

Thomas A. Ban:

La neuropharmacologie et la langue oubliée de la psychiatrie

**La folie : de la psychiatrie à la neurologie au travers de la
neuropharmacologie**

Traduit par le Jean-François Dreyfus

De la névrose à la psychose	4
Introduction des termes qui jettent les bases du développement de la psychiatrie.....	6
Introduction des réflexes conditionnés.....	7
Découvertes qui ont fourni les fondements structuraux du fonctionnement du cerveau.....	8
Les réflexes conditionnés.....	iError! Marcador no definido.
Contributions d'Ivan Petrovich Pavlov	11
Les réflexes conditionnés (suite et fin).....	12
Capacités du cerveau humain fondant l'activité mentale.....	13
Développement du langage de la psychiatrie	14
Implantation de la psychopathologie	14
École de psychiatrie de Heidelberg	17
(1918-1933)	17
Introduction de la nosologie	18
Karl Leonhard	23
classification des psychoses endogènes	23
Avènement de la psychopharmacologie.....	24
Frank Fsh (1964)	28
La redécouvrir du langage de la psychiatrie	29
Renaissance de la nosologie	29
Les critères diagnostiques pour la recherche	29
Guy, Ban et Wilson (1985)	31
ÉVALUATION DIAGNOSTIQUE COMPOSITE	33
Résultats pour Code-DD	36
RENAISSANCE DE LA PSYCHOPATHOLOGIE	37
Gyula Nyirö (1958, 1962)	39
Le homotype nosologique	40
RETOUR AU RÉFLEXE CONDITIONNÉ	42
DE LA PSYCHIATRIE À LA NEURONOLOGIE	44
References:	45
Ban TA. Psychopharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1969.....	45
Bowman RL, Caulfield PA, Udenfriend S. Spectrophotometric assay in the visible and ultraviolet. Science 1955; 122: 32-3.....	47
Flaherty JA. The psychiatric use of isonicotinic acid hydrazide: a case report, Delaware med J 1952; 24: 298-300.....	49

Kretschmer E. Der sensitive Beziehungswahn. Berlin: Springer; 1927.	51
Kuhn R. Über die Behandlung depressives Zustände mit einem iminodibenzyl-derivat (G22355). Schweiz Med Wochenschr 1957; 87: 1135-40.	51
Moreau de Tours J. Du Hachich et de L'Aliénation Mentale. Etudes Psychologiques, Paris: Fortin & Mason; 1845.	51
Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. Serotonin release as possible mechanism of reserpine action, Science 1955; 122: 374-5.	52
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.	53

De la névrose à la psychose

La folie est, peut-être, aussi vieille que l'humanité (Porter 2002) mais le développement qui a conduit à la naissance de la psychiatrie, la discipline qui traite de la "folie", n'a commencé qu'à la fin du XVIII^{ème} siècle. Il a été déclenché par : (1) l'introduction par William Cullen (1777) du terme "névrose", dans ses « Linéaments de physique »¹, pour une classe de maladies qu'il croyait être des maladies des "nerfs" et (2) sa classification des "vésanies" qui incluait les diverses formes de folie, comme l'un des quatre "ordres" des "neuroses" (Littre 1877).

Cullen était professeur de médecine et de physique à l'Université d'Édimbourg (Écosse) et sa classification a attiré l'attention en Europe continentale et aux États-Unis. De ce fait, qu'il classe la "folie" parmi les maladies des "nerfs" ne pouvait être exclu par les "mentalistes" (aussi appelés "romantiques allemands"), puissant groupe, à l'époque, de médecins qui croyaient que la "folie" était une affliction du "mental" (Pichot 1983 ; Shorter 2005). Pour passer de l'accent mis sur les nerfs (le cerveau) au rôle de l'esprit (psyché) dans la compréhension de la "folie", le terme "Psychiaterie" a été introduit en 1808 par Johann Christian Reil, professeur de médecine à Halle (Allemagne). Il a été adopté et modifié en "psychiatrie" par Johann Christian Heinroth, professeur de médecine à Leipzig (Allemagne).

C'est au travers du manuel de Heinroth sur les troubles de la vie psychique, publié en 1818, que le terme "psychiatrie" s'est répandu dans le monde entier (Pichot 1983).

Les "mentalistes" ont eu un effet durable et profond sur le langage et la pensée "psychiatrique".

En 1845, Ernst Feuchtersleben, doyen de la Faculté de médecine à l'Université de Vienne (Autriche), qui n'était pas, lui, un mentaliste, a adopté dans son manuel de psychologie médicale, le terme "mentaliste" de "psychose" pour les patients présentant l'une des folies qualifiées de "vésaniques" dans la classification de Cullen. Il séparait les patients atteints de "folie", c'est-à-dire ceux présentant une "psychose" des autres patients atteints de "névrose", marquant ainsi la séparation de la "psychiatrie" et de la "neurologie". Dans le cadre de référence de Feuchtersleben : "Chaque trouble mental implique une maladie du système nerveux, mais

¹ Dans cet ouvrage, Cullen caractérise la "classe" des "neuroses" par "une lésion de la sensaiton et du mouvement sans pyrexie idiopathique ou affliction locale", et divise les "neuroses" en quatre "ordres" de maladies : "comata" ("diminution du mouvement volontaire avec sommeil ou privation de conscience"), "adinamiae" (diminution des mouvements involontaires, qu'ils soient vitaux ou naturels), " spasmi "(" mouvements irréguliers des muscles ou des fibres musculaires ") et " vesaniae "(troubles du jugement sans pyrexie ni coma") (Menninger, Mayman et Pruyser 1968).

tous les défauts du système nerveux ne sont pas accompagnés de troubles mentaux" (Pichot 1983).

TABLE 1

Introduction des termes qui jettent les bases du développement de la psychiatrie**William Cullen**

Édimbourg (Écosse)

Névrose

1777

Johann Christian Reil

Halle (Allemagne)

Psychaterie

1808

Johann Christian Heinroth

Leipzig (Allemagne)

Psychiatrie

1818

Ernst Feuchtersleben

Vienne (Autriche)

Psychose

1845

Introduction des réflexes conditionnés

La même année, 1845, où Feuchtersleben a publié son manuel, Wilhelm Griesinger publiait son traité : Pathologie et thérapie des maladies psychiques. Pour Griesinger, la psychiatrie faisait partie des sciences naturelles : l'activité mentale était une activité nerveuse et la pathologie mentale était le symptôme d'une maladie cérébrale.

Stimulé par la découverte de sir Charles Bell (1811) et la confirmation par François Magendie (1822) de l'importance de l' "arc réflexe" qui lie l'entrée sensorielle à la sortie motrice dans le système nerveux (moelle épinière), Griesinger (1843) perçoit d'abord l'activité mentale comme une activité "réflexe". Il a également été le premier à décrire en 1843, des "actions psychiques réflexes" (psychische Reflexactionen).

En adoptant le "réflexe" comme unité élémentaire de "l'activité mentale", Griesinger a jeté les bases du développement de la psychiatrie comme discipline médicale. Vingt ans plus tard, en 1863, Ivan Mikhaïlovitch Sechenov, physiologiste russe, qui étudiait, dans le laboratoire de Claude Bernard, à Paris, "l'inhibition nerveuse" dans le système nerveux central de la grenouille, approfondit les travaux de Griesinger. Dans sa monographie : Réflexes cérébraux, il conclut que toute activité, cérébrale y compris "psychologique", était réflexe et en tant que telle, suivait des lois constantes et déterminables expérimentalement (Sechenov 1935 ; Puits 1956) .Le "réflexe psychique" a été établi à la fin du XIXe siècle par Camillo Golgi (1874), un histologiste italien, qui a décrit les cellules multipolaires (cellules de Golgi) dans le "bulbe olfactif" en employant la coloration argentique ; Santiago Ramon y Cajal (1894), un histologiste espagnol, quant à lui, a établi que le "neurone" est l'unité morphologique et fonctionnelle du système nerveux ; et Sir Charles Sherrington (1906), physiologiste anglais, a démontré ensuite que la "synapse" était le site fonctionnel de la transmission interneuronale.

TABLE 2

**Découvertes qui ont fourni les fondements structuraux du
fonctionnement du cerveau****Camillo Golgi**

Italie

1874

Cellules multipolaires dans le bulbe olfactif

Ramon y Cajal

Espagne

1883

Neurone : unité fonctionnelle du système nerveux central

Charles Sherrington

Angleterre

1906

Synapse : site fonctionnel des transmissions

Carl Wernicke (1881-1883), professeur de neurologie et de psychiatrie à Breslau (alors en Allemagne), a adopté les vues de Griesinger sur l'activité mentale en tant qu'activité « réflexe » ; il classe « les psychoses » c'est à dire, les maladies psychiatriques, sur la base de « l'hyper- », « l'hypo- » ou « le para- » « fonctionnement » des composantes « psycho-sensorielles », de « intracérébrales » (trans-corticales) et/ou « psychomotrices » (voies ou phases) du « réflexe psychique » (Franzek 1990).

Le "réflexe psychique" est devenu central dans les recherches d'Ivan Petrovitch Pavlov, physiologiste russe, lauréat du prix Nobel en 1904 pour la découverte de la régulation nerveuse cardiaque. Son intérêt pour le "réflexe psychique" a été déclenché, entre autres, par son observation que "l'alimentation fictive" produisait une sécrétion gastrique chez le chien (Pavlov 1906). Pour étudier ce phénomène, il a développé une méthode comportementale afin de détecter et de mesurer la sécrétion salivaire au cours d'expériences de longue durée sur le chien par la création d'une fistule chirurgicale dans parotidiennes. Grâce à cette méthode Pavlov découvre que tout stimulus sensoriel (sonnerie dans les expériences initiales) survenant de manière répétée peu avant le stimulus spécifique d'un réflexe particulier (nourriture en bouche pour la sécrétion salivaire dans les expériences initiales) devient un signal analogue au stimulus spécifique ; ainsi, la sonnerie devient un signal qui provoque la sécrétion salivaire pour laquelle la nourriture en bouche était auparavant le seul déclencheur.

Pavlov ne pouvait expliquer ses découvertes qu'en supposant l'ouverture, pour chaque réflexe conditionnel (CR) – terme qu'il inventa – nouvellement formé, d'une nouvelle voie cérébrale, jusque-là non opérante. Par conséquent, il postule que "l'activité psychique", comme la salivation liée à la sonnerie, est la traduction de changements dans le traitement des signaux sensoriels par le cortex cérébral. Il a également rendu le "réflexe psychique", c'est-à-dire les changements dans le traitement cérébral des signaux sensoriels, accessible à l'étude en utilisant une méthode comportementale mise au point dans son laboratoire. Pour distinguer le réflexe acquis du réflexe inné, alors qu'ils se traduisent par le même comportement, Pavlov utilisait la locution « réflexe conditionnel » (CR) pour le premier et la locution « réflexe inconditionnel » (UR) pour le second. Au cours des deux premières décennies du XX^{ème} siècle, Pavlov et son équipe ont établi que le cerveau de certains mammifères dispose des potentialités permettant de former, c'est-à-dire d'acquérir des CR, d'éteindre – inhiber ceux-ci – (extinction des CR) ; et

"désinhiber"² des CR éteints. Ils ont également montré qu'avant que le CR ne se limite à un stimulus conditionnel particulier (CS) en le différenciant des autres CSi (différenciation des CR), il est transitoirement "généralisé" dans la mesure où tout stimulus qualitativement similaire au CS peut provoquer le CR (généralisation du CR). En faisant l'hypothèse de deux "processus élémentaires" cérébraux, l' "excitation" et l' "inhibition", qui deviennent manifestes au cours de l'acquisition et de l'extinction des CR, le cerveau dispose d'un potentiel de différenciation du CR, en renforçant un stimulus (stimulus positif) aux dépens d'un autre, non-renforçateur, (stimulus négatif), et en inversant le CR, en transférant le renforcement du stimulus positif au stimulus négatif. De plus, le cerveau dispose aussi de potentialités concernant le retardement ou la mise en attente du CR et la capacité à former des CR secondaires ou des chaînes de CR construites sur des CR établis (Ban 1964 ; Gantt 1948 ; Pavlov 1927).

² Dans le référentiel de Pavlov, la désinhibition du CR est la conséquence d'une fonction d' « inhibition externe », où l'extinction, la différenciation et le retardement du CR sont fonction d'une « inhibition interne ».

TABLE 3

Contributions d'Ivan Petrovich Pavlov

DÉCOUVRE que tout stimulus sensoriel peut devenir un signal pour un stimulus sensoriel spécifique s'il précède immédiatement et à plusieurs reprises (coïncidence précédente) le stimulus spécifique ;

EXPLIQUE sa découverte en supposant l'ouverture d'une nouvelle voie de connexion cérébrale non opérationnelle auparavant ;

FAIT L'HYPOTHÈSE que "l'activité psychique" est basée sur les changements dans le traitement cérébral des signaux sensoriels ;

REMPLACE le terme "réflexe psychique" par le terme "réflexe conditionné" (CR) ;

MONTRE qu'on peut étudier les potentialités du cerveau en matière de traitement des signaux sensoriels grâce aux CR :

acquisition

extinction

désinhibition

généralisation

différentiation

renversement

retardement

formation de CR secondaire et de chaînes de CR

Les réflexes conditionnés (suite et fin)

Au début des années 1930, Pavlov et son équipe ont étendu leurs recherches de l'animal à l'homme. Ils ont montré que le cerveau humain a la capacité d'utiliser des mots correspondant à un stimulus sensoriel comme signal pour créer un réflexe conditionné (CR).

Comme les signaux verbaux sont construits à partir de signaux sensoriels, Pavlov a baptisé « activité signalisatrice seconde » cette activité en rapport avec les mots, l'activité CR à partir des signaux sensoriels étant dénommée « activité signalisatrice primaire »

De plus, comme, dans les 2 cas (primaire et seconde), l'activité CR est construite à partir d'une activité UR, il a fait la distinction entre une activité cérébrale de bas niveau, basée sur les UR, et une activité cérébrale de plus haut niveau, basée sur les CR.

Dans le système de référence de Pavlov, le fonctionnement mental est l'activité nerveuse la plus élevée et la pathologie mentale est l'expression d'un fonctionnement anormal du système second de signalisation.

La démonstration que les CR créés à partir de mots peuvent supprimer des CR basés sur des stimuli sensoriels et que ces CR créés à partir de stimuli sensoriels peuvent eux-mêmes supprimer les UR, suggère que le comportement humain est dominé par les signaux verbaux. (Ban 1966; Bykov 1957; Ivanov-Smolensky 1954; Wells 1956).

Puisque les CR, dans les systèmes de signalisation primaires et seconds, ont pour base la même capacité concernant les CR d'intégration cérébrale, des paramètres relatifs aux CR, il peut y avoir, pour ces derniers, acquisition, extinction, généralisation, différenciation, et formation de CR dérivés, etc. qui fournissent un moyen indirect d'étude du fonctionnement mental normal ou anormal. Ainsi, un fonctionnement anormal du système CR peut conduire à la psychopathologie et les anomalies des paramètres en rapport avec les CR peuvent fournir un pont vers le « langage » de la pathologie mentale.

TABLE 4

Capacités du cerveau humain fondant l'activité mentale

1. Utilisation d'un mot correspondant à un CS sensoriel comme signal pour déclencher le CR ;
2. Les CR aux signaux sensoriels bloquent les URs mais ils sont eux-mêmes bloqués par les signaux verbaux ;
3. Les CR dans le premier système de traitement du signal (sensoriel) et les CR émanant du second système (verbal) sont basés sur les mêmes capacités cérébrales ;
4. Les fonctions cérébrales sont basées de façon prédominante sur les CR, au premier rang desquels les CR aux signaux verbaux ;
5. La pathologie mentale est l'expression d'une anomalie dans le fonctionnement du second système de signalisation ;
6. Les paramètres CR tels que l'acquisition, l'extinction, etc., permettent d'étudier le fonctionnement normal et anormal tant dans le premier que dans le second système de traitement des signaux ;
7. L'existence d'un lien entre des fonctions CR anormales et la psychopathologie et à sa pathophysiologie sous-jacente, suggère que les paramètres RC pourraient permettre de jeter un pont entre le langage psychiatrique et le langage du fonctionnement cérébral.

Développement du langage de la psychiatrie

Implantation de la psychopathologie

Galien (131-201), le premier, a reconnu que les "symptômes" suivent la maladie comme une ombre sa substance (Garrison, 1929). Pourtant, le développement de la "psychopathologie", la "langue de la psychiatrie", n'a commencé qu'au milieu du XIX^{ème} siècle au cours des premières tentatives pour différencier des sous-populations au sein de la "folie".

Le terme psychopathologie est apparu pour la première fois dans la littérature psychiatrique en 1845 dans le même traité de Feuchtersleben, où le terme "psychose" est adopté ; le terme a été utilisé comme synonyme de psychiatrie pendant toute la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle.

Au cours de ce siècle, le vocabulaire de la psychopathologie n'a cessé de croître. Esquirol (1838) divise les fausses perceptions en "illusions" (distorsion ou mauvaise interprétation de la perception réelle) et hallucinations (expériences perceptuelles sans stimuli correspondants dans l'environnement) ; Griesinger (1845) distingue les pâles (pseudo) hallucinations" (qui apparaissent dans l'espace subjectif intérieur et peuvent être contrôlées volontairement) des vraies (vraies hallucinations " – habituellement simplement appelées hallucinations ") ; Wernicke (1881) distingue la "dysmnésie" (troubles de la mémoire) de la "démence" (détérioration de la personnalité).

La psychopathologie est devenue une discipline de base de la psychiatrie dans les premières années du XX^{ème} siècle. Entre 1910 et 1913, Karl Jaspers a observé que, dans différentes maladies psychiatriques, les processus cérébraux des patients et par conséquent leurs perceptions avaient le même "contenu" (le même contenu informationnel) mais sous des "formes" différentes. En reconnaissant la relation entre les "formes" dans lesquelles l'information ("contenu") est perçue par les patients et leur maladie, il a permis la naissance de la "psychopathologie phénoménologique", la branche de la psychopathologie qui traite des "expériences subjectives anormales de la vie psychique individuelle". Cela a également conduit à la distinction entre le "processus de maladie psychiatrique", manifesté par des "formes anormales d'expériences", et le "développement anormal de la personnalité", avec un comportement qui s'écarte de la norme statistique.

Pour le "phénoménologue", ce n'est pas le contenu, l'information énoncée par le patient qui est pertinent pour arriver au diagnostic mais la manière, dont il la présente (la forme) : ce n'est pas

la plainte "somatique" hypochondriaque ("contenu"), mais la manière dont elle est vécue, "hallucination corporelles" (expériences somatiques sans stimuli correspondant dans l'environnement), "idées obsessionnelles" (idées qui persistent contre la volonté du patient), délire "hypochondriaque" (fausses croyances fondées sur des preuves a priori) (Fish 1967 ; Taylor, 1981). Même en cas de "délires", un "trouble du contenu de la pensée" qui signale la présence d'une maladie psychiatrique pérenne ("psychose"), ce n'est pas le "contenu" des "idées délirantes", "idées délirantes de référence", "idées délirantes d'amour", "idées délirantes de persécution", etc., mais la "forme" dans laquelle l'"idée délirante" apparaît, par exemple une idée délirante soudaine qui semble pleinement formée, ou une "perception délirante" attribuant un sens délirant à un objet correctement perçu qui est caractéristique de l'anomalie du traitement des signaux par le cerveau, qui différencie les troubles psychiatriques entre eux (processus) (Guy et Ban 1982 ; Hamilton 1985).

C'est sur la base des "analyses phénoménologiques" que Kurt Schneider (1920, 1950), a fait la distinction entre les psychoses (une maladie mentale) qui sont au cœur de la psychiatrie et se caractérisent par des sensations formellement anormales, – la "dépression vitale", une maladie, et les autres dépressions" –, et les "troubles de la personnalité" qui représentent des "variations anormales de la vie psychique", et sont au cœur de l'approche psychologique.

Entre 1918 et 1933, un groupe de psychiatres comprenant Hans Gruhle et Wilhelm Mayer-Gross, exerçant dans le département de psychiatrie de Kurt Wilmanns à l'Université de Heidelberg (Allemagne), a réalisé des "analyses phénoménologiques" chez les patients psychiatriques (Shorter 2005). Leurs efforts ont donné naissance à un vocabulaire comprenant des mots spécifiques émanant soit des symptômes soit de pathologies de "symbolisation", tels que "condensation" (combinaison de différentes idées en un seul concept) et "onématopoésie" (construction originale de phrases ne respectant pas les conventions linguistiques habituelles), ou des pathologies de la "psychomotilité", comme "ambitendance" (présence de tendances opposées relativement à une action) et "parakinésies" (mouvements qualitativement anormaux). Pour la "phénoménologie", la "dysphorie", qui est le pôle négatif des "émotions vitales", se distingue de la "dysthymie", le pôle négatif de l'humeur, le "ralentissement psychomoteur" correspond à un ralentissement spontané de l'activité motrice qu'on distingue de l'"inhibition psychomotrice", avec son ressenti d'une activité motrice ralentie, etc.

En outre, en associant les termes qui identifient les différentes anomalies aux diagnostics psychiatriques utilisés à l'époque, p.ex. "pensée tangentielle", caractérisée par le fait de rester à distance du point discuté, dans la schizophrénie", la "pensée circonstancielle", caractérisée par

une élaboration excessive tout en restant dans le sujet, mise en correspondance avec les démences et les "ruminations", caractérisées par la répétition sans fin de pensées désagréables, rapprochée de la dépression", le groupe de Heidelberg a jeté les bases d'un langage particulier lié à la psychiatrie.

TABLE 5

**École de psychiatrie de Heidelberg
(1918-1933)**

Analyse phénoménologique

VOCABULAIRE

pour

le langage de la psychiatrie

MOTS

Tirés

des pathologies de la "symbolisation" ("condensation", "onématopoièse")

et

des pathologies de la "psychomotilité" ("ambitendance", parakinésie ")

DISTINCTIONS

entre

"dysphorie" et "dysthymie",

"ralentissement psychomoteur" et "inhibition psychomotrice"

SYMPTÔMES ET DIAGNOSTICS

pensée tangentielle - schizophrénie

pensée circonstancielle – démences –

rumination – dépression –

Introduction de la nosologie

Le vocabulaire de la "psychopathologie", qui traite des caractéristiques transversales de la maladie, a été élargi pour inclure le vocabulaire de la "nosologie psychiatrique" afin de décrire la maladie psychiatrique dans sa "totalité dynamique" de son "début" à sa "résolution" en passant par son "évolution" (Ban 1987).

Les deux disciplines, "psychopathologie" et "nosologie psychiatrique", sont intrinsèquement liées ; la psychopathologie traite des symptômes, c'est-à-dire des expériences subjectives anormales ("phénoménologie") et des signes, c'est-à-dire des "modifications de la performance objective" ("psychologie de la performance"), tandis que la "nosologie" traite de la synthèse des "complexes morbides" en fonction des symptômes, des signes, et de la classification des maladies (Jaspers 1962). Les classifications fournissent des dénominations et des descriptions de maladies (qualifications), alors que la nosologie fournit la méthodologie pour connaître le "comment" des maladies afin d'en déduire une classification (Ban 2000).

Le terme "nosologie" est apparu pour la première fois en 1743 dans le dictionnaire médical de Robert James. Un quart de siècle plus tard, en 1768, il réapparaît sous le titre "Nosologia Methodica" de François Boissier de Sauvages.

Dans son traité, de Sauvages stipule qu'une maladie doit être définie par l'énumération des symptômes qui suffisent à la reconnaître et à la distinguer des autres maladies, et qu'une classification doit être conçue de manière à permettre l'attribution de chaque patient à une catégorie unique. Ainsi, dans la maladie, il insiste sur le fait que chaque patient atteint de la même maladie présente les mêmes symptômes et est donc différent en termes de symptômes des patients présentant toute autre maladie, tandis que, à l'intérieur d'une classe, l'accent est mis sur les caractéristiques communes de la maladie en termes d' "évolution" et de "résolution" indépendamment des différences dans les expressions symptomatiques.

Un an après la publication du traité de de Sauvages, le terme, "nosologie" a été adopté également par William Cullen (1769) dans le titre de son *Synopsis Nosologiae Methodicae*. Dans son « Premier Inéament de la pratique de la physique », publié trois ans plus tard (1772), Cullen divise la "folie" en quatre classes : "amentia" ("imbécilité du jugement, où les patients ne perçoivent pas, ou ne se souviennent pas des correspondances entre les choses"), "melancholia" ("folie partielle" sans dyspepsie, qui varient selon les différentes préoccupations des personnes), "mania" ("folie universelle") et "oneroidynia" (imagination violente en rapport

avec le sommeil) (Menninger, Mayman et Pruyser, 1968). Pendant tout le XIX^{ème} siècle, la distinction entre folie "universelle" et folie "partielle" basée sur l' "omniprésence" de la pathologie mentale dominera la classification de l' "déraison" que ce soit en France, chez Philippe Pinel (1798) et Jean-Étienne Dominique Esquirol (1838) qui font la distinction entre la "manie" (déraison universelle) et les "monomanies" (insanité partielles) ou en Allemagne (1863) chez Karl Kalbaum avec les "vésanies" (insanité universelle/omniprésente) et les "vécordies" (déraison partielle).

Pendant la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, pour entraînant la distinction entre folie "universelle" et folie "partielle" se fait sur l'omniprésence de la pathologie qui se traduit par une "détérioration de la personnalité" et/ou une "absence de prise de conscience". Ainsi, le concept diagnostique de "psychose délirante de persécution" proposé par Ernest-Charles Lasègue (1852), qui précède celui de "paranoïa" de Kalbaum était considéré comme une "folie partielle" du fait de l'absence d'une détérioration de la personnalité. Par contre, en 1878, le concept diagnostique d' "états obsessionnels" (*Zwangsvorstellungen*), proposé par Carl Friedrich Otto von Westphal, un archétype du concept de "névrose obsessionnelle-compulsive", sera considéré comme une "folie avortée", l'une des formes de la "folie partielle" parce que les patients avaient conscience de la nature pathologique de leur état.

La distinction entre folie "universelle" et folie "partielle" a survécu pendant les six premières décades du XX^{ème} siècle. En 1913, dans la huitième édition de son manuel, Emil Kraepelin fait la distinction entre folie "omniprésente" et folie "partielle" pour séparer la "paranoïa" et les "paraphrénies" (folies partielles) et de la "dementia praecox" (folie omniprésente). En 1957, encore, dans sa Classification des Psychoses Endogènes, Karl Leonhard utilise la distinction pour séparer la "manie pure" et la "mélancolie pure" (folie omniprésente) de l' "euphorie pure" et des "dépressions pures".

Avant Boissier de Sauvages et Cullen, à la fin du XVII^{ème} siècle, la maladie de Thomas Sydenham a été conceptualisée comme un "processus" avec sa "propre histoire naturelle" qui "suit un cours régulier et prévisible" (Ban 2000). Pourtant, en psychiatrie, ce n'est qu'environ 200 ans plus tard que Jean-Pierre Falret (1854), a identifié une maladie, la fôlie circulaire, archétype de la "folie maniaco-dépressive", sur la base de ses "caractéristiques temporelles". C'est aussi Falret qui, au milieu des années 1860, précise qu' "une forme naturelle de maladie psychiatrique implique un parcours prévisible bien défini" et inversement, "un parcours prévisible bien défini présuppose l'existence d'un type naturel de maladie avec un schéma de développement déterminé" (Pichot, 1983). Une notion similaire à celle de Falret a été exprimée

en 1874 par Karl Ludwig Kahlbaum dans son "postulat nosologique". C'est aussi le concept de maladie de Sydenham qui a conduit Emil Kraepelin à remplacer entre la 4^{ème} (1894) et la 5^{ème} (1896) édition de son manuel, sa classification syndromique par une classification axée sur la maladie.

Kraepelin (1899) divise les "psychoses endogènes" sur la base de "caractéristiques temporelles", c'est-à-dire "évolution" et "résolution", dans la 6^{ème} édition de son manuel en "folie maniaco dépressive", "une maladie qui évolue par épisodes avec rémission complète entre ceux-ci et la "dementia praecox", une maladie entraînant une détérioration continue, ce qui conduit à une réévaluation des diagnostics et classifications psychiatriques, et en particulier (mais pas uniquement) de la classification des maladies que Paul Julius Möbius (1893, 1900) dénommera "neuroses endogènes". Au cours de cette réévaluation, les maladies évoluant par poussées et les maladies avec une évolution continue ont été divisées en plusieurs classes : maladies avec évolution par épisode avec rémission complète entre les épisodes, maladies qui se manifestent par "poussées" (de quelques minutes à quelques heures) – les "vertiges mentaux de Lasègue (1877) –, ou par "phases" (de quelques années à plusieurs), comme la "psychose phasique" d'Edna Neele (1949), qu'on oppose aux maladies caractérisées par une évolution par épisodes mais avec rémission complète entre ceux-ci et des exacerbations au cours des "poussées" ("shifts"), comme la schizophrénie de Bleuler (1911). Dans les maladies à "évolution continue", on distingue celles qui conduisent à des "états finaux" très différenciés, comme la "schizophrénie détériorative" de Leonhard (1936) (dénommée plus tard "systémisée"); dans les "psychoses endogènes", ont été distinguées des maladies qui conduisent à un "état terminal" "dédifférencié, comme la maladie d'Alzheimer" (1907) (Ban 2000).

Karl Kleist (1921, 1923, 1928) tout d'abord puis Karl Leonhard (1957) ont réévalué pour la première fois la classification de Kraepelin pour les "psychoses endogènes". Certaines contributions de Kleist, par exemple, le concept diagnostique de "cycloïdes" ont été pris en compte.

Dans sa réévaluation, Leonhard emploie la "polarité" de Neele (1949) et la "structure mentale" de Wernicke (1881, 1899) pour classer les patients; en utilisant la "polarité", il divise la population déjà classée selon l' "évolution" et la "résolution" en "maladies bipolaires" et "unipolaires" et il définit des sous-populations sur la base du site de la psychopathologie dominante, c'est-à-dire, la composante afférente-cognitive ("psychosensorielle"), centrale-affective ("intrapyschique"), ou efférente-motrice ("psychomotrice").

Dans la classification de Leonhard (1957), les "maladies bipolaires" sont caractérisées par une image polymorphe (multiforme) de la maladie en constante évolution, avec le potentiel de manifester les deux pôles extrêmes de l'humeur, de la pensée, des émotions et/ou de la motricité, tandis que les "maladies unipolaires" sont caractérisées par une image constante, immuable, "monomorphe" (aussi dénommée simple, ou pure) de la maladie sans variation de la pensée, de l'humeur, des émotions et/ou de la motricité.

Sur la base de la "polarité, Leonhard divise la "déméntia praecox" de Kraepelin en deux classes, les "schizophrénies" de Bleuler (1911) – "schizophrénies non systématisées bipolaires et schizophrénies unipolaires, systématisées". De même, en se basant sur la structure mentale de Wernicke, il divise les "schizophrénies non systématisées" en trois groupes : les "cataphasies", les paraphrénies chargées d'affect et les "catatonies périodiques". À l'avenant, il divise les "schizophrénies systématisées" en 3 groupes : "paraphrénies" (avec six sous-groupes psychopathologiques), "hébéphrénies" (avec 4 sous-groupes) et "catatonies" (avec 4 sous-groupes)

En fonction de la polarité, il divise la "folie maniaco-dépressive" en "maladie dépressivo-maniaque (bipolaire)" et "psychose phasique (unipolaire)" ; tenant compte de la "structure mentale" de Wernicke, il sépare les "psychoses cycloïdes" de la "maladie dépressivo-maniaque" et subdivise les "psychoses cycloïdes" en "psychose confusionnelle excitée-inhibée", "psychose anxio-heureuse" et "psychose motrice akineto-hyperkinétique".

En outre, sur la base du principe organisateur de "totalité", introduit par Cullen (1769), il sépare la "manie pure" et la "mélancholie pure" des "euphories pures" et des "dépressions pures" qui font chacune l'objet de cinq sous-catégories psychopathologiques distinctes.

Dans les maladies "bipolaires-polymorphes", le signe différenciant la "maladie dépressivo-maniaque" et les "psychoses cycloïdes" est représenté par la prédominance de la "polarité" de l'humeur dans la "maladie dépressivo-maniaque", alors que dans les "psychoses cycloïdes" c'est dans la pensée que la "polarité" est prédominante ("psychose confusionnelle inhibée par l'excitation"), ou les émotions ("psychomorphose anxiété-bonheur") ou la psychomotricité ("psychose motrice akineto-hyperkinétique"). Le signal différenciateur, dans les maladies "unipolaires-monomorphes" entre la "manie/mélancholie pures" et "euphories/dépressions pures" est le fait que dans la "manie pure" et dans la "mélancholie pure" toute la "structure mentale" est affectée, alors que dans les "euphorias pures" et les "dépressions pures" seules des parties de la structure mentale sont impliquées.

La classification de Leonhard pour les "psychoses endogènes" fut publiée en 1957 presque au moment même de la naissance de la neuropsychopharmacologie

TABLE 6

Karl Leonhard
classification des psychoses endogènes
 1957

UNIPOLAIRE

Manie franche

Mélancolie franche

Euphories franches

improductive, hypochondriaque, enthousiaste, confabulatoire, avec repliement sur soi

Dépansions franches

harcelante, hypochondriaque, auto-torturante, suspicieuse, avec repliement sur soi

Schizophrénies systématées

paraphrénie (hypocondriaque, phonémique, incohérente, fantastique, confabulatoire, expansive), hébéphrénie (stupide, excentrique, insipide, autistique) catatonies (parakinétique, affectée, prokinétique, négativiste, voluble, avec ralentissement)

BIPOLAIRE

Psychose maniaco-dépressive

Psychoses cycloïdes

psychose confusionnelle avec excitation et/ou inhibition; psychose avec anxiété et/ou élation
 psychose à composante motrice avec hyperkinésie et/ou akinésie

Schizophrénies non systématées

cataphasie, paraphrénie avec charge affective, catatonie périodique
 L'dubli de la langue de la psychiatrie

Avènement de la psychopharmacologie

Le rêve de Moreau de Tours "(1845) d'utiliser des médicaments pour l'étude de la folie est devenu un objectif réaliste au milieu des années 1950 avec l'introduction de traitements pharmacologiques efficaces, tels que la chlorpromazine, la reserpine, l'imipramine et l'iproniazide en psychiatrie ; la démonstration de la présence de neurotransmetteurs monoaminergiques dans le cerveau, tels que la noradrénaline et la sérotonine, la reconnaissance de la médiation chimique sur le site de la synapse et l'utilisation du spectrophotofluorimètre (Ban 1969 ; Bowman, Caulfield et Udenfriend 1955 ; Delay et Deniker 1952 ; Kline 1958 ; Kuhn 1957 ; Twarog et Page 1953 ; Vogt 1954). La possibilité de mesurer les modifications de la concentration cérébrale des neurotransmetteurs monoaminergiques et de leurs métabolites a conduit au développement de la neuropharmacologie, une branche de la pharmacologie qui traite de la détection du mode d'action des médicaments à action centrale. Elle a également ouvert la voie au développement de la neuropsychopharmacologie, une nouvelle discipline qui étudie la relation entre les événements neuronaux et mentaux par l'emploi de médicaments à action centrale (Ban et Ucha Udabe 2006). Fin 1955 (l'année où l'on a pu disposer de la nouvelle technologie de spectrophotofluorimétrie, Pletscher, Shore et Brodie (1955) à l'Institut national de cardiologie des États-Unis, ont rapporté une diminution des taux de sérotonine cérébrale après l'administration de réserpine, une substance qu'on savait induire une dépression chez certains patients lors de son utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle (Freis 1954 ; Mueller, Pryor, Gibbons et Orgain 1955). Un an plus tard, en 1956, Pletscher (1956), puis Besendorf et Pletscher (1956), ont signalé une augmentation des taux de la sérotonine cérébrale après administration d'iproniazide, un inhibiteur de la monoamine oxydase qui avait induit une euphorie lors de son utilisation comme traitement chez certains patients tuberculeux (Flaherty 1952 ; Selikoff, Robitzek et Orenstein 1952).

L'un des premiers à reconnaître que la neuropsychopharmacologie ouvrait de nouvelles perspectives pour comprendre et traiter des maladies psychiatriques a été Abraham Wikler (1957), psychiatre et pharmacologue américain. Dans sa monographie : Relation entre psychiatrie et pharmacologie, publiée en 1957, il s'intéressait à la possibilité que l'étude du

mode d'action des médicaments psychotropes ayant des effets thérapeutiques connus conduise aux fondements neurochimiques des troubles mentaux, condition préalable au développement de traitements rationnels.

Dans les années 1960, il s'ensuit un changement de paradigme en psychiatrie : on passe de la psychopathologie/psychodynamique à la psychopharmacologie, et dans les années 1970, on a l'espoir que l'utilisation des médicaments permette d'atteindre directement le substrat biologique de la pathologie mentale ; l'intérêt pour la psychopathologie et la nosologie psychiatrique évolue alors vers la recherche de la biochimie des maladies mentales.

La neuropsychopharmacologie a pris son essor dans les années 1960 avec le rapport d'Arvid Carlsson (1961) sur les modifications sélectives des monoamines cérébrales lors de l'utilisation de médicaments psychotropes. Ses conclusions ont jeté les bases d'un développement qui a conduit à la formulation de l'hypothèse catécholamine des troubles affectifs de manière indépendante par Joseph Schildkraut et Bunney et Davis en 1965., et de l'hypothèse dopamine de la schizophrénie par Jacques Van Rossum en 1967.

Pourtant, dès les premières années, ils annonçaient que ces hypothèses ne suffisaient pas. Il était évident pour tous ceux qui d'emblée avaient été au contact de patients, que l'une des conditions préalables essentielle de la recherche neuropsychopharmacologique : une population sensible au traitement clairement identifiée, n'était pas remplie. L'hétérogénéité de la réponse pharmacologique aux nouveaux médicaments était si grande dans les groupes diagnostiques qu'il a fallu huit ans (1952-1960) pour démontrer l'efficacité thérapeutique de la chlorpromazine dans la schizophrénie, et sept ans (1957-1965) pour démontrer l'efficacité thérapeutique de l'imipramine dans la dépression (Casey, Lasky, Klett et Hollister 1960 ; Delay et Deniker 1952 ; Klerman et Cole 1965 ; Kuhn 1957).

Afin de surmonter les difficultés créées par l'hétérogénéité au sein des groupes diagnostiques lors de la démonstration de l'efficacité thérapeutique d'un nombre croissant de nouvelles médications psychotropes, certains pays, dès le début des années 1950, ont exigé réglementairement, pour l'introduction en clinique d'un médicament l'adoption d'une méthodologie statistique : l'essai clinique randomisé (RCT). On espérait que les données recueillies dans ces RCT aideraient à résoudre l'hétérogénéité des diagnostics en identifiant les populations sensibles au traitement à l'aide de traitements statistiques, entre autres, les équations de régression linéaire. Mais ce fut un échec (Roth et Barnes 1981). Pour répondre au besoin, pour les RCTs, d'un diagnostic définitif fiable, on a eu recours aux diagnostics par consensus,

tels que le DSM-III et on adopté des échelles d'évaluation sensibles pour détecter et documenter l'évolution (Association Américaine de Psychiatrie 1980 ; 1987, 1994; Guy 1976). Étant donné que les diagnostics fondés sur un consensus incluent tous les composants diagnostiques, on a sensibilisé les échelles d'évaluation en ne conservant que les signes et symptômes les plus sensibles au traitement, et leur utilisation a exclu la possibilité d'étudier la "psychopathologie" et les indices pertinents pour la "nosologie psychiatrique", "au travers des données recueillies dans le cadre des nombreuses études cliniques qui auraient pu fournir des informations pertinentes sur les sous-populations répondant au traitement au sein des groupes diagnostiques (Ban 2006).

Au cours des années 1960–1970, on espérait encore que l'hétérogénéité pharmacologique au sein d'un groupe diagnostique serait résolue en remplaçant d'anciens diagnostics basés sur la psychopathologie par de nouveaux diagnostics construits en utilisant des groupes de patients en se basant sur des mesures biologiques, comme des tests neuroendocriniens, des modifications biochimiques, des indicateurs neurophysiologiques et/ou de l'imagerie cérébrale (Buchsbaum et Haier 1978 ; Carroll 1985 ; Dreger 1968). Ce n'est que dans les années 80, après l'introduction du DSM-III, qu'il est devenu évident que ce n'était pas le cas.

En 1987, au moment où fut reconnue la nécessité d'un "statut clinique préalable" pour rendre interprétables les résultats de la recherche neuropsychopharmacologique et biologique en psychiatrie, la psychopathologie et la nosologie psychiatrique sont devenues les langues oubliées de la psychiatrie (Ban 1987).

On a également oublié qu'à la fin des années 1950 Christian Astrup (1959), professeur norvégien de psychiatrie, et au milieu des années 1960 Frank Fish (1964), professeur britannique de psychiatrie, avaient montré que l'hétérogénéité pharmacologique dans la schizophrénie pouvait être considérablement réduite en adoptant la classification des psychoses endogènes de Karl Leonhard (1957, 1979).

Les conclusions de Fish ont été particulièrement convaincantes. En reclassant, selon la classification de Leonhardt, 474 patients schizophrènes, il a trouvé une réponse modérée à marquée aux neuroleptiques chez pas moins de 79 % de ses 123 patients diagnostiqués "schizophrénie non systématisées" et chez seulement 23 % de ses 351 patients diagnostiqués "schizophrénie systématisée". En plus de cette réponse aux neuroleptiques au moins trois fois plus élevée, Fish a également signalé que parmi ses 51 patients présentant une "paraphrénie chargée d'affect", une forme non systématisée de schizophrénie caractérisée par des idées

délirantes avec une participation émotionnelle intense (dynamique délirante) 43 patients, plus de 4 sur 5 (84,4 %) avaient répondu de manière modérée à marquée au traitement, alors que chez ses 100 patients "atteints d'hébéphrénie systématisée", 23 (moins de 1 patient sur 4, 23%) avaient répondu de manière similaire.³

³ Les principaux développements **européens** en psychopathologie et en nosologie psychiatrique au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle n'ont été traduits que de nombreuses années après l'introduction des psychotropes. La psychopathologie générale de Karl Jaspers publiée en 1913 a été traduite pour la première fois en anglais en 1962, et la Classification des psychoses endogène de Karl Leonhard publiée en 1957 n'a été traduite pour la première fois qu'en 1979.

TABLE 7
Frank Fish (1964)

Schizophrénie	
474 patients	
Réponse aux phénothiazines modérée à marquée	
SCHIZOPHRÉNIE NON SYSTÉMATISÉES	SCHIZOPHRÉNIES SYSTÉMATISÉES
79% de 123	23% de 351
Paraphrénie chargée en composante affective	Hébéphrénies systématiées
84.4% de 51 (plus de 4 sur 5)	23,0% de 100 (moins de 1 sur 4)

La redécouvrir du langage de la psychiatrie
Renaissance de la nosologie

Les critères diagnostiques pour la recherche

Malgré l'article de Fish (1964), la classification de Leonhard (1957) est restée en sommeil pendant près de 20 ans. Puis, en 1982, un guide (GUIDE) pour la classification des schizophrénies chroniques selon Leonhard a été présenté à l'Institut neuropsychiatrique du Tennessee (TNI) de l'Université Vanderbilt (Nashville) ; et deux ans plus tard, en 1984, une équipe hongroise, dirigée par Bertalan Pethö, a publié, en hongrois, des critères de diagnostic pour la recherche portant le titre de KDK Budapest pour le diagnostic des psychoses fonctionnelles, qui étaient principalement basés sur les travaux de Leonhard (Ban 1982 ; Pethö, Ban, Kelemen, et al. 1984).

Au milieu des années 80, à la TNI, le KDK Budapest a été adapté avec quelques modifications du hongrois à l'anglais sous le titre DCR Budapest-Nashville pour le Diagnostic et la Classification des Psychoses Fonctionnelles. La DCR a été publiée en 1988 par Pethö et Ban en collaboration avec András Kelemen, Gabor Ungvari, István Karczag, István Bittér et Judith Tolna, de Budapest, Marek Jarema. (Pologne), François Ferrero (Suisse), Eugenio Aguglia et Giovanni Luca Zurria (Italie) et Olaf Fjetland (États-Unis) qui travaillait alors avec Thomas Ban à Vanderbilt à Nashville.

Ni le KDK Budapest, ni le DCR Budapest-Nashville, ne sont limités aux concepts diagnostiques de Leonhard (1957) sur les "psychoses endogènes". Les deux incluent également le concept diagnostique du danois Wimmer (1916) de psychoses "psychogéniques (réactives)" et le concept diagnostique allemand de "développement délirant" formulé par Robert Gaupp (1914) et Ernst Kretschmer (1927), à l'Université de Tübingen (Faergeman 1945 ; Perris 1973 ; Retterstol 1978, Strömgren 1974).

Au cœur du RCD se trouve un arbre de décision diagnostique qui porte sur 524 variables, organisées en 179 grappes de décisions diagnostiques conduisant à 21 diagnostics provisoires, 33 diagnostics préliminaires, 45 diagnostics de travail et 55 diagnostics finaux. Les variables du DCR sont presque exclusivement des symptômes psychopathologiques, car au cours du développement du KDK, il a été constaté que l'ajout de variables d'ajustement social diminuait la validité prédictive des diagnostics (Pethö 1984 ; Pethö, Tolna et Tusnády 1979 ; Strauss et Carpenter 1974).

Avec le GUIDE, on a montré que la différence significative de réponse aux neuroleptiques dans les deux classes de schizophrénies ne se limite pas aux effets thérapeutiques mais s'étendait aux effets indésirables. L'analyse des données d'une cohorte internationale de 768 patients schizophrènes chroniques a montré que la dyskinésie tardive (TD) était plus de trois fois plus fréquente chez les patients présentant un diagnostic de "schizophrénie systématisée" (13,3 %) que chez les patients avec un diagnostic de "schizophrénie non systématisée" (4,3 %) (Guy, Ban et Wilson 1985). Dans l'étude de Fish, la réponse modérée à marquée aux neuroleptiques était plus de trois fois plus fréquente dans les "schizophrénies non systématisées" (79 %) que dans les "schizophrénies systématisées" (23 %) ; il y a donc une relation inverse entre les effets thérapeutiques et la TD (c.-à-d. moins de TD si la médication est active et plus de TD si ce n'est pas le cas) ce qui indique que l'état fonctionnel des structures impliquées dans le mode d'action des neuroleptiques est différent dans les "schizophrénies systématisées" et les "schizophrénies non systématisées".

TABLE 8

Guy, Ban et Wilson (1985)

Cohorte internationale	
768 patients présentant une schizophrénie chronique	
DYSKINÉSIE TARDIVE	
SCHIZOPHRÉNIES NON SYSTÉMATISÉES	SCHIZOPHRÉNIES SYSTÉMATISÉES
4.3%	13.3%
(Taux de réponse chez Fish : 79%)	(Taux de réponse chez Fish : 23%)

L'état fonctionnel des structures impliquées dans le mode d'action du lithium est également différent dans les "schizophrénies systématisées" et les "schizophrénies non systématisées". Dans une étude menée sur 24 patients schizophrènes chez lesquels on a ajouté du lithium au traitement neuroleptique afin de potentialiser les effets thérapeutiques, il a été constaté que 9 des 10 patients présentant une "schizophrénie non systématisée" ont répondu favorablement à l'adjonction du lithium, alors que 9 des 14 patients diagnostiqués "schizophrénie systématisée" ont répondu défavorablement à cette complémentation. Il a également été noté que 5 des 14 patients avec un diagnostic de "schizophrénie systématisée" avaient développé une neurotoxicité lors de la supplémentation au lithium alors qu'aucun cas de neurotoxicité n'a été noté pour les cas présentant une "schizophrénie non systématisée" (Prakash, Kelwala et Ban 1982).

Évaluation Diagnostique Composite

En 1980, alors que le DCR était encore en développement, l'Association américaine de Psychiatrie (1980) a introduit, avec un succès sans précédent, le DSM-III. En combinant les deux grandes traditions de la médecine, celle de Galen (131-201 Ap JC), centrée sur la maladie (Axe I et Axe III), et celle d'Hippocrate (460-370 Av JC), axée sur le patient (Axe IV et Axe V), le DSM-III avec ses diagnostics multi-axiaux a été reçu à bras ouverts, internationalement, par les psychiatres en exercice (Ban 2000). Pourtant, l'adoption du DSM-III était contre-productive en ce qui concerne la recherche neuropsychopharmacologique. Les progrès en neuropsychopharmacologie réclament des populations pharmacologiquement homogènes, comme indiqué précédemment ; or le DSM-III réifiait des concepts diagnostiques pharmacologiquement hétérogènes qui, pour les psychopathologues n'étaient que des "idées" et non des réalités gravées dans le marbre. Il a également bloqué la recherche nosologique en psychiatrie qui "guidée par l'idée de l'entité maladie" a donné la préférence à certains éléments particuliers du tableau clinique pour "isoler à des fins diagnostiques des entités-maladie sommaires" qui correspondent au mieux aux besoins d'une recherche particulière (Jaspers 1913).

Afin d'améliorer une méthodologie utilisant les diagnostics basés sur un consensus, et de mettre en évidence les concepts diagnostiques qui répondraient au mieux aux besoins de la recherche neuropsychopharmacologique, un système d'évaluation diagnostique composite (CODE) a été mis au point à la fin des années 1980 et au début des années 1990 (Ban, 1989).

Le système CODE est un ensemble d'instruments qui peuvent attribuer à un patient simultanément un diagnostic issu de plusieurs systèmes diagnostiques. Chaque instrument (CODE) peut conduire à une évaluation polydiagnostique à l'intérieur d'une catégorie particulière de maladie mentale en utilisant une liste de critères intégrés et une collecte de données normalisées ; chaque instrument consiste en un ensemble de symptômes (les "codes") qui fournissent des diagnostics dans tous ses systèmes de diagnostics, au terme d'un entretien semi-structuré, propre à détecter tous les symptômes ("codes") qu'on peut rencontrer dans les systèmes, et des arbres de décision diagnostiques qui organisent les symptômes en troubles psychiatriques distincts (Ban 1991).

Le prototype du système CODE est CODE-DD, le CODE pour les troubles dépressifs qui fournit un diagnostic pour ces troubles dans 25 classifications différentes (de Kraepelin au

DSM-III-R) sur la base de la "présence" ou "de l'absence" de 90 symptômes ("codes"), évalués en 30 à 40 minutes à l'aide d'un entretien semi-structuré qui peut même être administré par un ordinateur (Ban, Fjetland, Kutcher et Morey 1993).

Le CODE-DD est un instrument fiable et valide. Dans la première étude de fiabilité, l'accord inter-évaluateurs était de 87,8 % sur la présence ou l'absence des 90 éléments symptomatiques ; dans la seconde, l'accord inter-évaluateur est passé à 100 % ; et dans deux études de validation, la correspondance entre le diagnostic clinique DSM-III-R de "dépression majeure" et le diagnostic CODE-DD de "dépression majeure" était de 99,6 % et 97,2 % respectivement (Ban, Fjetland, Kutcher et Morey 1993 ; Morey 1991).

Le CODE-DD original, en anglais, a été traduit et adapté en plusieurs langues, dont l'estonien par Mehilane (1992), français par Ferrero, Crocq et Dreyfus (1992), italien par Aguglia et Forti (1989), polonaise par Pużyński, Jarema et Wdowiak (1989) ; et portugais par Nardi et Versiani (1990). Le développement précoce de l'instrument a été lié aux études cliniques avec la reboxétine. Il a été utilisé dans une série d'essais cliniques qui ont mené à la démonstration de l'efficacité thérapeutique de ce produit, un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, dans la "dépression majeure" (Ban, Gaszner, Aguglia et al. 1998).

Les résultats obtenus avec CODE-DD sont en accord avec l'opinion répandue selon laquelle le diagnostic DSM-III-R de dépression majeure est une catégorie diagnostique trop vaste. Si la maladie dépressive est caractérisée par une humeur déprimée non motivée, des appréciations négatives et une absence de réactivité des changements d'humeur, comme dans la dernière version du CODE-DD, parmi les 322 patients inclus dans la deuxième étude de validation du CODE-DD, qui ont reçu le diagnostic clinique de dépression majeure, on n'en trouve que 119 (37 %) qui auraient été effectivement qualifiés de «dépression». Les résultats obtenus avec le CODE-DD sont également conformes à l'idée que la dépression correspond à plusieurs formes de maladie ; sur les mêmes 322 patients, seuls 95, soit 29,5 %, répondaient aux critères précis de Kraepelin pour les états dépressifs (1896, 1913), caractérisés par un ralentissement moteur, un ralentissement de la pensée et des difficultés de concentration. Seulement 45 patients, soit 14 %, répondaient aux critères de la dépression vitale de Schneider (1920). Le chevauchement entre les deux formes de maladie dépressive était d'ailleurs négligeable (Ban, 2001, 2007).

Cependant, du fait de sa largeur, le diagnostic DSM-III-R de "dépression majeure" recouvre des concepts diagnostiques qui sont peut-être pertinents pour le traitement. Par exemple, le

diagnostic de "dépression vitale" de Schneider (1920) dont les symptômes cardinaux sont la corporisation, la perturbation de l'équilibre vital et le sentiment de perte de vitalité, qui a permis à Roland Kuhn (1957) de détecter l'effet antidépresseur de l'imipramine, s'y retrouve. Cependant, alors même que le patient est si gravement atteint qu'il présente tous les symptômes et signes exigés pour le diagnostic de "dépression majeure" dans le DSM-IV, on ne saura toujours pas si ce patient présente ou non une dépression vitale (American Psychiatric Association 1994) et il en va de même pour les états dépressifs de Kraepelin (1913).

TABLE 9

Résultats pour Code-DD

Nombre (pourcentage) : 322

233 patients présentant un diagnostic DSM-III-R de dépression majeure répondant aux critères de maladie dépressive pour un certain nombre de classifications incluses dans le CODE-DD

CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE COMPOSITE

(Ban 1989)

Patients présentant une humeur déprimée non motivée, des appréciations dépressives et une absence de modifications réactionnelles de l'humeur

119 (37%)

DÉPRESSION VITALE DE KURT SCHNEIDER

(Schneider 1920)

233 patients

Corporisation, perturbation de l'équilibre vital et sentiment de perte de vitalité

45 (14%)

ETATS DÉPRESSIFS SELON EMIL KRAEPELIN

(Kraepelin 1913)

233 patients

Humeur déprimée, ralentissement moteur, ralentissement des idées

95 (28.5%)

Renaissance de la Psychopathologie

Au cours de la dernière décennie du XX^{ème} siècle, la génétique moléculaire est entrée dans l'arène psychiatrique et à l'aube du XXI^{ème} siècle, des gènes codant les principales cibles cérébrales des médicaments psychotropes, tels que les récepteurs couplés aux protéines G, les récepteurs hormonaux nucléaires, les canaux ioniques, les enzymes, etc., ont été identifiés. Il a également été reconnu que toute population sensible à une médication psychotrope d'origine empirique pourrait servir à générer des hypothèses génétiques vérifiables sur la maladie mentale en suggérant l'utilisation de gènes candidats. Bien que les patients aient encore reçu un diagnostic basé sur le consensus, on a pu commencer l'exploration clinique des fondements génético-moléculaires de la biochimie des différents groupes de diagnostics (Lerer, 2002).

Pour répondre à ces nouveaux besoins, une nouvelle méthodologie d'identification des populations cliniques à des fins de recherche a été proposée en 2002 : l' "homotypage nosologique" avec validation pharmacologique (Ban 2002).

Homotypage Nosologique

L'homotypage nosologique est basé sur la "psychopathologie structurelle", terme inventé par Gyula Nyirö (1958), professeur de psychiatrie à la Faculté de Médecine de l'Université de Budapest (aujourd'hui Université Semmelweis) dans les années 1950. Pour cette approche psychopathologique, la "structure mentale" (Wernicke (1900, 1906) est combinée à la psychopathologie du XX^{ème} siècle (Jaspers, 1913, 1962).

Pour la psychopathologie structurelle, les trois composantes (phases) de la "structure mentale" proposées par Wernicke (psychosensorielle, intrapsychique et psychomotrice), sont élargies en trois "structures psychiques", "afférencio-cognitive", "centrale-affective", et "efférencielle-adaptative", où chaque structure se hiérarchise en niveaux différents, ces niveaux étant fonctionnellement reliés entre eux à l'intérieur de chaque structure et entre les structures. Pour définir l'activité fonctionnelle des différents niveaux de chaque structure dans le traitement cérébral des signaux, Nyirö (1962) a utilisé un modèle ontogénétique et a suggéré que les cinq niveaux de la structure afférencio-cognitive correspondent à : (1) une sensation diffuse, (2) une perception différenciée, (3) une formation d'image, (4) une idéation concrète et (5) une idéation abstraite ; les quatre niveaux de la structure centrale affective correspondent à : 1) un signal

primitif indifférencié ("ancien"), 2) des émotions sensorielles et vitales, 3) des émotions intellectuelles et 4) des émotions éthiques, morales et sociales ; enfin, les six niveaux de la structure efférente-adaptative correspondent à (1) des mouvements autonomes ("végétatifs") et des réflexes simples (élémentaires), (2) des mouvements non coordonnés, (3) des stéréotypes émotionnels et instinctifs, (4) des phénomènes d'écho, (5) des mouvements coordonnés ciblés volontaires et (6) des automatismes à partir de ces mouvements ciblés volontaires.

TABLE 10

Gyula Nyirö (1958, 1962)

Psychopathologie structurelle			
STRUCTURES			
Ontogenetic Model			
	Afférento-cognitive	Centrale-affective	Efférente-adaptative
6			Automatisme
5	Idéation abstraite	Émotions éthiques, sociales,	Mouvements volontaires
4	Idéation concrète	Émotions intellectuelles	Phénomènes d'écho
3	Formation d'images	Émotions vitales	Stréréotypes émotionnels
2	Perception différenciée	Émotions vitales	Mouvements non coordonnés
1	Senation diffuse	Signal indifférencié	Réflexes simples

Le homotype nosologique

Dans le cadre de référence de la psychopathologie structurale, les symptômes psychopathologiques résultent d'anomalies dans le traitement des signaux à l'intérieur et entre des différents niveaux des structures ; la nature du trouble correspond à la localisation de l'anomalie du traitement, par exemple, une anomalie du traitement entre "idéation concrète" et "idéation abstraite" peut donner lieu à une "concrétisation" ; si elle porte sur le lien entre "idéation abstraite" et "émotions éthiques et sociales", elle peut conduire une "constriction des affects".

Les homotypes nosologiques sont identiques dans les "unités élémentaires" (symptômes psychopathologiques) lors du traitement des signaux dans les circuits neuronaux, mais l'anomalie dans le traitement des signaux n'est pas suffisante pour caractériser un "homotype nosologique".

L'homotypage nosologique repose sur l'hypothèse que même si les symptômes "suivent leur maladie", comme l'avait déjà noté Galien au 2^{ème} siècle, c'est la maladie qui définit ses symptômes. Par conséquent, pour être admissible à un "homotype nosologique", un "homotype basé sur la psychopathologie" doit être assigné à une même position dans la "matrice nosologique", construite en tenant compte des trois principes de classification de la nosologie psychiatrique, la "totalité" de Cullen (1772) ("universel" ou "partiel"), la "temporalité" de Kraepelin (1896), (continu ou par épisode) et la "polarité" de Leonhard ("bipolaire" ou "unipolaire"). (Ban, 2002)

Chaque "homotype nosologique" distinct validé pharmacologiquement fournit un concept diagnostique potentiel pour un trouble mental dans lequel les symptômes psychopathologiques représentent des anomalies distinctes dans le traitement des signaux entre les niveaux intrastructurels et entre les trois "structures mentales" ; les caractéristiques formelles du "début" (soudain ou insidieux), de l' "évolution" (épisode ou continu) et de la "résolution" (récupération ou séquelles) du syndrome psychique reflètent le processus pathologique dans sa "totalité dynamique" et la "totalité dynamique" du processus pathologique, dans son ensemble fournit une structure qui est déterminée par la maladie (Ban 1987, 1992, 2002, 2007 ; Pethö 1990).

Les "homotypes nosologiques" pharmacologiquement validés sont des populations plus homogènes en termes de psychopathologie et de nosologie psychiatrique que les populations

identifiées par toute autre méthode. Comme la sensibilité de la population au traitement est une condition préalable à la recherche neuropsychopharmacologique et à l'utilisation d'une discrimination par les médications psychotropes, les "homotypes nosologiques" sont aujourd'hui les plus adaptés à la recherche neuropsychopharmacologique et géno-moléculaire, ainsi que pour la recherche en pharmacothérapie des troubles psychiatriques.

Étant donné que dans les "homotypes nosologiques", les symptômes psychopathologiques sont perçus comme des anomalies dans le traitement des signaux au sein des circuits neuronaux du cerveau humain dominés par les CR, les "homotypes nosologiques" pourraient fournir le chaînon manquant pour une utilisation des anomalies des paramètres CR afin d'associer la "psychopathologie" et la "pathophysiologie" du système nerveux central (CNS).

Retour au reflexe conditionne

Nyiro a également été le premier à conceptualiser la psychopathologie structurale dans le cadre de référence du conditionnement. Dans son essai sur "L'aspect structurel des processus mentaux sur la base des mécanismes réflexes", publié en 1957, il suggère que dans la formation des structures mentales, "l'inhibition différentielle" joue un rôle prépondérant et, de même, l'"inhibition retardée" dans la régulation des connexions entre structures mentales. Tant l'"inhibition différentielle" que l'"inhibition retardée" sont des manifestations d'"inhibition interne" dans le "modèle cérébral" de Pavlov.

Conformément à la conceptualisation de Nyirö, les résultats d'Astrup (1962) indiquent des anomalies de "l'inhibition interne", mesurée par la différenciation du CR et un retard à l'établissement du CR, dans la schizophrénie chronique.

Les résultats des études électrophysiologiques de la fin des années 1950 ont fortement dynamisé l'étude des paramètres du CR en recherche clinique psychiatrique, en indiquant que la formation des CR impliquait les noyaux du tronc cérébral, les noyaux réticulaires centraux du cerveau et les noyaux intra-laminaires du thalamus (Ban 1964 ; Gastaut 1958).

Afin de rendre les variables CR accessibles à la recherche, une "procédure de tests de conditionnement" a été mise au point au début des années 1960 au Département de psychiatrie de l'Université McGill (Montréal, Canada) qui, initialement n'utilisait que la technique de fermeture des paupières (Ban et Levy 1964). Les huit paramètres CR étudiés à l'aide de cette procédure étaient : (1) l'extinction du réflexe d'orientation (extinction OR), (2) l'acquisition d'un CR, (3) l'extinction du CR, (4) la généralisation du CR, (5) la différenciation du CR, (6) le retardement du CR, (7) la formation d'un CR secondaire et (8) l'inversion du CR. La procédure a été utilisée pour l'étude des fonctions CR dans la schizophrénie et la dépression ainsi que dans des essais cliniques avec de médicaments psychotropes. Les résultats de ces études ont fait l'objet de plusieurs publications dont une monographie intitulée *Experimental Approaches to Psychiatric Diagnoses* (Ban et Kerényi 1964 ; Ban et Lehmann 1971 ; Ban, Lehmann et Green 1969, 1970 ; Choi, Ban, Lehmann et Adamo 1966 ; Hattangadi, Lidsky et Ban 1966 ; Hattangadi, Lidsky, Lee et Ban 1968).

À la fin des années 1960, la procédure de tests de conditionnement à McGill a été remplacée par une batterie de conditionnements utilisant sept techniques de conditionnement pour l'étude des mécanismes psychopathologiques et des effets psychopharmacologiques (Ban, Lehmann et

Saxena 1970). La batterie comportait (1) le réflexe cutané galvanique (GSR), (2) la sécrétion salivaire, (3) la fermeture des paupières, (4) le retrait défensif des doigts, (5) le test d'Ivanov-Smolensky pour la seconde activité du système de traitement du signal (1954), (6) une modification du test d'association de mots d'Astrup (1962) et (7) une modification du test d'évitement actif de Lehmann (1968). Pourtant, en 1970, lorsque la "batterie" était devenue pleinement opérationnelle, la pharmacologie comportementale a été remplacée par la neuropharmacologie et l'intérêt pour la recherche clinique par la méthode du conditionnement comportemental a été écartée.

Alors que la recherche clinique sur le conditionnement était abandonnée, la recherche fondamentale sur le conditionnement s'est poursuivie et, à l'aube du XXI^{ème} siècle Joseph Knoll (2005), un professeur hongrois de pharmacologie, a reconnu que le cortex cérébral humain avec ses dix milliards de neurones et son million de milliards de connexions avait la capacité d'accueillir un nombre croissant de nouvelles connexions CR tout au long de la vie (Edelman 1992). Eric Kandel (2007, 2009), lauréat du prix Nobel, a constaté que avec une architecture du comportement, des circuits neuronaux cérébraux qui restent constants (les mêmes cellules se connectant invariablement aux mêmes cellules), les capacités des connexions synaptiques peuvent tout de même se renforcer par "l'apprentissage" et s'atténuer du fait de "l'habituation". Kandel et son équipe ont aussi décrit les circuits neuronaux du conditionnement classique (réflexe de retrait) d'*Aplysia Californica* (Carew, Walters et Kandel 1981).

L'apprentissage et le conditionnement ont fait leur entrée dans la recherche génético-moléculaire avec la reconnaissance par Holger Hyden (1970) dans les années 1960 que seule une faible partie du génome, environ 5 à 10%, est active à la naissance ; les autres zones géniques sont activées par des facteurs externes. Hyden, lui aussi lauréat du prix Nobel, a également montré que des facteurs externes, par exemple la stimulation sensorielle, donnent lieu à une synthèse accrue d'acide ribonucléique messager (ARNm), une condition préalable à "l'activation au cours de l'apprentissage (conditionnement) de zones cérébrales jusqu'alors "silencieuses". En outre, dès les années 1980, on a envisagé que, même si la formation de CR conduisait, sous un contrôle génétique, à l'ouverture de nouvelles voies cérébrales auparavant non opérationnelles, l'activation de ces voies dépend de facteurs externes (Ban et Guy 1985). Malgré toutes les découvertes faites sur la biologie de l'apprentissage, la question pressante de la relation entre pathologie mentale et fonctions CR resté sans réponse à ce jour.

De la Psychiatrie a la Neuronologie

Au cours des 200 dernières années, le langage psychiatrique n'a cessé de changer, reflétant l'évolution de notre conceptualisation de la folie.

Le terme "réflexe psychique", introduit par Griesinger en 1843, a été remplacé par le terme "réflexe conditionné" par Pavlov (1906) dans les premières années du XX^{ème} siècle ; le terme "névrose", introduit par Cullen en 1777, a été rejeté lors de la publication du DSM-III en 1980 ; l'utilisation du terme "psychose", adopté par Feuchtersleben en 1845, a été limitée aux "maladies psychiatriques" distinctes des troubles de la personnalité par Kurt Schneider (1950) au milieu du XX^{ème} siècle ; et le terme, "psychiatrie", inventé par Reil en 1908, avec sa connotation implicite d'une séparation de l'esprit ("psyché") et du "corps", est devenu anachronique avec la naissance de la neuropsychopharmacologie dans les années 1950.

Considérant que, dans notre cadre de référence actuel, "l'activité psychique" est basée sur le traitement des signaux dans les circuits neuronaux du cerveau, et que certaines des voies neuronales ont déjà été cartographiées par la méthode de fluorescence histochimique de Falck-Hillarps, un terme tel que "neuronologie" correspondrait mieux que "psychiatrie" à la concept contemporain de la "folie" (Dahlström et Fuxe 1964 ; Falck, Hillarp, Thieme et Torp 1962 ; Fuxe et Dahlström 1964).

Alors que la recherche d'un langage qui aiderait à traduire la folie en termes biologiques se poursuit et que la conceptualisation de la folie continue à changer, l'affirmation de Porter (2002) dans les premières années du XXI^{ème} siècle, que "la folie pourrait être aussi vieille que l'humanité", reste tout aussi vraie aujourd'hui que celle de Charcot (1877) vieille de près de cent cinquante ans, expliquant que "cette maladie est ancienne : elle a toujours existé et rien n'y change ; c'est nous qui changeons, parce que nous apprenons à reconnaître ce qui était autrefois imperceptible.

References:

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). Geneva: Editions Medicine et Hygiene; 1992.

Ban TA. CODE DD Depressiiivsete 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, Lehmaan 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 isonicotinesauerhydrazide. *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 Scan* 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 Baillière; 1838.

Faergeman, PM, *De psykogene psykoser belyst gennem katamnestiske 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: Baillière; 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 Neuro-psychopharmacol & 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. Eifersuchtswahn: 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 7th edition of the German original into English by Hoenig 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 zyklische, 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 hôpitaux (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 60th Birthday of Professor 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 5th edition of the German original by Berman R.) New York: Irvington 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 Langue Françoise. 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 reflexfolyamat 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: Akademiai 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. Kutatasi diagnosztikus kriteriumok functionalis psychosisok korismezesehez. (Research diagnostic criteria for diagnosing functional psychoses). *Ideggyogyaszati 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. *Psylogene Sindssydomsformer*. Copenhagen: St. Hans Hospital 1816 – 1916 Jubilee Publication; 1916.

November 14, 2013