que cada estructura jerárquica consta de diferentes niveles, con cada nivel conectado funcionalmente entre sí dentro y a través de estructuras. Al definir la actividad funcional de los diferentes niveles en cada estructura en el procesamiento de señales en el cerebro, Nyirö (1962) utilizó un modelo ontogénico y sugirió que los cinco niveles de la estructura aférente-cognitiva se corresponden con: (1) sensación difusa, (2) percepción diferenciada, (3) formación de imágenes, (4) ideación concreta e (5) ideación abstracta; los cuatro niveles de la estructura central-aféctica se corresponden con: (1) señal primitiva indiferenciada, (2) emociones sensoriales y vitales, (3) emociones intelectuales y (4) emociones éticas, morales y sociales; y, los seis niveles de la estructura eferente-adaptativa se corresponden con (1) movimientos autónomos ("vegetativos") y reflejos simples (elementales), (2) movimientos descoordinados, (3) estereotipos emocionales e instintivos, (4) fenómenos de eco, (5) movimientos coordinados dirigidos por objetivos voluntarios y (6) automatismos.

# **Gyula Nyirö (1958, 1962)**

## **Psicopatología Estructural**

### **ESTRUCTURAS**

#### **Modelo Ontogenético**

<b>Aferente-cognitivo</b>	<b>Central-afectivo</b>	<b>Eferente-adaptativo</b>
<b>6.</b>		<b>automatismos</b>
<b>5. ideación abstracta</b>	<b>emociones éticas, sociales</b>	<b>movimientos voluntarios</b>
<b>4. ideación concreta</b>	<b>emociones intelectuales</b>	<b>fenómenos de eco</b>
<b>3. formación de imágenes</b>	<b>emociones vitales</b>	<b>estereotipos emocionales</b>
<b>2. percepción diferenciada</b>	<b>emociones sensoriales</b>	<b>movimientos descoordinados</b>
<b>1. sensación difusa</b>	<b>señales indiferenciadas</b>	<b>reflejos simples</b>

Dentro del marco de referencia de la psicopatología estructural, los síntomas psicopatológicos surgen de anomalías en el procesamiento de señales dentro y a través de diferentes niveles en estas estructuras, y la naturaleza de la anomalía se corresponde con el sitio de la anomalía en el procesamiento, por ejemplo, una anomalía en el procesamiento de "ideación concreta" a "ideación abstracta" puede producir "concretización" o de "ideación abstracta" a "emociones sociales éticas" a "afecto restringido".

Los homotipos nosológicos son idénticos en "unidades elementales" (síntomas psicopatológicos), es decir, en procesamiento de señales en circuitos neuronales, pero la anomalía en el procesamiento de señales no es suficiente para calificar un "homotipo nosológico".

La homotipificación nosológica se basa en la suposición de que incluso si los síntomas siguen a su enfermedad, como ya señaló Galeno en el siglo II, es la enfermedad la que define sus síntomas. Por lo tanto, para calificar para un "homotipo nosológico", se debe asignar un "homotipo basado en psicopatología" a la misma posición en la "matriz nosológica", construida con la consideración de los tres principios de clasificación de la nosología psiquiátrica, es decir, el concepto de "totalidad" de Cullen (1772) ("universal" o

"parcial"), la "temporalidad" de Kraepelin (1896) ("continua" o "episódica"), y la "polaridad" de Leonhard (1957) ("bipolar" o "unipolar") (Ban, 2000, 2002).

Cada "homotipo nosológico" farmacológicamente válido proporciona un concepto potencial de diagnóstico para un trastorno mental en el que los síntomas psicopatológicos representan distintas anomalías en el procesamiento de señales entre niveles y a través de las tres "estructuras mentales", las características formales del "inicio" (súbito o insidioso), el "curso" (episódico o continuo) y el "resultado" (recuperación o defecto) del síndrome mental reflejan el proceso patológico en su "totalidad dinámica" y la "totalidad dinámica" del proceso patológico, como un todo proporciona una estructura que está determinada por la enfermedad (Ban 1987, 1992, 2002, 2007; Pethö 1990).

Los "homotipos nosológicos" validados farmacológicamente son poblaciones más homogéneas en términos de psicopatología y nosología psiquiátrica que las poblaciones identificadas por cualquier otro método. Dado que una población que responde al tratamiento es un requisito previo para la investigación neuropsicofarmacológica y para el uso discriminado de psicofármacos, los "homotipos nosológicos" son hoy en día los más adecuados para la investigación neuropsicofarmacológica y genética molecular, así como para la investigación en la farmacoterapia de los trastornos psiquiátricos.

Teniendo en cuenta que en los "homotipos nosológicos", los síntomas psicopatológicos se perciben como anomalías en el procesamiento de señales en los circuitos neuronales del cerebro humano que está dominado por el reflejo condicionado, los "homotipos nosológicos" podrían proporcionar el eslabón perdido para utilizar anomalías de los parámetros de los reflejos condicionados como el puente entre la "psicopatología" con la "fisiopatología" en el sistema nervioso central (SNC).

## **EL REFLEJO CONDICIONADO REVISADO**

También fue Nyirö el primero en conceptualizar la psicopatología estructural dentro del marco de referencia del condicionamiento. En su ensayo sobre "El aspecto estructural de los procesos mentales sobre la base de los mecanismos reflejos", publicado en 1957, sugirió que juegan un rol destacado la "inhibición diferencial" en la formación de estructuras mentales, y la "inhibición retardada" en la regulación de las

conexiones entre estructuras mentales. Tanto la "inhibición diferencial" como la "inhibición retardada" son manifestaciones de la "inhibición interna" en el "modelo cerebral" de Pavlov.

De acuerdo con la conceptualización de Nyirö, los hallazgos de Astrup (1962) a principios de la década de 1960 indicaban anomalías de la "inhibición interna", medida por la diferenciación y el retraso del reflejo condicionado, en la esquizofrenia crónica.

Un gran impulso para el estudio de las variables del reflejo condicionado en la investigación clínica en psiquiatría fue dado por los hallazgos en estudios electrofisiológicos a finales de la década de 1950, que indicaron que en la formación de los reflejos condicionados están involucrados los núcleos reticulares del tronco cerebral y del mesencéfalo, así como los núcleos intralaminares del tálamo (Ban 1964; Gastaut 1958).

Para hacer que las variables de los reflejos condicionados sean accesibles para la investigación, se desarrolló un "procedimiento de prueba de condicionamiento" a principios de la década de 1960 en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad McGill (Montreal) primero solo con el empleo de la técnica de cierre de párpados (Ban y Levy 1964). Los ocho parámetros de reflejos condicionados estudiados con el empleo del procedimiento fueron: (1) la extinción del reflejo de orientación (extinción de OR), (2) adquisición del reflejo condicionado, (3) extinción del reflejo condicionado, (4) generalización del reflejo condicionado, (5) diferenciación del reflejo condicionado, (6) retraso del reflejo condicionado, (7) formación secundaria del reflejo condicionado y (8) inversión del reflejo condicionado. El procedimiento se utilizó en el estudio de las funciones del reflejo condicionado en esquizofrenia y depresión, así como en investigaciones clínicas con psicofármacos. Los hallazgos de estos estudios se publicaron en varios informes, incluida una monografía: *Experimental Approaches to Psychiatric Diagnoses* (Ban y Kerenyi 1964; Ban y Lehmann 1971; Ban, Lehmann y Green 1969, 1970; Choi, Ban, Lehmann y Adamo 1966; Hattangadi, Lidsky y Ban 1966; Hattangadi, Lidsky, Lee y Ban 1968).

A finales de la década de 1960, el procedimiento de prueba de condicionamiento en McGill fue reemplazado por una batería de pruebas de condicionamiento con el empleo de siete técnicas de condicionamiento para el estudio de los mecanismos psicopatológicos y los efectos psicofarmacológicos (Ban, Lehmann y Saxena 1970). La batería incluía (1) el reflejo cutáneo galvánico (RCG), (2) la secreción salival, (3) el cierre de párpados, (4) la retirada defensiva de los dedos, (5) la prueba de Ivanov-Smolensky para la actividad del

segundo sistema de señales (1954), (6) una modificación de la prueba de asociación de palabras de Astrup (1962) y (7) una modificación del procedimiento de evitación activa de Lehmann (1968). Sin embargo, en 1970, cuando la "batería" se volvió completamente operativa, la farmacología conductual fue reemplazada por la neurofarmacología y se perdió el interés en la investigación clínica con el método de condicionamiento conductual.

Si bien se abandonó la investigación clínica del condicionamiento, la investigación básica del condicionamiento continuó y, en los albores del siglo XXI, Joseph Knoll (2005), un profesor húngaro de farmacología, reconoció que la corteza cerebral humana con sus 10 mil millones de neuronas y sus mil millones de conexiones tiene la capacidad de acomodar el número cada vez mayor de nuevas conexiones por reflejos condicionados a lo largo de su vida (Edelman 1992). Eric Kandel (2007, 2009), ganador del premio Nobel, descubrió que aunque la arquitectura del comportamiento (los circuitos neuronales del cerebro) permanece constante, (es decir, las mismas células se conectan invariablemente con las mismas células), la fuerza de las conexiones sinápticas se fortalecen con el "aprendizaje" y se debilitan con la "habitación". Kandel y sus asociados también habían demostrado los circuitos neuronales del condicionamiento clásico (reflejo de abstinencia) en *Aplysia Californica* (Carew, Walters y Kandel 1981).

El aprendizaje y el condicionamiento entraron en la investigación genética molecular con el reconocimiento de Holger Hyden (1970) en la década de 1960 de que solo una parte del genoma, alrededor del 5% al 10%, está activo al nacer y el resto de áreas genéticas son activadas por factores externos. Hyden, otro ganador del premio Nobel, también había demostrado que factores externos, por ejemplo, la estimulación sensorial, dan lugar a una mayor síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), un requisito previo para la "activación de áreas cerebrales hasta ahora silenciosas" cuando el aprendizaje (condicionamiento) está involucrado. Además, ya en la década de 1980 se consideró la posibilidad de que, incluso si la formación del reflejo condicionado, (la apertura de nuevos caminos antes no operativos en el cerebro) están bajo control genético, la activación de estos caminos depende de factores externos (Ban y Guy 1985). Sin embargo, a pesar de todos los avances en el descubrimiento de la biología del aprendizaje, la pregunta persistente sobre la relación entre la patología mental y las funciones del reflejo condicionado ha permanecido sin respuesta hasta la actualidad.

## DE LA PSIQUIATRÍA A LA NEURONOLOGÍA

Durante los últimos 200 años, el lenguaje de la psiquiatría ha cambiado continuamente reflejando los cambios en la conceptualización de la locura.

El término "reflejo psíquico", introducido por Griesinger en 1843, fue reemplazado por el término "reflejo condicionado" por Pavlov (1906) en los primeros años del siglo XX; el término "neurosis", introducido por Cullen en 1777, fue descartado con la publicación del DSM-III en 1980; el uso del término "psicosis", adoptado por Feuchtersleben en 1845, fue reducido por Kurt Schneider (1950) a mediados del siglo XX al restringir su uso a "enfermedad psiquiátrica" distinta de las anomalías de la personalidad; y el término "psiquiatría", acuñado por Reil en 1908, con su separación implícita de la mente ("psique") del "cuerpo", se volvió anacrónico con el nacimiento de la neuropsicofarmacología en la década de 1950.

Teniendo en cuenta que dentro de nuestro marco de referencia actual, la "actividad psíquica" se basa en el procesamiento de señales en los circuitos neuronales del cerebro, con algunos de las vías neuronales ya mapeadas por el método de fluorescencia histoquímica de Falck-Hillarps, un término como "neuronología" se correspondería más precisamente con el concepto contemporáneo de "locura", que "psiquiatría" (Dahlström y Fuxe 1964; Falck, Hillarp, Thieme y Torp 1962; Fuxe y Dahlström 1964).

Mientras continúa la búsqueda de un lenguaje que ayude a traducir la locura en biología y la conceptualización de la locura sigue cambiando el argumento de Porter (2002) en los primeros años del siglo XXI, de que "la locura puede ser tan antigua como la humanidad", se ha mantenido tan cierto hoy como el argumento de Charcot (1877) de que "La enfermedad es de antaño, siempre ha existido y nada cambia; somos nosotros los que cambiamos, a medida que aprendemos a reconocer lo que antes era imperceptible", que data de unos 150 años.

### Referencias:

Alzheimer A. Über eine Eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg Z Psychiat 1907; 64: 146-8.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition. (DSM – III). Washington: American Psychiatric Association; 1980.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition Revised (DSM-III-R). Washington: American Psychiatric Association; 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Association; 1994.

Ananth JV, Ban TA, Lehmann HE. Test-retest performance in chronic schizophrenia on the Verdun Conditioning Program. *Can Psychiat Assoc J* 1972; 1 (special supplement): 227-39.

Astrup C. The effects of ataraxic drugs on schizophrenia subgroups related to experimental findings. *Acta psychiatr Scand* 1959; 34 (supplement 136): 88-93.

Astrup C. *Conditional Reflex Studies in Schizophrenia*. Springfield: Charles C. Thomas; 1962.

Ban TA. *Conditioning and Psychiatry*. Chicago: Aldine 1964; London: George Allen & Unwin; 1966.

Ban TA. *Psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969.

Ban TA. Chronic schizophrenias: a guide to Leonhard's classification. *Comprehensive Psychiatry* 1982; 23: 155-70.

Ban TA. Academic psychiatry and the pharmaceutical industry. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006; 30: 429-41.

Ban TA, Guy W.. Conditioning and learning in relation to disease. *Activ nerv sup (Prague)* 1985; 27: 236 - 44.

Ban TA. Prolegomenon to the clinical prerequisite: psychopharmacology and the classification of mental disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1987; 1: 527 - 80.

Ban TA. *Composite Diagnostic Evaluation of Depressive Disorders. CODE-DD*. Brentwood: JM Productions; 1989.

Ban TA. *CODE-DD Valutazione e Diagnosi Dei Disturbi Depressivi*. (Edited and translated from the English original into Italian by Aguglia E and Forti B). Padua: Liviana; 1989.

Ban TA. *CODE-DD Złożona ocean diagnostyczna*. (Edited and translated from the English original into Polish by Pużyński S, Jarema M, Wdowiak J). Warsaw: Prasowe Zakłady Graficzne w Koszlinie; 1989.

Ban TA. CODE-DD Avaliação Diagnostica Composta Dos Distúrbios Depressivos. (Edited and translated from the English original into Portuguese by Nardi AE and Versiani M). Rio de Janeiro: Instituto de Psiquiatria-Universidad Federal; 1990.

Ban TA. CODE Systems: Theory and practice. In: Aguglia E, Ban TA, editors. Functional Psychoses Today. Rome: John Libbey; 1991.

Ban TA. CODE-DD Evaluation diagnostique composite des troubles depressifs. (Edited and translated from the English original into French by Ferrero F, Crocq M-A, Dreyfus F). Geneve: Editions Medicine et Hygiene; 1992.

Ban TA. CODE DD Depressiivsete haäirete diagnostika koondsüsteem. (Edited and translated from the English original into Estonian by Mehilane L.) Tartu: Tõlge eesti keeled; 1992.

Ban TA. From DSM-III to DSM-IV: progress or standstill. In: Franzek E, Ungvari GS, Ruther E, Beckmann H, editors. Progress in Differentiated Psychopathology. Wurzburg: International Wernicke-Kleist-Leonhard Society; 2000.

Ban TA. Nosology in the teaching of psychiatry. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2000; 49: 39-49.

Ban TA. Neuropsychopharmacology the interface between genes and neuropsychopharmacology. In: Lerer B, editor. Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs. Cambridge: Cambridge University Press; 2002, pp. 36-56.

Ban TA. Towards a clinical methodology for neuropsychopharmacology research. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2007; 9: 81-90.

Ban TA, Fjetland OK, Kutscher M, Morey LC. CODE-DD Development of a diagnostic scale for depressive disorders. Hindmarch L, Stonier PD, editors. *Human Psychopharmacology. Measures and Methods. Volume 4*. Chichester: John Wiley & Sons; 1993, pp. 73-85.

Ban TA, Gaszner P, Aguglia E, Batista R, Castillo A, Lipcsey A, Macher J-P, Torres-Ruis A, Vergara L. Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine with methodological considerations. *Human Psychopharmacology* 1998; 13 (supplement 1): 129-39.

Ban TA, Kerenyi N. Some aspects of conditioning and its morphological basis. *Journal of Neuropsychiatry* 1964; 5: 206-9.

Ban TA, Lehmann HE. *Experimental Approaches to Psychiatric Diagnosis*. Springfield: Charles C. Thomas; 1971.

Ban TA, Lehmann HE, Green AA. Conditioning in the prediction of therapeutic outcome in depressions. *Conditional Reflex* 1969; 4: 115-23.

Ban TA, Lehman HE, Green AA. Conditional reflex variables in the prediction of therapeutic responsiveness to phenothiazines in the schizophrenias. In: Wittenborn JR, Goldberg SC, May RPA, editors. *Psychopharmacology and the Individual Patient*. New York: Raven Press; 1970.

Ban TA, Lehmann HE, Saxena B. A conditioning test battery for the study of psychopathological mechanisms and psychopharmacological effects. *Canad Psychiat Assoc J* 1970; 1970; 15: 1 -+ 8.

Ban TA, Levy L. Physiological patterns: A diagnostic test procedure based on the conditioned reflex method. *Journal of Neuropsychiatry* 1961; 2: 228-31.

Ban TA, Ucha Udabe. The neurotransmitter era in neuropsychopharmacology. In Ban TA, Ucha Udabe R, editors. *The Neurotransmitter Era in Neuropsychopharmacology*. Buenos Aires: Polemos; 2006, pp. 265-74

Bell Ch. *Idea of a New Anatomy of the Brain*. London; Strahan 1811.

Berner P, Gabriel E, Katschnig H, Keffer W, Koehler, Lenz G, Simhandl Ch. *Diagnostic Criteria for Schizophrenia and Affective Psychoses*. Washington: World Psychiatric Association; 1983.

Besendorf H, Pletscher A. Beeinflussung zentraler Wirkungen mit Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch isonicotinesauerehydrazide. *Helv Physiol Acta* 1956; 14: 383-90.

Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke; 1911.

Bowman RL, Caulfield PA, Udenfriend S. Spectrophotometric assay in the visible and ultraviolet. *Science* 1955; 122: 32-3.

Buchsbaum MS, Haier RJ. Biological homogeneity, symptom heterogeneity, and the diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1978; 4: 473-5.

Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reaction. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 3: 483-94.

Bykov KM. *The Cerebral Cortex and the Internal Organs*. (Translated from the original Russian into English by Gantt WH). Chicago: Chemical Publishers Company; 1957.

Cajal SR. La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc London* 1894; 55: 444-67.

Carew TJ, Walters ET, Kandel ER. Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in *Aplysia Californica*. *Journal of Neuroscience* 1981; 1 1426 -37.

Carlsson A. Brain monoamines and psychotropic drugs. In: Rothlin E, editor. Neuropsychopharmacology. Amsterdam: Elsevier; 1961.

Carroll BJ. Dexamethasone suppression test: A review of contemporary confusion. J Clin Psychiatry 1985; 46: 13-24.

Casey JF, Lasky JJ, Klett CJ, Hollister LE. Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives. Am J Psychiatry 1960; 117: 95-105.

Charcot J-M. Lectures on the diseases of the nervous system. Delivered at the Salpêtrière in Paris. (Translated from the French original into English by Sigerson G). London: New Sydenham Society; 1877.

Choi SM, Ban TA, Lehmann HE, Adamo E. Conditional reflex studies on the effect of psychoactive drugs in schizophrenics. Laval medical 1966; 37: 122-5.

Cullen W. Synopsis Nosologiae Methodicae. Edinburgh: Kincaid & Creech; 1769.

Cullen W. First Lines of the Practice of Physic. Edinburgh: Kincaid & Creech; 1772.

Dahlström A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand 1964; 62 (supplement 232): 1- 55.

Delay J, Deniker P. Le traitement de psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie; le 4560 RP utilisée seul en cure prolongée et continue. CR Congr Méd Alién Neurol (France) 1952; 50: 497-502.

Dreger RM. Aristotle, Linnaeus and Lewin, or the place of classification in the therapeutic-evaluative process. J gen Psychol 1968; 78: 41-59.

Edelman GM. Bright Air, Brilliant Fire. New York: Basic Books; 1992.

Esquirol JED. Des maladies mentales Considérées sous les rapports médical, hygienique et medico-legal. Paris: JP Bailliere; 1838.

Faergeman, PM, De psykogene psykoser belyst gennem katamnesticke undersøgelser. Copenhagen: Munksgaard; 1945.

Falck B, Hillarp N-A, Thieme G, Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J Histochem Cytochem 1962; 10: 34e8-54.

Falret JP. Leçon clinique de la médecine mentale faites à l'hospice de Salpêtrière. Paris: Bailliere; 1854.

Feuchtersleben E. Lehrbuch der Ärztlichen Selenkunde. Vienna: Carl Gerold; 1845.

Fish F. Guide to Leonhard's classification of chronic schizophrenias. *Psychiatric Quarterly* 1964; 38: 438-50.

Fish F. The influence of the tranquilizers on the Leonhard schizophrenic syndromes. *Encéphale* 1964; 53: 245-9.

Fish F. *Clinical Psychopathology*. Bristol: John Wright & Sons; 1967.

Flaherty JA. The psychiatric use of isonicotinic acid hydrazide: a case report, *Delaware med J* 1952; 24: 298-300.

Franzek E. Influence of Carl Wernicke on Karl Leonhard's nosology. *Psychopathology* 1990; 23: 277-81.

Freis D. Mental depression in hypertensive patients treated for a long period with large doses of reserpine. *New England Journal of Medicine* 1954; 251: 1006-8.

Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand* 1965; 64 (supplement 247): 9-85.

Gantt WH. Physiological psychology. *Annual Review of Physiology* 1948 10: 453-78.

Garrison FH. *An Introduction to the History of Medicine*. Philadelphia/London: WB Saunders; 1929.

Gastaut H. Some aspects of the neurophysiological basis of conditioned reflexes and behaviour. In: O'Connor, editor. *Ciba Foundation Symposium on the Neurological Basis of Behavior*. London: Churchill; 1958.

Gaupp R. Die wissenschaftliche Bedeutung des "Falles Wagner". *Munich med Wschr* 1914; 61: 633 – 7.

Golgi C. Sulla fine struttura dei bulbi olfattorii. *Riv Sper Freniatr Med Leg Alienazioni Ment* 1874; 1: 405-25.

Griesinger W. Über psychische Reflexactionen. *Archiv für Physiologische Heilkunde* 1843; 2: 76-112.

Griesinger W. *Die Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten*. Braunschweig: Wreden; 1845.

Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised. Washington: US Department of Health, Education and Welfare. DHEW Publication No. (ADM)76-338; 1976.

Guy W, Ban TA, edited and translated. *The AMDP System. Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology*. Berlin/Heidelberg: Springer; 1982.

Guy W, Ban TA, Wilson WH. An international survey of tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 1985; 9: 401-5.

Hamilton M, editor. *Fish's Clinical Psychopathology*. Bristol: John Wright & Sons; 1985.

Hattangadi S, Lidsky A, Ban TA. The orienting response (GSR) in psychiatric patients. *Conditional Reflex* 1966; 1: 214-5.

Hattangadi S, Lidsky A, Lee H, Ban TA. Orienting reflex behaviour and clinical psychopathology 1968; 3: 29-33.

Heinroth JC. *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens*. Leipzig: Vogel; 1818.

Hyden H. The question of the molecular basis of memory. In: Broadbent DE, editor. *Biology of Memory*. New York: Academic Press; 1970.

Ivanov-Smolensky AG. *Essays on the Pathophysiology of Higher Nervous Activity According to IP Pavlov and his School*. Moscow: Foreign Language Publishing House; 1954.

James R. *Medical Dictionary*. London: T. Osborne; 1743.

Jaspers K. Eifersuchtwahn: Entwicklung einer Persönlichkeit oder Prozess. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1910; 1: 567-637.

Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. Berlin/Heidelberg: Springer; 1913.

Jaspers K. *General Psychopathology*. (Translated from the 7<sup>th</sup> edition of the German original into English by Hoening J and Hamilton MW). Manchester: Manchester University Press; 1962.

Kahlbaum KL. *Die Gruppierung der psychische Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen*. Danzig: AW Kaufman; 1863.

Kahlbaum KL. *Die Katatonie oder des Spannungsirresein*. Berlin: Hirschfeld; 1874.

Kandel ER. *In Search of Memory. The Emergence of a New Science of Mind*. New York: WW Norton; 2007.

Kandel ER. The biology of memory. A forty years perspective. *J Neurosci* 2009; 29: 12748-56.

Kendell RE. Reflections on psychiatric classifications – for the architects of DSM-IV and ICD-10. *Integrative Psychiatry* 1984; 2: 42-7.

Kleist K. Autochthonous Degenerationpsychosen. *Z gen Neurol Psychiat* 1921; 69: 1-11.

Kleist K. Die Auffassung der Schizophrenien als Systemkrankheiten. *Klinische Wochenschrift* 1923; 2: 962-3.

Kleist K. Über zykloide, paranoid und epileptoide psychosen und über die Frage der Degenerationspsychosen. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 1928; 13: 1-35.

Klerman GJ, Cole JO. Clinical pharmacology of imipramine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1965; 17: 101-41.

Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 1958; 19 (supplement 1): 72-8.

Knoll J. *The Brain and Its Self. A Neurochemical Concept of the Innate and Acquired Drives.* Berlin: Springer; 2005.

Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* 4 Aufl. Barth: Leipzig; 1893.

Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* 5 Aufl. Barth: Leipzig; 1896.

Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* 6 Aufl. Barth: Leipzig; 1899.

Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie.* 8 Aufl. Barth: Leipzig; 1913.

Kretschmer E. *Der sensitive Beziehungswahn.* Berlin: Springer; 1927.

Kuhn R. Über die Behandlung depressives Zustände mit einem iminodibenzyl-derivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr* 1957; 87: 1135-40.

Lasègue EC. Du delire de persecution. *Arch gen Med* 1852; 28: 129-50.

Lasègue EC. Mental vertigo. *Gazette des hôpitoux (Paris)*. 1877. In Shorter E. *A Historical Dictionary of Psychiatry.* Oxford: Oxford University Press; 2005, p. 29.

Lehmann HE. The influence of neuroleptics and anxiolytic sedatives on conflict avoidance behaviour in human subjects. In: *Volume Dedicated to the 60<sup>th</sup> Birthday of Pofessor Eugen Vencovsky.* Prague: State Publishing House; 1968.

Leonhard K. *Die Defektschizophrenen Krankheitsbilder.* Leipzig: Thieme; 1936.

Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen.* Berlin: Akademie Verlag; 1957.

Leonhard K. *Classification of Endogenous Psychoses (translated from the 5<sup>th</sup> edition of the German original by Berman R.)* New York: Irwington Press; 1979.

Lerer B. Genes and neuropsychopharmacology exploring the interface. In: Lerer B, editor. *Pharmacogenetics of Psychotropic Drug.* Cambridge: Cambridge University Press; 2002, pp. 3-17.

Littre E. Dictionnaire de la Langua Francoise. Paris; Hachette Cie; 1877.

Magendie F. Expériences sur les fonctions des racines des nerfs rachidiens. Journal de physiologie expérimentale et de pathologie 1822; 2: 276-9.

Menninger K, Mayman M, Pruyser P. The Vital Balance. The Life Process in Mental Health and Illness. New York: The Viking Press; 1968.

Möbius JP. Abriss der Lehre von den Nervenkrankheiten. Leipzig: Barth; 1893.

Möbius JP. Ueber die Physiologischen Schwachsinn des Weibes. Halle: Marhold; 1900.

Moreau de Tours J. Du Hachich et de L'Aliénation Mentale. Etudes Psychologiques, Paris: Fortin & Mason; 1845.

Morey L. Reliability considerations in the development of CODE-DD. In: Aguglia E, Ban TA, editors. Functional Psychoses Today. Rome: Jon Libbey; 1991, pp. 297-304.

Mueller JC, Pryor WW, Gibbons JE, Orgain ES. Depression and anxiety occurring during Rauwolfia therapy. JAMA 1955; 159: 836-9.

Neele E. Die Phasischen Psychosen. Leipzig: J.A. Barth; 1949.

Nyirö Gy. A lelki mukodesek strukturalis szemlelete a reflexfolyamatai alapjan. (Structural aspects of mental processes on the basis of reflex mechanisms). In: Gegesi Kiss P, Kardos L, Lenard F, Molnar I, editors. Psychologiai Tanulmányok (Studies in Psychology). Budapest: Akadémiai Kiado; 1958, pp. 265-77.

Nyiro Gy. Psychiatria. Budapest: Medicina; 1962.

Pavlov IP. The scientific investigation of the psychical faculties or processes in higher animals. Lancet 1906; 84: 911-5.

Pavlov IP. Conditioned Reflexes. (Translated from the Russian original into English by Anrep GV). Oxford: Oxford University Press; 1927.

Perris C. Cycloid psychoses: historical background and nosology. Tidsskr nord Rets med Psykiat 1973; 27: 369-78.

Pethö B. Hourglass model of the psychiatric illness. Schizophrenia Bulletin 1984; 10: 509-19.

Petho B. Development and structure of the DCR Budapest-Nashville. Psychopathology 1990; 23: 316 -30.

Pethö B, Ban TA, Kelemen A, Ungvari G, Karczag I, Bittér I, Tolna J. KDK Budapest. Kutatási diagnosztikus kritériumok functionális pszichosisok korismezesehez. (Research diagnostic criteria for diagnosing functional psychoses). *Ideggyógyászati Szemle* 1984; 37: 102 - 31.

Pethö B, Ban TA, in collaboration with Kelemen A, Ungvari G, Karczag I, Bittér I, Tolna J (Budapest), Jarema M, Ferrero F, Agulia E, Zurria GL, Fjetland OK. DCR Budapest-Nashville in the Diagnosis and Classification of Functional Psychoses. *Psychopathology* 1988; 21 (4-): 152-240.

Pethö B, Tolna J, Tusnády G. Multi-trait/multi-method assessment of predictive variables of outcome of schizophrenia spectrum disorders. A nosological evaluation. *J psychiat Res* 1979; 15: 163-74.

Pichot P. *A Century of Psychiatry*. Paris: Roger Dacosta; 1983.

Pinel P. *Nosographie Philosophique ou la Methode de l'Analyse Appliquée a la Medicine*. Paris: Brosson; 1798.

Pletscher A. Beeinflussung des 5-Hydroxytryptamin stoffwechsels im Gehirn durch Isonicotinsäurehydrazide. *Experientia* 1956; 12: 479-80.

Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. Serotonin release as possible mechanism of reserpine action, *Science* 1955; 122: 374-5.

Porter R. *Madness. A Brief History*. Oxford: Oxford University Press; 2002.

Prakash R, Kelwala S, Ban TA. Neurotoxicity with combined administration of lithium and a neuroleptic. 1982; 23: 567- 71.

Reil JC (1808). In Reil JC, Hoffbauer JC, editors. *Beitrage zur Besorderung eine Kurmethode auf psychischen Wege*. Halle: In der Kurtschen Buchhandlung; 1808.

Retterstol N. The Scandinavian concept of reactive psychosis, schizophreniform psychosis and schizophrenia. *Psychiatria clin* 1978; 11: 180-7.

Roth M, Barnes TRE. The classification of affective disorders: a synthesis of old and new concepts. *Compr Psychiatry* 1981; 22: 54-77.

Sauvages de la Croix Boissier F. *Nosologia Methodica*. Amsterdam: Frat de Tournes; 1768.

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.

Schneider K. Die Schichtung des emitionalen Lebens und der Aufbau der Depressions zustände. *Z Ges Neurol Psychiat* 1920; 59: 81-5.

Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Thieme; 1950.

Sechenov IM (1863) Reflexes of the Brain. In: Selected Works. Moscow: Foreign Language Publishers; 1935.

Selikoff IJ, Robitzek EH, Orenstein GG. Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. JAMA 1952; 150: 973-80.

Sherrington CS. The Integrative Action of the Nervous System. London: Scribner; 1906.

Shorter E. A Historical Dictionary in Psychiatry. Oxford/New York: Oxford University Press; 2005.

Strauss JJ, Carpenter WT. The prediction of outcome in schizophrenia. II Relationship between predictor and outcome variables. Archs gen Psychiatry 1974; 31:37-42.

Strömngren E. Psychogenic psychoses. In: Hirsch S, Shepherd M, editors. Themes and Variations in European Psychiatry. Charlottesville: University Press of Virginia; 1974.

Taylor MA. The Psychiatric Mental Status Examination. New York: Pergamon Press; 1981.

Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its demonstration. Am J Physiol 1953; 175: 157-61.

Van Rossum JM, The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: Brill H, Cole JO, Deniker P, Hippus H, Bradley PB, editors. Neuropsychopharmacology. Proceedings of the Fifth International Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (March 1966). Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1967, pp. 321-9.

Vogt M. Concentration of sympathin in different parts of central nervous system under normal conditions and after administration of drugs. J Physiol 1954; 123: 451-81.

Walters ET, Karen TJ, Kandel E. Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in Aplysia. California Journal of Neuroscience 1981; 1: 1426-37.

Wells HK. Ivan Pavlov. Toward a Scientific Psychology & Psychiatry. New York International Publishers; 1956.

Wernicke C. Lehrbuch der Geisteskrankheiten für Aerzte und Studierende. Vol. 2. Berlin: Theodor Fischer Kassel; 1881 – 1883, pp 229-42.

Wernicke C. Über die Klassifikation der Psychosen. Breslau: Schletter; 1899.

Wernicke C. Grundrisse der Psychiatrie. Leipzig: Thieme; 1900, 1906.

Westphal C. Ueber Zwangsvorstellungen Archive fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1878; 8: 734-50.

Wikler A. The Relation of Psychiatry to Pharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1957.

Wimmer A. Psykogene Sindssydomsformer. Copenhagen: St. Hans Hospital 1816 – 1916 Jubilee Publication; 1916.

May 26, 2022