

Thomas A. Ban: Neuropsychopharmacology and the Forgotten Language of
Psychiatry

German Translation

**Thomas A. Ban: Neuropsychopharmakologie und die
vergessene Sprache der Psychiatrie**

**Übersetzt aus dem englischen Original von Martin
Schumacher**

Wahnsinn: Von der Psychiatrie zur Neuronologie über die
Neuropsychopharmakologie

Inhalt

Von der Neurose zur Psychose

Einführung des konditionierten Reflexes

Entwicklung der Sprache der Psychiatrie

 Einführung der Psychopathologie

 Einführung der Nosologie

Das Vergessen der Sprache der Psychiatrie

Die Sprache der Psychiatrie wiederentdecken

 Wiederbelebung der Nosologie

 Diagnostische Kriterien der Forschung

 Zusammengesetztes diagnostisches Auswertungssystem

Wiederbelebung der Psychopathologie

 Nosologische Homotypisierung

Der konditionierte Reflex – erneut betrachtet

Von der Psychiatrie zur Neuronologie

Referenzen

Von der Neurose zur Psychose

Der Wahnsinn mag so alt sein wie die Menschheit (Porter 2002). Doch die Entwicklung, die zur Geburt der Psychiatrie führte, der Disziplin, die sich mit dem "Wahnsinn" beschäftigt, begann erst im späten 18. Jahrhundert. Sie wurde ausgelöst durch: (1) William Cullen's (1777) Einführung des Begriffs "Neurose" in seinen *First Lines of Physic* für eine Klasse von Krankheiten, von denen er annahm, dass es sich um Erkrankungen der "Nerven" handelte, und (2) seine Klassifizierung der "Vesaniae", die die verschiedenen Formen des Wahnsinns umfassten, als eine der vier "Ordnungen" der "Neurosen"¹ (Littre 1877).

Cullen war ein einflussreicher Professor für Medizin und Physik an der Universität von Edinburgh, Schottland, und seine Klassifizierung erregte Aufmerksamkeit in Kontinentaleuropa und den Vereinigten Staaten. Daher konnte seine Klassifizierung des "Wahnsinns" als Krankheiten der "Nerven" von den "Mentalisten" (von manchen als "deutsche Romantiker" bezeichnet; es wurde auch der Begriff *Psychiker* gebraucht, in Abgrenzung zu den *Somatikern*) nicht abgetan werden, einer damals mächtigen Gruppe von Ärzten, die glaubten, dass "Wahnsinn" ein Leiden des "Geistes" sei (Pichot 1983; Shorter 2005).

Um den Schwerpunkt im Verständnis des "Wahnsinns" von den Nerven (Gehirn) zurück auf den Geist (Psyche) zu verlagern, wurde 1808 von Johann Christian Reil, Medizinprofessor in Halle, der Begriff "Psychiaterie" eingeführt. Er wurde von Johann Christian Heinroth, Medizinprofessor in Leipzig, übernommen und zu "Psychiatrie" modifiziert.

¹ In seinen *First Lines of the Practice of Physic* charakterisierte Cullen die "Klasse" der "Neurosen" durch eine "Verletzung von Sinn und Bewegung ohne eine idiopathische Pyrexie oder irgendein lokales Leiden" und teilte die "Neurosen" in vier "Ordnungen" von Krankheiten ein: "comata" ("Verminderung der willkürlichen Bewegung mit Schlaf oder Entzug der Sinne"), "adinamiae" ("Verminderung der unwillkürlichen Bewegungen, ob vital oder natürlich"), "spasmi" ("unregelmäßige Bewegungen der Muskeln oder Muskelfasern") und "vesaniae" ("Störungen des Urteilsvermögens ohne Pyrexie oder Koma") (Menninger, Mayman und Pruyser 1968).

Erst durch Heinroths einflussreiches *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens*, das 1818 erschien, verbreitete sich der Begriff "Psychiatrie" weltweit (Pichot 1983).

Die "Mentalisten" prägten die Sprache und das Denken der "Psychiatrie" nachhaltig.

Ernst Feuchtersleben, der Dekan der medizinischen Fakultät an der Universität Wien (Österreich), selbst kein Mentalist, hatte 1845 in seinem *Lehrbuch der medizinischen Psychologie* den "mentalistischen" Begriff "Psychose" für Patienten mit "Wahnsinn" übernommen, die sich für die "Vesanen" in Cullens Klassifikation qualifizierten. Seine Trennung von Patienten mit "Wahnsinn", d.h. Patienten mit einer "Psychose" von den anderen Patienten mit einer "Neurose", markiert die Trennung der "Psychiatrie" von der "Neurologie". " Innerhalb Feuchtersleben's Bezugsrahmen, "impliziert jede psychische Störung eine Erkrankung des Nervensystems, aber nicht jeder Defekt des Nervensystems ist mit einer psychischen Störung verbunden" (Pichot 1983).

Einführung von Begriffen, die für die Entwicklung der Psychiatrie wegweisend waren

William Cullen
Edinburgh (Schottland)
Neurose
1777

Johann Christian Reil
Halle
Psychiaterie
1808

Johann Christian Heinroth
Leipzig
Psychiatrie
1818

Ernst Feuchtersleben
Wien (Österreich)
Psychose
1845

Einführung des konditionierten Reflexes

Im selben Jahr, 1845, in dem Feuchtersleben's Lehrbuch erschien, veröffentlichte Wilhelm Griesinger sein Buch *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*. Für Griesinger gehörte die Psychiatrie zu den Naturwissenschaften; psychische Aktivität war Nerventätigkeit und psychische Pathologie war ein Symptom einer Erkrankung des Gehirns.

Angeregt durch die Entdeckung von Sir Charles Bell (1811) und die Erkenntnis von François Magendie (1822) über die Bedeutung des "Reflexbogens", der den sensorischen Input mit dem motorischen Output in der Funktion des Nervensystems (Rückenmark) verbindet, war Griesinger (1843) der Erste, der die psychische Aktivität als "Reflex" Aktivität wahrnahm. Er war auch der Erste, der 1843 "psychische Reflexaktionen" beschrieb.

Indem Griesinger 1843 den "Reflex" als elementare Einheit der "geistigen Aktivität" annahm, stellte er die Weichen für die Entwicklung der Psychiatrie als medizinische Disziplin. Zwanzig Jahre später, 1863, führte der russische Physiologe Iwan Michailowitsch Sechenow, der im Labor von Claude Bernard in Paris die "nervöse Hemmung" im Zentralnervensystem des Frosches studierte, Griesinger's Beschreibungen weiter aus. In seiner Monographie *Reflexe des Gehirns* kam er zu dem Schluss, dass alle Aktivität, auch die "psychische" im Gehirn, reflexartig ist und als solche festen, durch Untersuchung bestimmaren Gesetzen, folgt (Sechenov 1935; Wells 1956). Die strukturelle Untermauerung des "psychischen Reflexes" wurde im späten 19. Jahrhundert von Camillo Golgi (1874), einem italienischen Histologen, der multipolare (Golgi) Zellen im "Riechkolben" unter Verwendung der Silberfärbung beschrieb; Santiago Ramon y Cajal (1894), einem spanischen Histologen, der feststellte, dass das "Neuron" die morphologische und funktionelle Einheit des Nervensystems ist; und Sir Charles

Sherrington (1906), einem englischen Physiologen, der nachwies, dass die "Synapse" der funktionelle Ort der Übertragung von einem Neuron zum anderen ist, etabliert.

Entdeckungen, die die strukturelle Grundlage der Gehirnfunktion lieferten

Camillo Golgi

Italien

1874

Multipolarzellen im Riechkolben

Ramon y Cajal

Spanien

1883

Multipolarzellen im Riechkolben

Charles Sherrington

England

1906

Synapse als Funktionsort der Übertragung

Carl Wernicke (1881-1883), Professor der Neurologie und Psychiatrie in Breslau (damals Deutschland), übernahm im späten 19. Jahrhundert Griesinger's Ansicht, dass psychische Aktivität eine "reflexartige" Aktivität ist und klassifizierte "Psychosen", d. h. psychiatrische Krankheiten, auf der Grundlage von "Über-Funktion", "Unter-Funktion" oder "Fehlfunktion" in den "psychosensorischen", "intra-psychischen" (trans-kortikalen) und/oder "psychomotorischen" Komponenten (Bahnen, Phasen) des "psychischen Reflexes" (Franzek 1990).

Der "psychische Reflex" wurde ein zentrales Thema in der Forschung von Ivan Petrovich Pavlov, einem russischen Physiologen und Empfänger des Nobelpreises im Jahre 1904, für die Entdeckung der nervösen Regulation des Herzens. Sein Interesse am "psychischen Reflex" wurde durch seine (und anderer) Beobachtung ausgelöst, dass eine "Scheinfütterung" bei einem Hund eine Magensekretion verursacht (Pavlov 1906). Um dieses Phänomen zu studieren, entwickelte er eine verhaltenstherapeutische Methode zum Nachweis und zur Messung der Speichelsekretion in langfristigen Experimenten an

Hunden mit einer chirurgischen Fistel in ihren Ohrspeicheldrüsen. Bei der Anwendung dieser Methode entdeckte Pawlow, dass jeder sensorische Reiz (das Läuten einer Glocke in den ursprünglichen Experimenten) durch wiederholtes (vorausgehendes) Zusammentreffen mit einem spezifischen Reiz für einen bestimmten Reflex (Futter im Maul für die Speichelsekretion in den ursprünglichen Experimenten) zu einem Signal für den spezifischen Reiz wurde, d.h. das Läuten einer Glocke wurde zu einem Signal für die Auslösung der Speichelsekretion, für die vorher nur das Futter im Maul das Signal war.

Pavlov konnte seine Befunde nur dadurch erklären, dass er davon ausging, dass mit jedem neu gebildeten bedingten Reflex (CR), ein von ihm geprägter Begriff, ein neuer, zuvor nicht funktionierender Pfad im Gehirn geöffnet wird. So postulierte er, dass "psychische Aktivität", wie Speichelfluss als Reaktion auf das Läuten einer Glocke, zu Veränderungen in der Verarbeitung von sensorischen Signalen in der Großhirnrinde führt. Den "psychischen Reflex", d.h. die Veränderungen in der Verarbeitung von Sinnessignalen im Gehirn, machte er mit einer von ihm entwickelten verhaltenstherapeutischen Methode in seinem Laboratorium untersuchbar. Um den verhaltensmäßig nicht unterscheidbaren erworbenen Reflex vom angeborenen Reflex zu unterscheiden, führte er für ersteren den Begriff des bedingten Reflexes (CR) und für letzteren den Begriff des unbedingten Reflexes (UR) ein.

In den ersten beiden Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts stellten Pawlow und seine Mitarbeiter fest, dass das Gehirn einiger Säugetiere ein natürliches Potential hat, CRs zu bilden, d.h. zu erwerben (CR-Akquisition); erworbene CRs zu löschen (CR-Extinktion); und gelöschte CRs zu "enthemmen" (CR-Disinhibition). Sie zeigten auch, dass, bevor die CR auf einen bestimmten bedingten Stimulus (CS) beschränkt wird, indem sie den CS von anderen Stimuli unterscheidet (CR-Differenzierung), sie in einer Weise "generalisiert" wird, dass vorübergehend jeder qualitativ ähnliche Stimulus zum CS die CR auslösen kann (CR-Generalisierung). Basierend auf zwei angenommenen fortlaufenden "elementaren Grundprozessen" im Gehirn, "Erregung" und "Hemmung", die sich verhaltensmäßig im CR-Erwerb und in der CR-Extinktion manifestieren, hat das Gehirn das Potential zur Differenzierung (CR-Differenzierung), indem ein Reiz (positiver Reiz) verstärkt und ein anderer (negativer Reiz) nicht verstärkt wird, und zur CR-Umkehr, indem die Verstärkung vom positiven zum negativen Reiz verschoben wird. Außerdem hat das Gehirn auch das

Potenzial, den Beginn der CR zu verzögern (CR-Verzögerung oder Retardierung) und sekundäre CRs oder Ketten von CRs zu bilden, die auf etablierten CRs aufbauen² (Ban 1964; Gantt 1948; Pavlov 1927).

Beiträge von Ivan Petrovich Pavlov

ENTDECKTE, dass jeder Sinnesreiz zu einem Signal für einen spezifischen Sinnesreiz werden kann, wenn er wiederholt mit dem spezifischen Reiz zusammenfällt (vorhergehende Koinzidenz);

ERKLÄRTE seinen Befund durch die Annahme der Öffnung eines neuen, vorher nicht funktionierenden Pfades im Gehirn;

FORMULIERTE DIE HYPOTHESE, dass die "psychische Aktivität" auf Veränderungen in der Verarbeitung von sensorischen Signalen im Gehirn beruht;

ERSETZTE den Begriff "psychischer Reflex" durch den Begriff "konditionierter Reflex" (CR);

ERMÖGLICHTE die Untersuchung des natürlichen Potentials des Gehirns zur Verarbeitung von Signalen durch das Studium von CR-Funktionen:

Erwerb

Auslöschung

Enthemmung

Verallgemeinerung

Differenzierung

Umkehrung

Retardierung

sekundäre CR-Bildung

CR-Kettenbildung

In den frühen 1930er Jahren erweiterten Pavlov und seine Mitarbeiter ihre Forschungen vom Tier auf den Menschen aus und zeigten, dass das menschliche Gehirn

² Innerhalb des Pawlow'schen Bezugsrahmens ist die CR-Enthemmung eine Funktion der "externen Hemmung", während die CR-Extinktion, CR-Differenzierung und CR-Verzögerung (Retardierung) Funktionen der "internen Hemmung" sind.

das Potenzial hat, ein entsprechendes verbales Signal eines sensorischen Reizes als Signal zum Auslösen eines CR zu verwenden. Da verbale Signale auf sensorischen Signalen aufbauen, bezeichnete Pavlov die CR-Aktivität bei der Verwendung von Wörtern als Aktivität des zweiten Signalsystems und die CR-Aktivität bei der Verwendung von sensorischen Signalen als Aktivität des ersten Signalsystems. Da die CR-Aktivität sowohl im ersten als auch im zweiten Signalsystem auf der UR-Aktivität aufbaut, unterschied er außerdem zwischen niedriger, UR-basierter Nervenaktivität und höherer, CR-basierter Nervenaktivität.

In Pawlow's Bezugsrahmen ist das mentale Funktionieren eine höhere Nervenaktivität, und eine mentale Pathologie ein Ausdruck von abnormalem Funktionieren im zweiten Signalsystem. Die Befunde, dass CRs auf verbale Signale CRs auf sensorische Reize, und CRs auf sensorische Reize URs unterdrücken, zeigen, dass das menschliche Verhalten von verbalen Signalen dominiert wird (Ban 1966; Bykov 1957; Ivanov-Smolensky 1954; Wells 1956). Da CRs im ersten und zweiten Signalsystem auf demselben eingebauten Potential des Gehirns für CR-Funktionen beruhen, bieten CR-Parameter wie CR-Akquisition, CR-Extinktion, Generalisierung, Differenzierung, sekundäre CR-Bildung usw. ein indirektes Mittel zur Untersuchung normaler und abnormaler mentaler Funktionen. Wenn also abnormale CR-Funktionen mit der Psychopathologie und der zugrundeliegenden Abnormalität in Verbindung gebracht werden könnten, würden CR-Parameter eine Brücke zwischen der "Sprache" der mentalen Pathologie und der "Sprache" der pathologischen Hirnfunktion bilden.

Potenziale des menschlichen Gehirns, die die Grundlage für die geistige Aktivität bilden

- 1. Ein entsprechendes Wort eines sensorischen CS als Signal zu verwenden, um einen CR auszulösen;**
- 2. CRs auf sensorische Reize unterdrücken URs, und CRs auf verbale Signale unterdrücken CRs auf sensorische Signale;**
- 3. CRs im ersten (sensorischen) und CRs im zweiten (verbalen) Signalsystem basieren auf dem gleichen eingebauten Potential des Gehirns für CR-Funktionen;**

4. **arbeitet überwiegend mit CRs, dominiert von CRs auf verbale Signale;**
5. **Die mentale Pathologie ist ein Ausdruck einer Abnormalität in der Funktion des zweiten Signalsystems;**
6. **CR-Parameter wie CR-Akquisition, CR-Extinktion usw. bieten ein Mittel zur Untersuchung normaler und abnormaler Funktionen sowohl im ersten als auch im zweiten Signalsystem;**
7. **Wenn abnormale CR-Funktionen mit der Psychopathologie und der zugrundeliegenden Pathophysiologie in Verbindung gebracht werden könnten, könnten CR-Parameter als Brücke zwischen der Sprache der Psychiatrie und der Sprache der Gehirnfunktionen dienen.**

Entwicklung der Sprache der Psychiatrie

Einführung in die Psychopathologie

Es war Galen (131-201), der als Erster erkannte, dass "Symptome" der Krankheit wie Schatten ihrer Substanz folgen (Garrison 1929). Doch die Entwicklung der "Psychopathologie", der "Sprache der Psychiatrie", begann erst Mitte des 19. Jahrhunderts im Zuge der frühen Versuche, Untergruppen innerhalb des "Wahnsinns" zu differenzieren.

Der Begriff Psychopathologie tauchte in der psychiatrischen Literatur erstmals 1845 in Feuchtersleben's Lehrbuch auf, demselben Buch, in dem auch der Begriff "Psychose" eingeführt wurde. In der gesamten zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde der Begriff Psychopathologie als Synonym für Psychiatrie verwendet.

Im Laufe des 19. Jahrhunderts wuchs das Vokabular der Psychopathologie stetig. Esquirol (1838) unterteilte falsche Wahrnehmungen in "Illusionen" (Verzerrung oder Fehlinterpretation der realen Wahrnehmung) und Halluzinationen (Wahrnehmungserlebnisse ohne entsprechende Reize in der Umwelt); Griesinger (1845) unterschied zwischen "blassen (Pseudo-)Halluzinationen" (die im inneren subjektiven Raum auftreten und willentlich gesteuert werden können) und "echten (realen) Halluzinationen" (meist einfach als "Halluzinationen" bezeichnet); Wernicke (1881) trennte "Dysmnésie" (Gedächtnisstörung) von "Demenz" (Persönlichkeitszerfall).

Die Psychopathologie wurde in den frühen Jahren des 20. Jahrhunderts zu einer Disziplin, die der Psychiatrie ein Fundament gab. Maßgeblich für diese Entwicklung war die Beobachtung von Karl Jaspers (1910, 1913), dass Patienten bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen denselben "Inhalt" (Information) unterschiedlich verarbeiten (in ihrem Gehirn) und folglich in verschiedenen "Formen" wahrnehmen. Seine Erkenntnis der Beziehung zwischen den "Formen", in denen Informationen ("Inhalte") von Patienten wahrgenommen werden, und ihrer Krankheit, führte zur Geburt der "phänomenologischen Psychopathologie" (Phänomenologie), dem Zweig der Psychopathologie, der sich mit "abnormen subjektiven Erfahrungen des individuellen psychischen Lebens" beschäftigt. Es führte auch zu seiner Trennung des "psychiatrischen Krankheitsprozesses", der sich durch "abnorme Formen des Erlebens" zeigt, von der "abnormen Persönlichkeitsentwicklung", die sich durch ein von der statistischen Norm abweichendes Verhalten zeigt.

Für den "Phänomenologen" ist es nicht der Gegenstand, die Information ("Inhalt"), über die der Patient spricht, sondern die Art und Weise ("Form"), wie der Patient spricht, und es sind nicht die "somatischen (hypochondrischen) Beschwerden" ("Inhalt"), sondern die Form, wie diese Beschwerden erlebt werden, als "körperliche Halluzinationen" (somatische Erlebnisse ohne korrespondierende Reize in der Umwelt), "Zwangsvorstellungen" (Ideen, die gegen den eigenen Willen fortbestehen), "hypochondrische Wahnvorstellungen" (falsche Überzeugungen, die auf einer a-priori Evidenz beruhen), für die Diagnose relevant (Fish 1967; Taylor 1981). Auch bei "Wahnvorstellungen", einer "inhaltlichen Störung des Denkens", die das Vorliegen einer fortschreitenden psychiatrischen Erkrankung ("Psychose") signalisiert, ist nicht der "Inhalt" der "Wahnvorstellungen", wie "Bezugswahn", "Liebeswahn", "Verfolgungswahn" usw., sondern die "Form", in der die "Wahnvorstellung" auftritt, d. h. eine "plötzliche wahnhafte Idee" (eine wahnhafte Idee, die voll ausgebildet zu sein scheint), eine "wahnhafte Wahrnehmung" (eine wahnhafte Bedeutung, die einem normal wahrgenommenen Objekt zugeschrieben wird), die für die charakteristische Abnormalität der Verarbeitung von Signalen durch das Gehirn relevant ist, die eine psychiatrische Krankheit (Prozess) von einer anderen unterscheidet (Guy und Ban 1982; Hamilton 1985).

Auf der Grundlage "phänomenologischer Analysen" unterschied Kurt Schneider (1920, 1950) die "vitale Depression", eine Krankheit, von den "anderen Depressionen" und trennte "Persönlichkeitsstörungen", die sich in "abnormen Variationen des psychischen Lebens" zeigen, dem Gegenstand der "abnormen Psychologie", von den "Psychosen" (psychischen Störungen), die sich in "abnormen Erlebnisformen" zeigen, dem Gegenstand der "Psychiatrie".

In den Jahren von 1918 bis 1933 führte eine Gruppe von Psychiatern, zu der auch Hans Gruhle und Wilhelm Mayer-Gross gehörten, in Kurt Wilmann's Abteilung für Psychiatrie an der Universität Heidelberg in Deutschland "phänomenologische Analysen" bei psychiatrischen Patienten durch (Shorter 2005). Ihre Bemühungen haben ein Vokabular hervorgebracht, das verschiedene Wörter (Symptome) von Pathologien der "Symbolisierung", wie "Kondensation" (Kombination verschiedener Ideen zu einem Konzept) und "Onomatopoesis" (Bildung neuer Ausdrücke/Sätze, bei denen die üblichen Sprachkonventionen nicht beachtet werden), bis hin zu Pathologien der "Psychomotorik", wie "Ambitendenz" (das Vorhandensein gegensätzlicher Handlungstendenzen) und "Parakinese" (qualitativ abnorme Bewegungen) umfasst. In der "Phänomenologie" wird die "Dysphorie", dem negativen Pol der "vitalen Emotionen", von der "Dysthymie", dem negativen Pol der Stimmung, unterschieden, die "psychomotorische Retardierung", die Erfahrung einer spontanen Verlangsamung der motorischen Aktivität, von der "psychomotorischen Hemmung", der Erfahrung einer verlangsamten motorischen Aktivität, usw.

Darüber hinaus verknüpfte die Heidelberger Gruppe die Begriffe, die die verschiedenen Abnormitäten kennzeichnen, mit den damals gebräuchlichen psychiatrischen Diagnosen, z.B. "tangenciales Denken", gekennzeichnet durch Reden an der Sache vorbei und um die Sache herum, mit den "Schizophrenien"; "umständliches Denken", gekennzeichnet durch ausschweifendes Ausarbeiten unbedeutender Details, ohne den Überblick zu verlieren, mit den "Demenzen", und "Rumination", gekennzeichnet durch endloses Wiederholen unangenehmer Gedanken, mit "Depressionen", und legte damit den Grundstein einer Sprache für die Psychiatrie.

Heidelberger Schule der Psychiatrie

(1918-1933)

Phänomenologische Analyse

VOKABELN

für

die Sprache der Psychiatrie

WORTE

von Pathologien der "Symbolisierung" ("Verdichtung", "Onomatopoesis")

zu Pathologien der "Psychomotorik" ("Ambitendenz", "Parakinese")

UNTERSCHIEDE

"Dysphorie" vs. "Dysthymie"

"Psychomotorische Retardierung" vs. "Psychomotorische Hemmung"

SYMPTOME & DIAGNOSEN

Tangentiales Denken - Schizophrenien

Umständliches Denken - Demenzerkrankungen

Grübeln - Depressionen

Einführung der Nosologie

Das Vokabular der "Psychopathologie", das sich mit Querschnittsmerkmalen von Krankheiten befasst, wurde um das Vokabular der "psychiatrischen Nosologie" erweitert, um psychiatrische Krankheiten in ihrer "dynamischen Gesamtheit" vom "Beginn" über den "Verlauf" bis zum "Endzustand" zu beschreiben (Ban 1987).

Die beiden Disziplinen "Psychopathologie" und "psychiatrische Nosologie" sind untrennbar miteinander verbunden; die Psychopathologie beschäftigt sich mit Symptomen, d.h. abnormen subjektiven Erfahrungen ("Phänomenologie") und Zeichen, d.h. "objektiven Leistungsveränderungen" ("Leistungspsychologie"), während die "Nosologie" sich mit der Synthese von "Krankheitseinheiten" aus Symptomen und Zeichen und der Klassifikation der so definierten Krankheiten beschäftigt (Jaspers 1962). Während Klassifikationen Namen (Bezeichnungen) und Beschreibungen von Krankheiten (Qualifikationen) liefern,

liefert die Nosologie die Methodik, "wie" Krankheiten und ihre Klassifikation abgeleitet werden (Ban 2000).

Der Begriff "Nosologie" tauchte erstmals 1743 in Robert James' *Medical Dictionary* auf. Fünfundzwanzig Jahre später, 1768, taucht er im Titel von Francois Boissier de Sauvages' *Nosologia Methodica* wieder auf.

In seiner Abhandlung legt de Sauvages fest, dass eine Krankheit durch die Aufzählung von Symptomen definiert werden sollte, die ausreichen, um sie zu erkennen und von anderen (Krankheiten) zu unterscheiden, und dass eine Klassifikation so gestaltet werden sollte, dass sie die Zuordnung jedes Patienten zu einer einzigen Klasse, und nicht (gleichzeitig) mehreren Klassen, ermöglicht. So liegt die Betonung bei einer Krankheit darin, dass jeder Patient mit der gleichen Krankheit die gleichen Symptome aufweist und sich dadurch in Bezug auf die Symptome von Patienten mit jeder anderen Krankheit unterscheidet, während die Betonung bei einer Klasse auf gemeinsamen Merkmalen von Krankheiten in Bezug auf den "Verlauf" und den "Endzustand" liegt, unabhängig von Unterschieden in der symptomatischen Ausprägung.

Ein Jahr nach der Veröffentlichung von de Sauvages' Abhandlung wurde der Begriff "Nosologie" auch von William Cullen (1769) im Titel seiner *Synopsis Nosologiae Methodicae* übernommen. In seiner drei Jahre später erschienenen *First Linse of the Practice of Physics* teilte Cullen (1772) den "Wahnsinn" in vier Klassen von Krankheiten ein: "amentia" ("Schwäche des Urteilsvermögens, bei dem die Leute die Beziehung der Dinge nicht wahrnehmen oder sich nicht daran erinnern"), "melancholia" ("partieller Wahnsinn ohne Dyspepsie, variierend je nach den verschiedenen Themen, über die die Person deliriert"), "mania" ("totaler Wahnsinn") und "oneroidynia" (heftige und störende Eindrücke während des Schlafes) (Menninger, Mayman und Pruyser 1968). Seine Trennung von "universellem" (totalem) und "partiell" Wahnsinn, auf der Basis der "Totalität" der psychischen Pathologie, sollte die Klassifikationen des Wahnsinns im 19. Jahrhundert von Philippe Pinel (1798) und Jean-Étienne Dominique Esquirol (1838) in Frankreich dominieren, die zwischen der "Manie" (totalem Wahnsinn) und den "Monomanien" (partiellen Wahnsinnszuständen) unterschieden, bis hin zu Karl Kahlbaum (1863) in Deutschland, der zwischen den "Vesaniern" (total-universelle Wahnsinnszustände) und den "Vecordien" (partielle Wahnsinnszustände) unterschied.

Die Trennung von "totalem" und "partielltem" Wahnsinn in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts basierte auf der Durchdringung der Pathologie, die sich durch "Verschlechterung der Persönlichkeit" und/oder "Abwesenheit von Einsicht" manifestierte. So wurde Ernest-Charles Lasègue's (1852) diagnostisches Konzept des "Verfolgungswahns", dem Vorläufer von Kahlbaums (1874) diagnostischem Konzept der "Paranoia", wegen einem fehlenden "Persönlichkeitszerfall" als "partieller Wahnsinn" bezeichnet und Carl Friedrich Otto Westphal's (1878) diagnostisches Konzept der "Zwangsvorstellungen", dem Vorläufer des diagnostischen Konzepts der "Zwangsneurose", wurde als "abortiver Wahnsinn" bezeichnet, eine Form des "partiellen Wahnsinns", weil die Patienten "Einsicht" in die pathologische Natur ihres Zustands hatten.

Die Unterscheidung zwischen "totalem" und "partielltem" Wahnsinn hielt sich in den ersten sechs Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts hartnäckig. 1913 verwendete Emil Kraepelin in der 8. Auflage seines Lehrbuchs die Unterscheidung zwischen "totalem" und "partielltem Wahnsinn" zur Abgrenzung der "Paranoia" und der "Paraphrenien" (partieller Wahnsinn) von der "Dementia praecox" (totaler Wahnsinn). Karl Leonhard verwendete 1957 in seiner *Klassifikation der endogenen Psychosen* diese Unterscheidung zur Abgrenzung der "reinen Manie" und der "reinen Melancholie" (Formen totalen Wahnsinns) von den "reinen Euphorien" und "reinen Depressionen".

Vor Boissier de Sauvages und Cullen, im späten 17. Jahrhundert, konzeptualisierte Thomas Sydenham die Krankheit als einen "Prozess" mit einer "eigenen Naturgeschichte", der "einen regelmäßigen und vorhersehbaren Verlauf nimmt" (Ban 2000). In der Psychiatrie war es jedoch erst rund 200 Jahre später, als Jean-Pierre Falret (1854) in den 1850er Jahren eine Krankheit, die *fôlie circulaire*, den Vorläufer des "manisch-depressiven Wahnsinns", aufgrund ihrer "zeitlichen Merkmale" identifizierte. Es war auch Falret, der Mitte der 1860er Jahre als Erster feststellte, dass "eine natürliche Form der psychiatrischen Krankheit einen wohldefinierten vorhersehbaren Verlauf impliziert" und umgekehrt, "ein wohldefinierter vorhersehbarer Verlauf setzt die Existenz einer natürlichen Art von Krankheit mit einem bestimmten Entwicklungsmuster voraus" (Pichot 1983). Ein ähnlicher Gedanke wie der von Falret wurde 1874 von Karl Ludwig Kahlbaum in seinem "nosologischen Postulat" formuliert. Es war auch Sydenhams Krankheitsbegriff, der Emil

Kraepelin dazu veranlasste, seine syndromale Klassifikation in der 4. Auflage seines 1894 erschienenen Lehrbuchs durch eine krankheitsorientierte Klassifikation in der 5. Auflage (1896) zu ersetzen.

Kraepelin's (1899) Einteilung ("Dichotomie") der "endogenen Psychosen" anhand von "zeitlichen Merkmalen", d.h. dem "Verlauf" und dem "Endzustand", in der 6. Auflage seines Lehrbuchs in "manisch-depressiven Wahnsinn", eine Krankheit, die einen episodischen Verlauf mit vollständiger Remission zwischen den Episoden nimmt, und "Dementia praecox", eine Krankheit, die einen kontinuierlich sich verschlechternden Verlauf nimmt, führte zu einer Neubewertung psychiatrischer Diagnosen und Klassifikationen und insbesondere (aber nicht nur) der Klassifikation von Krankheiten, die Paul Julius Möbius (1893, 1900) als "endogene Psychosen" bezeichnete. Im Zuge dieser Neubewertung wurden sowohl Krankheiten mit einem episodischem Verlauf, als auch Krankheiten mit einem kontinuierlichem Verlauf in mehrere Formen eingeteilt. Innerhalb der Krankheiten mit episodischem Verlauf mit vollständiger Remission zwischen den Episoden, und Krankheiten, die sich in "Attacken" (die von Minuten bis Stunden dauern), wie Lasègue's (1877) "mentaler Schwindel", oder in "Phasen" (die Tage bis Jahre dauern) manifestieren, wie Edna Neeles (1949) "phasische Psychose", wurden von Krankheiten unterschieden, die durch einen episodischen Verlauf ohne vollständige Remission zwischen den Episoden gekennzeichnet sind und sich in "Schüben" manifestieren, wie die Schizophrenien von Bleuler (1911). Und innerhalb der Krankheiten mit "kontinuierlichem Verlauf" wurden Krankheiten, die zu hochdifferenzierten "Endzuständen" führen, wie Leonhard's (1936) "Defekt- (später als 'systematisch' bezeichnete) Schizophrenien" bei den "endogenen Psychosen", von Krankheiten unterschieden, die zu einem entdifferenzierten "Endzustand" führen, wie die Alzheimer'sche (1907) Krankheit (Ban 2000).

Kraepelin's Klassifikation der "endogenen Psychosen" wurde in den 1920er Jahren zunächst von Karl Kleist (1921, 1923, 1928), dann in den 1950er Jahren von Karl Leonhard (1957) unter Einbeziehung einiger Beiträge Kleist's, z.B. des diagnostischen Konzepts der "zykloiden Psychosen", neu bewertet.

In seiner Neubewertung verwendete Leonhard die "Polarität" von Neele (1949) und die "mentale Struktur" von Wernicke (1881, 1899) zur Klassifizierung der Patienten. Mit

der Anwendung der "Polarität" unterteilte er die bereits nach "Verlauf" und "Endzustand" getrennten Population weiter in "bipolare" und "unipolare Erkrankungen". Diese Subpopulationen wurden auf der Basis des Ortes der dominanten Psychopathologie, d.h. der afferent-kognitiven ("psychosensorischen"), zentral-affektiven ("intrapsychischen") oder efferent-motorischen ("psychomotorischen") Komponente in Wernickes "mentaler Struktur" in weitere Untergruppen aufgeteilt.

In der Klassifikation von Leonhard (1957) sind "bipolare Erkrankungen" durch ein sich ständig veränderndes "polymorphes" (vielgestaltiges) Krankheitsbild mit der Möglichkeit, beide Extreme in Stimmung, Denken, Emotionen und/oder Motilität zu zeigen, gekennzeichnet, während "unipolare (monopolare) Erkrankungen" durch ein beständiges, unveränderliches, "monomorphes" (einfaches, auch als rein bezeichnetes) Krankheitsbild ohne Variation von Stimmung, Denken, Emotionen und/oder Motilität gekennzeichnet sind.

Auf der Basis der "Polarität" teilt Leonhard Kraepelin's "Dementia praecox" [Bleuler's (1911) "Schizophrenien"] in zwei Krankheitsklassen ein: "(bipolare) unsystematische (nicht-systematische) Schizophrenien" und "(unipolare) systematische Schizophrenien", und auf der Grundlage der Wernicke'schen "mentalen Struktur" teilt er die "unsystematischen Schizophrenien" in drei Krankheiten ein, nämlich in "Kataphasie", "affektgeladene Paraphrenie" und "periodische Katatonie". "In ähnlicher Weise unterteilt er die "systematischen Schizophrenien" in drei Krankheitsgruppen, d.h. "Paraphrenien" (mit sechs psychopathologiebasierten Unterformen), "Hebephrenien" (mit vier psychopathologiebasierten Unterformen) und "Katatonien" (mit sechs psychopathologiebasierten Unterformen).

Er teilt auch, auf der Basis der "Polarität", den "manisch-depressiven Wahnsinn" in die "(bipolare) manisch-depressive Krankheit" und in "(unipolare) phasische Psychosen" auf, und unter Berücksichtigung der Wernicke'schen "psychischen Struktur," separiert er von der "manisch-depressiven Erkrankung" die "zykloiden Psychosen" und unterteilt sie in die "erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose", die "ängstlich-fröhliche Psychose" und die "hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose".

Darüber hinaus trennt er auf der Basis der "Totalität", dem von Cullen (1769) eingeführten Ordnungsprinzip, die "reine Manie" und die "reine Melancholie" von den

"reinen Euphorien" und den "reinen Depressionen", die sich jeweils in fünf verschiedenen psychopathologisch begründeten Formen zeigen.

Innerhalb der "bipolar-polymorphen" Erkrankungen besteht der Hauptunterschied zwischen der "manisch-depressiven Erkrankung" und den "zykloiden Psychosen" darin, dass bei der "manisch-depressiven Erkrankung" die "Polarität" überwiegend in der Stimmung liegt, während bei den "zykloiden Psychosen" die "Polarität" überwiegend im Denken ("erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose"), im Fühlen ("Angst-Glücks-Psychose") oder in der Psychomotorik ("hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose") liegt. Innerhalb der "unipolar-monomorphen" Erkrankungen besteht der Hauptunterschied zwischen der "reinen Manie/Melancholie" und den "reinen Euphorien/Depressionen" darin, dass bei der "reinen Manie" und der "reinen Melancholie" die gesamte "psychische Struktur" betroffen ist, während bei den "reinen Euphorien" und den "reinen Depressionen" nur Teile der psychischen Struktur betroffen sind.

Leonhard's Klassifikation der "endogenen Psychosen" wurde 1957 veröffentlicht, also zu der Zeit, als die Neuropsychopharmakologie geboren wurde.

Karl Leonhard

1957

Einteilung der endogenen Psychosen

UNIPOLAR

Reine Manie

Reine Melancholie

Reine Euphorien

unproduktiv, hypochondrisch, schwärmerisch, konfabulatorisch, teilnahmsarm

Reine Depressionen

gehetzt, hypochondrisch, selbstquälerisch, argwöhnisch, teilnahmsarm

Systematische Schizophrenien

Paraphrenien (hypochondrisch, phonemisch, inkohärent, phantastisch, konfabulatorisch, expansiv)

Hebephrenien (läppisch, verschroben, flach, autistisch)

Katatonien (parakinetisch, mariniert, proskinetisch, negativistisch, sprechbereite, sprachträge)

BIPOLAR

Manisch-depressive Psychose

Zyklische Psychosen
erregte/gehemmte Verwirrungspsychose, Angst-/Glückspsychose,
hyperkinetische/akinetische Motilitätspsychose

Unsystematische Schizophrenien
Kataphasie, affektvolle Paraphrenie, periodische Katatonie

Das Vergessen der Sprache der Psychiatrie

Der Traum von Moreau de Tours' (1845) in der Mitte des 19. Jahrhunderts, Medikamente bei der Erforschung des Wahnsinns einzusetzen, wurde Mitte der 1950er Jahre mit der Einführung wirksamer pharmakologischer Medikamenten in der Psychiatrie, wie Chlorpromazin, Reserpin, Imipramin und Iproniazid; dem Nachweis des Vorhandenseins von Monoamin-Neurotransmittern im Gehirn, wie Noradrenalin und Serotonin; dem Erkennen der chemischen Signalübertragung am Ort der Synapse; und der Erfindung des Fluoreszenzspektrometers (Ban 1969; Bowman, Caulfield und Udenfriend 1955; Delay und Deniker 1952; Kline 1958; Kuhn 1957; Twarog und Page 1953; Vogt 1954), zu einem realistischen Ziel. Die Fähigkeit, Veränderungen der Konzentrationen von Monoamin-Neurotransmittern und deren Metaboliten im Gehirn zu messen, führte zur Entwicklung der Neuropharmakologie, einem Zweig der Pharmakologie, der sich mit dem Nachweis der Wirkungsweise von zentral wirkenden Medikamenten beschäftigt. Sie hat auch den Weg für die Entwicklung der Neuropsychopharmakologie geebnet, einer neuen Disziplin, die die Beziehung zwischen neuronalen und mentalen Ereignissen durch den Einsatz von zentral wirkenden Medikamenten untersucht (Ban und Ucha Udabe 2006). Ende 1955, dem Jahr, in dem die neue Technologie (Spektrofluorimetrie) verfügbar wurde, berichteten Pletscher, Shore und Brodie (1955) am National Heart Institute in den USA über eine Abnahme des Serotoninspiegels im Gehirn nach der Verabreichung von Reserpin, einer Substanz, die bei einigen Patienten Depressionen auslöste, wenn sie zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt wurde (Freis 1954; Mueller, Pryor, Gibbons und Orgain 1955). Und ein Jahr später berichteten zuerst Pletscher (1956) und dann Besendorf und Pletscher (1956) über einen Anstieg des Serotoninspiegels im Gehirn nach

der Verabreichung von Iproniazid, einem Monoaminoxidase-Hemmer, von dem berichtet wurde, dass er bei einigen Tuberkulosepatienten im Verlauf der Behandlung Euphorie auslöste (Flaherty 1952; Selikoff, Robitzek und Orenstein 1952).

Einer der ersten, der erkannte, dass die Neuropsychopharmakologie eine neue Perspektive für das Verständnis und die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen eröffnete, war Abraham Wikler (1957), ein amerikanischer Psychiater und Pharmakologe. In seiner 1957 veröffentlichten Monographie *The Relation of Psychiatry to Pharmacology* (Die Beziehung der Psychiatrie zur Pharmakologie) erwog er die Möglichkeit, dass die Untersuchung der Wirkungsweise von Psychopharmaka mit bekannten therapeutischen Effekten zum neurochemischen Unterbau psychischer Störungen führen könnte, was eine Voraussetzung für die Entwicklung rationaler Behandlungen darstellt.

In den 1960er Jahren folgte ein Paradigmenwechsel in der Psychiatrie von der Psychopathologie/Psychodynamik zur Psychopharmakologie, und in den 1970er Jahren, als man hoffte, mit Medikamenten direkt an das biologische Substrat der psychischen Pathologie heranzukommen, wandte sich das Interesse von der Psychopathologie und der psychiatrischen Nosologie der Erforschung der Biochemie psychiatrischer Erkrankungen zu.

Die Neuropsychopharmakologie wurde in den 1960er Jahren durch Arvid Carlsson's (1961) Bericht über selektive Veränderungen der Konzentrationen von Monoaminen im Gehirn durch Psychopharmaka beflügelt. Seine Befunde bildeten die Grundlage für eine Entwicklung, die zur Formulierung der Katecholamin-Hypothese der affektiven Störungen durch Joseph Schildkraut in Jahr 1965 und unabhängig davon durch Bunney und Davis (1965), sowie der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie durch Jacques van Rossum im Jahr 1967 führte.

Dennoch gab es schon in den Anfangsjahren Warnsignale, dass etwas nicht stimmte. Es war allen, die mit Patienten arbeiteten, von Anfang an klar, dass eine der wesentlichen Voraussetzungen der neuropsychopharmakologischen Forschung, nämlich eine klar identifizierte, auf die Behandlung ansprechende Population, nicht erfüllt war. Die Heterogenität im pharmakologischen Ansprechen auf die neuen Medikamente war innerhalb der Diagnosegruppen so groß, dass es acht Jahre (1952-60) dauerte, um die therapeutische Wirksamkeit von Chlorpromazin bei Schizophrenie nachzuweisen, und

sieben Jahre (von 1957 bis 1965), um die therapeutische Wirksamkeit von Imipramin bei Depression zu belegen (Casey, Lasky, Klett und Hollister 1960; Delay und Deniker 1952; Klerman und Cole 1965; Kuhn 1957).

Um die Schwierigkeiten zu überwinden, die durch die Heterogenität innerhalb der Diagnosegruppen für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit einer schnell wachsenden Anzahl neuer psychotroper Drogen entstanden, eine behördliche Anforderung für die Einführung eines Medikaments für den klinischen Einsatz in einigen Ländern bis Anfang der 1950er Jahre, wurde eine statistische Methodik, die randomisierte klinische Studie (RCT), eingeführt. Man hoffte, dass die in RCTs gesammelten Daten helfen würden, die Heterogenität innerhalb der Diagnosen zu eliminieren, indem man mit Hilfe von linearen Regressionsmodellen oder anderen statistischen Methoden die auf die Behandlung ansprechenden Populationen identifiziert. Dies sollte jedoch nicht der Fall sein (Roth und Barnes 1981). Um den Bedürfnissen von RCTs nach zuverlässigen diagnostischen Endpunkten gerecht zu werden, wurden konsensbasierte Diagnosen, wie das DSM-III, und zur Erfassung und Dokumentation von Veränderungen sensibilisierte Ratingskalen übernommen (American Psychiatric Association 1980; 1987, 1994; Guy 1976). Da konsensbasierte Diagnosen ihre Komponentendiagnosen verdecken und die Rating-Skalen sensibilisiert sind, indem sie nur die auf eine Behandlung ansprechenden Symptome und Zeichen beibehalten, hat ihre Verwendung die Möglichkeit ausgeschlossen, die "Psychopathologie" und Indizes, die für die "psychiatrische Nosologie" relevant sind, in den gesammelten Daten der zahlreichen klinischen Studien zu untersuchen, um relevante Informationen über die behandlungsempfindlichen Subpopulationen innerhalb der Diagnosegruppen zu finden (Ban 2006).

In den 60er und 70er Jahren bestand noch die Hoffnung, dass die pharmakologische Heterogenität innerhalb einer Diagnosegruppe durch den Ersatz der alten, auf der Psychopathologie basierenden Diagnosen durch Diagnosen, die aus neuen Bausteinen auf der Grundlage von biologischen Maßnahmen wie neuroendokrinen Tests, biochemischen Veränderungen, neurophysiologischen Indikatoren und/oder Hirnbildern aufgebaut sind, eliminiert werden würde (Buchsbaum und Haier 1978; Carroll 1985; Dreger 1968). Erst in den 1980er Jahren, nach der Einführung des DSM-III, wurde deutlich, dass dies nicht der Fall sein sollte.

Bis 1987, der Zeit der Postulierung einer "klinischen Voraussetzung", um Befunde der neuropsychopharmakologischen und biologischen Forschung in der Psychiatrie interpretierbar zu machen, wurden die Psychopathologie und die psychiatrische Nosologie zu vergessenen Sprachen der Psychiatrie³ (Ban 1987).

Vergessen wurde auch, dass Ende der 50er Jahre der norwegische Psychiatrieprofessor Christian Astrup (1959) und Mitte der 60er Jahre der britische Psychiatrieprofessor Frank Fish (1964) gezeigt hatten, dass die pharmakologische Heterogenität der Schizophrenie durch die Übernahme der Klassifikation der endogenen Psychosen von Karl Leonhard (1957, 1979) erheblich reduziert werden konnte.

Besonders überzeugend waren die Befunde von Fish. Bei der Neuklassifizierung von 474 schizophrenen Patienten unter Anwendung der diagnostischen Kriterien von Leonhard fand er ein mäßiges bis ausgeprägtes Ansprechen auf Neuroleptika bei immerhin 79% seiner 123 Patienten mit der Diagnose "nicht-systematische (unsystematische) Schizophrenie" und nur bei 23% seiner 351 Patienten mit der Diagnose "systematische Schizophrenie". Zusätzlich zu dem mehr als dreifachen Unterschied im Ansprechen auf Neuroleptika zwischen den beiden Gruppen zeigte Fish auch, dass von seinen 51 Patienten mit "affektgeladener Paraphrenie", einer Form der "nicht-systematischen (unsystematischen) Schizophrenie", die durch Wahnvorstellungen mit intensiver emotionaler Beteiligung (wahnhafte Dynamik) gekennzeichnet ist, mehr als 4 von 5 Patienten (43/51 oder 84.4%) ein mäßiges bis ausgeprägtes Ansprechen auf die Behandlung zeigte, während sich bei seinen 100 Patienten mit "systematischer Hebephrenie" bei weniger als 1 von 4 (23/100 oder 23%) ein ähnliches Ansprechen zeigte.

Frank Fish (1964)

Schizophrenie

(474 Patienten)

Mässiges bis ausgeprägtes Ansprechen auf Phenothiazin-Neuroleptika

³ Wichtige europäische Entwicklungen in der Psychopathologie und der psychiatrischen Nosologie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden erst viele Jahre nach der Einführung von Psychopharmaka übersetzt. Karl Jaspers' *Allgemeine Psychopathologie* aus dem Jahr 1913 wurde erst 1962 ins Englische übersetzt, und Karl Leonhard's *Klassifikation der endogenen Psychosen* aus dem Jahr 1957 wurde erst 1979 übersetzt. Die psychometrische Methodik, die die Psychopharmakologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts dominierte, wurde ohne den möglichen Nutzen aus diesen Beiträgen entwickelt.

UNSYSTEMATISCHE SCHIZOPHRENIEN
79% (von 123 Patienten)

Affektgeladene Paraphrenien
84,4 % (von 51 Patienten)
Mehr als 4 von 5

SYSTEMATISCHE SCHIZOPHRENIEN
23 % (von 351 Patienten)

Systematische Hebephrenien
23 % (von 100 Patienten)
Weniger als 1 von 4

Die Sprache der Psychiatrie wiederentdecken

Wiederbelebung der Nosologie

Diagnostische Kriterien für die Forschung

Trotz des Berichts von Fish (1964) war die Klassifikation von Leonhard (1957) fast 20 Jahre lang in einem Schlafzustand. Dann wurde 1982 am Tennessee Neuropsychiatric Institute (TNI) der Vanderbilt University (Nashville) ein Leitfaden zu Leonhard's Klassifikation chronischer Schizophrenien (GUIDE) eingeführt; und zwei Jahre später, 1984, veröffentlichte ein ungarisches Team unter der Leitung von Bertalan Pethö diagnostische Kriterien für die Forschung mit dem Titel *KDK Budapest zur Diagnose funktionaler Psychosen* (in ungarischer Sprache), die in erster Linie auf Leonhard's Arbeit beruhten (Ban 1982; Pethö, Ban, Kelemen, et al. 1984).

Mitte der 1980er Jahre wurde das *KDK Budapest* mit einigen Modifikationen aus dem Ungarischen ins Englische übersetzt und am TNI mit dem Titel *DCR Budapest-Nashville in the Diagnosis and Classification of Functional Psychoses* übernommen. Das DCR wurde 1988 von Pethö und Ban in Zusammenarbeit mit András Kelemen, Gabor Ungvari, István Karczag, István Bittér und Judith Tolna aus Budapest sowie Marek Jarema (aus Polen), François Ferrero (aus der Schweiz), Eugenio Aguglia (aus Italien), Giovanni

Luca Zurria (aus Italien) und Olaf Fjetland (aus den Vereinigten Staaten) veröffentlicht, die zu dieser Zeit mit Thomas Ban an der Vanderbilt in Nashville zusammenarbeiteten.⁴

Weder das *KDK Budapest* noch das *DCR Budapest-Nashville* beschränken sich auf Leonhard's (1957) diagnostische Konzepte der "endogenen Psychosen". Beide umfassen auch Wimmer's (1916) diagnostisches Konzept der "psychogenen (reaktiven) Psychosen" und das deutsche diagnostische Konzept der "wahnhaften Entwicklung", das von Robert Gaupp (1914) und Ernst Kretschmer (1927) an der Universität Tübingen formuliert wurde (Faergeman 1945; Perris 1973; Retterstol 1978, Strömgren 1974).

Das Herzstück des DCR ist ein diagnostischer Entscheidungsbaum, der aus 524 Variablen besteht, die in 179 diagnostische Entscheidungscluster organisiert sind, die 21 vorläufige, 33 provisorische, 45 Arbeits- und 55 endgültige Diagnosen ergeben. Die Variablen des DCR sind fast ausschließlich psychopathologische Symptome, da sich im Laufe der KDK-Entwicklung herausstellte, dass das Hinzufügen von Variablen der sozialen Anpassung die prädiktive Validität der Diagnosen senkte (Pethö 1984; Pethö, Tolna und Tusnády 1979; Strauss und Carpenter 1974).

Die Ergebnisse mit dem GUIDE zeigten, dass sich das signifikant unterschiedliche Ansprechen auf Neuroleptika in den beiden Klassen von Schizophrenien nicht nur auf die therapeutischen Effekte beschränkt, sondern sich auch auf die unerwünschten Wirkungen erstreckt. Analysen von Daten einer internationalen Studie mit 768 chronisch schizophrenen Patienten zeigten, dass Spätdyskinesien (TD) bei Patienten mit der Diagnose "systematische Schizophrenie" mehr als dreimal so häufig auftraten (13,3 %) wie bei Patienten mit der Diagnose "nicht-systematische (unsystematische) Schizophrenie" (4,3 %) (Guy, Ban und Wilson 1985). Da in Fish's Studie ein mäßiges bis ausgeprägtes Ansprechen auf Neuroleptika bei den "nicht-systematischen Schizophrenien" mehr als dreimal so häufig war (79%) als bei den "systematischen Schizophrenien" (23%), deutet die inverse Beziehung zwischen therapeutischen Effekten und TD (d.h. weniger TD, wenn das Medikament wirkt und mehr TD, wenn es nicht wirkt) darauf hin, dass der funktionelle Zustand der an der Wirkungsweise der Neuroleptika beteiligten Strukturen bei den

⁴ Von den 10 Mitgliedern des Teams sollten 4 Professoren und Leiter von Universitätsabteilungen für Psychiatrie werden: Eugenio Aguglia in Triest (Italien), Istvan Bitter in Budapest (Ungarn), François Ferrero in Genf (Schweiz) und Marek Jarema in Warschau (Polen).

"systematischen Schizophrenien" anders ist als bei den "nicht-systematischen Schizophrenien".

Guy, Ban und Wilson (1985)

Internationale Umfrage

768 Patienten mit chronischer Schizophrenie

SPÄTDYSKINESIE

Beobachtet bei

UNSYSTEMATISCHE SCHIZOPHRENIEN

4.3%

(Fisch: 79 % Behandlungserfolg)

SYSTEMATISCHE SCHIZOPHRENIEN

13.3%

(Fisch: 23 % Behandlungserfolg)

Auch der Funktionszustand der an der Wirkungsweise von Lithium beteiligten Strukturen ist bei den "systematischen Schizophrenien" anders als bei den "nicht-systematischen Schizophrenien". In einer Untersuchung an 24 schizophrenen Patienten, deren neuroleptische Medikation mit Lithium ergänzt wurde, um die therapeutische Wirkung zu potenzieren, wurde festgestellt, dass 9 von 10 Patienten aus der Population mit "nicht-systematischer Schizophrenie" positiv auf die Lithiumergänzung reagierten, während 9 von 14 der Patienten mit der Diagnose "systematische Schizophrenie" ungünstig reagierten. Es wurde auch festgestellt, dass 5 der 14 Patienten mit der Diagnose "systematische Schizophrenie" Neurotoxizität auf die Lithium-Supplementierung entwickelten, während in der Population mit "nicht-systematischer Schizophrenie" überhaupt keine Neurotoxizität auftrat (Prakash, Kelwala und Ban 1982).

ZUSAMMENGESetzte DIAGNOSTISCHE EVALUATION

Während das DCR noch in der Entwicklung war, wurde das 1980 eingeführte DSM-III der American Psychiatric Association (1980) zu einem beispiellosen Erfolg. Durch die Verbindung der beiden großen Traditionen der Medizin, der Tradition von Galen (131-201 n. Chr.), die sich auf die Krankheit konzentriert (Achsen I und III), und der Tradition von Hippokrates (460-370 v. Chr.), die sich auf den Patienten konzentriert

(Achsen IV und V), wurde das DSM-III mit seinen multiaxialen Diagnosen von praktizierenden Psychiatern mit offenen Armen aufgenommen (Ban 2000). Dennoch war die Annahme des DSM-III für die neuropsychopharmakologische Forschung kontraproduktiv. Der Fortschritt in der Neuropsychopharmakologie ist, wie bereits angedeutet, von pharmakologisch homogenen Populationen abhängig, und das DSM-III vergegenständlichte pharmakologisch heterogene diagnostische Konzepte, die für Psychopathologen nur "Ideen" und keine in Stein gemeißelten Realitäten waren. Es blockierte auch die nosologische Forschung in der Psychiatrie, die "geleitet von der Idee der Krankheitsentität" besonders diejenigen Elemente des klinischen Bildes bevorzugte, um "für diagnostische Zwecke wichtige Krankheitsentitäten zu isolieren", die am besten zu den Bedürfnissen einer bestimmten Forschung passten (Jaspers 1913).

Um eine Methodik zur Aufdeckung von diagnostischen Konzepten bereitzustellen, die den Bedürfnissen der neuropsychopharmakologischen Forschung besser entsprechen könnten als konsensbasierte Diagnosen, wurde in den späten 1980er und frühen 1990er Jahren das *Composite Diagnostic Evaluation* (CODE) System entwickelt (Ban 1989).

Das CODE-System ist eine Reihe von Instrumenten, die einem Patienten gleichzeitig eine Diagnose aus mehreren Diagnosesystemen zuordnen können. Jedes Instrument (CODE) kann durch die Verwendung einer integrierten Kriterienliste und einer standardisierten Datenerfassung eine polydiagnostische Bewertung in einer bestimmten Kategorie psychischer Erkrankungen ermöglichen; und jedes Instrument besteht aus einem Satz von Symptomen ("Codes"), die Diagnosen in allen seinen diagnostischen Komponentensystemen ergeben, einem halbstrukturierten Interview, das für die Erhebung aller im System angetroffenen Symptome ("Codes") geeignet ist, und diagnostischen Entscheidungsbäumen, die Symptome in verschiedene psychiatrische Störungen einordnen (Ban 1991).

Der Prototyp des CODE-Systems ist CODE-DD, der CODE für depressive Störungen, der eine depressive Diagnose in 25 verschiedenen Klassifikationen (von Kraepelin bis zum DSM-III-R) depressiver Störungen auf der Basis des "Vorhandenseins" oder "Nichtvorhandenseins" von 90 Symptomen ("Codes") stellt, die in 30 bis 40 Minuten mit Hilfe eines halbstrukturierten Interviews ermittelt werden, das mit oder ohne

Computerauswertung durchgeführt werden kann (Ban, Fjetland, Kutcher und Morey 1993).

CODE-DD ist ein zuverlässiges und gültiges Instrument. In der ersten Reliabilitätsstudie gab es eine 87,8%ige Inter-Rater-Übereinstimmung über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der 90 Symptome; in der zweiten Studie stieg die Inter-Rater-Übereinstimmung auf 100%; und in zwei Validierungsstudien betrug die Übereinstimmung zwischen der klinischen DSM-III-R-Diagnose "Major Depression" (ICD-10: „Depressive Episode“) und der CODE-DD-Diagnose "Major Depression" 99,6% bzw. 97,2% (Ban, Fjetland, Kutcher und Morey 1993; Morey 1991).

CODE-DD wurde vom englischen Original in mehrere Sprachen übersetzt und übernommen, darunter ins Estnische von Mehilane (1992), ins Französische von Ferrero, Crocq und Dreyfus (1992), ins Italienische von Aguglia und Forti (1989), ins Polnische von Pużyński, Jarema und Wdowiak (1989) und ins Portugiesische von Nardi und Versiani (1990). Die frühe Entwicklung des Instruments war mit klinischen Studien mit Reboxetin verbunden. Es wurde in einer Reihe von klinischen Studien eingesetzt, die zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Blocker, bei einer "Depressiven Episode" führten (Ban, Gaszner, Aguglia et al. 1998).

Die Befunde mit CODE-DD korrespondieren mit der allgemein vertretenen Ansicht, dass die DSM-III-R-Diagnose der „Major Depression“ eine (zu) weit gefasste diagnostische Kategorie ist. Wäre die depressive Erkrankung durch eine grundlos gedrückte Stimmung, depressive Bewertungen und fehlende reaktive Stimmungsänderungen charakterisiert, wie in der neuesten Version von CODE-DD, hätten von den 322 Patienten mit der klinischen *Diagnose Major Depression*, die in die zweite Validierungsstudie von CODE-DD eingeschlossen wurden, nur 119 Patienten, d.h. 37%, für eine solch eine Depression qualifiziert. Die Befunde mit CODE-DD stehen auch im Einklang mit der Meinung, dass die Depression aus mehr als einer Krankheitsform besteht; von den 322 Patienten erfüllten nur 95 Patienten, d.h. 29,5%, eindeutige Kriterien der depressiven Zustände nach Kraepelin (1896, 1913), die durch motorische Verlangsamung, Denkverzögerung und Konzentrationsschwierigkeiten gekennzeichnet sind, und noch weniger, 45 Patienten, d.h. 14%, erfüllten Kriterien der vitalen Depression nach Schneider

(1920). Die Überschneidung zwischen den beiden Formen der depressiven Erkrankung war vernachlässigbar (Ban, 2001, 2007).

Doch so breit die DSM-III-R-Diagnose der "Major Depression" auch ist, sie schliesst diagnostische Konzepte mit möglicher Behandlungsrelevanz ein. So wird z. B. die Diagnose der "vitalen Depression" von Schneider (1920) mit den Kardinalsymptomen Körperlichkeit („Gesamtausdehnungscharakter des Leibes“), einer Störung des vitalen Gleichgewichts und dem Gefühl des Vitalitätsverlustes, die für Roland Kuhn (1957) den Schlüssel zum Erkennen der antidepressiven Wirkung von Imipramin lieferte, so weit verdeckt, dass man selbst dann, wenn der Patient so schwer erkrankt ist, dass er alle möglichen Symptome und Zeichen für die Diagnose "Major Depression" im DSM-IV aufweist, immer noch nicht wüsste, ob der Patient für eine vitale Depression in Frage kommt (American Psychiatric Association 1994). Das Gleiche gilt für die depressiven Zustände Kraepelin's (1913).

BEFUNDE MIT CODE-DD

Anzahl (und Prozentsatz) der 322, bzw. 233 Patienten mit einer *DSM-III-R-Diagnose einer „Major Depression“*, die Kriterien einer depressiven Erkrankung in einer ausgewählten Anzahl von Klassifikationen, die in CODE-DD enthalten sind, erfüllen.

ZUSAMMENGESetzte DIAGNOSTISCHE KLASSIFIKATION

(Ban 1989)

322 Patienten

grundlos depressive Stimmung, depressive Bewertungen & fehlende reaktive Stimmungsänderungen

119 (37%)

KURT SCHNEIDER'S VITALE DEPRESSION

(Schneider 1920)

233 Patienten

Körperlichkeit, Störung des vitalen Gleichgewichts und Gefühl des Verlusts der Vitalität

45 (14%)

EMIL KRAEPELIN'S DEPRESSIVE ZUSTÄNDE

(Kraepelin 1913)

233 Patienten

depressive Stimmung, motorische Retardierung, Denkverzögerung

95 (28.5%)

WIEDERBELEBUNG DER PSYCHOPATHOLOGIE

Im letzten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts hat die Molekulargenetik die psychiatrische Szene betreten und zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurden Gene identifiziert, die die primären Ziele von Psychopharmaka im Gehirn kodieren, wie z. B. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, nukleare Hormonrezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme usw. Es wurde auch erkannt, dass jede empirisch abgeleitete, auf ein Psychopharmakon ansprechende Population als Referenzpunkt für testbare genetische Hypothesen über psychische Erkrankungen dienen könnte, wenn man einen Ansatz mit Kandidatengenen anwendet. Obwohl die Patienten immer noch mit konsensbasierten Diagnosen diagnostiziert wurden, begann die Erforschung der molekulargenetischen Grundlage der Biochemie der verschiedenen diagnostischen Populationen (Lerer 2002).

Um den neuen Anforderungen gerecht zu werden, wurde 2002 eine neue Methodik zur Identifizierung von klinischen Populationen für die Forschung vorgeschlagen: das "nosologische Homotyping" mit pharmakologischer Validierung (Ban 2002).

NOSOLOGISCHE HOMOTYPISIERUNG

Die nosologische Homotypisierung basiert auf der "strukturellen Psychopathologie", einem von Gyula Nyirö (1958), Professor der Psychiatrie an der Medizinischen Universität Budapest (heute Semmelweis Universität) in den 1950er Jahren geprägten Begriff für einen Zweig der Psychopathologie, in dem die "mentale Struktur" von Wernicke (1900, 1906) mit der Psychopathologie des 20. Jahrhunderts (Jaspers 1913, 1962) kombiniert wird.

In der strukturellen Psychopathologie werden die drei Komponenten (Phasen) der Wernicke'schen "mental Struktur" (psychosensorisch, intrapsychisch und psychomotorisch) um drei "psychische Strukturen" erweitert, der "afferent-kognitiven", der "zentral-affektiven" und der "efferent-adaptiven", wobei jede hierarchische Struktur aus verschiedenen Ebenen besteht, wobei jede Ebene mit jeder anderen innerhalb und

zwischen den Strukturen funktionell verbunden ist. Bei der Definition der funktionellen Aktivität der verschiedenen Ebenen in jeder Struktur bei der Verarbeitung von Signalen im Gehirn verwendete Nyirö (1962) ein ontogenetisches Modell und schlug vor, dass die fünf Ebenen der afferent-kognitiven Struktur dem folgenden entsprechen: (1) diffuse Empfindung, (2) differenzierte Wahrnehmung, (3) Bildbildung, (4) konkrete Vorstellung und (5) abstrakte Vorstellung; die vier Ebenen der zentral-relationalen Struktur entsprechen: (1) undifferenziert primitiven ("alten") Signalen, (2) sensorischen und vitalen Emotionen, (3) intellektuellen Emotionen und (4) ethischen, moralischen und sozialen Emotionen. Die sechs Ebenen der efferent-adaptiven Struktur entsprechen (1) autonomen ("vegetativen") Bewegungen und einfachen (elementaren) Reflexen, (2) unkoordinierten Bewegungen, (3) emotionalen und instinktiven Stereotypen, (4) Echophänomenen, (5) freiwilligen zielgerichteten koordinierten Bewegungen und (6) Automatismen.

Gyula Nyirö (1958, 1962)

Strukturelle Psychopathologie

STRUKTUREN

Ontogenetisches Modell

6. afferent-kognitiv	zentral-affektiv	efferent-adaptiv
5. abstraktes Denken	ethische, soziale Emotionen	freiwillige Bewegungen
4. konkrete Vorstellung	intellektuelle Emotionen	Echo-Phänomene
3. Imagebildung	lebenswichtige Emotion	emotionale Stereotypen
2. differenzierte Wahrnehmung	sensorische Emotionen	unkoordinierte Bewegungen
1. diffuse Empfindung	undifferenziertes Signal	einfache Reflexe

Innerhalb des Bezugsrahmens der strukturellen Psychopathologie entstehen psychopathologische Symptome aus Anomalien in der Verarbeitung von Signalen innerhalb und zwischen verschiedenen Ebenen dieser Strukturen. Die Art der Anomalie korrespondiert mit dem Ort der Anomalie in der Verarbeitung, z.B. kann eine Anomalie der Verarbeitung einer "konkreten Vorstellung" zu einer "abstrakten Vorstellung" zu einer

"Konkretisierung"; oder die Verarbeitung einer "abstrakten Vorstellung" zu "ethisch, sozialen Emotionen" zu einem "eingeschränktem Affekt" führen.

Nosologische Homotypen sind in den "elementaren Einheiten" (psychopathologische Symptome) identisch, d.h. in der Verarbeitung von Signalen in neuronalen Schaltkreisen, aber um sich für einen "nosologischen Homotyp" zu qualifizieren, reicht eine Abnormalität in der Verarbeitung von Signalen nicht aus.

Die nosologische Homotypisierung basiert auf der Annahme, dass, auch wenn die Symptome ihrer Krankheit entsprechen, wie bereits von Galen im 2. Jahrhundert festgestellt, es die Krankheit ist, die ihre Symptome definiert. Um sich für einen "nosologischen Homotyp" zu qualifizieren, muss daher ein "psychopathologiebasierter Homotyp" der gleichen Position in der "nosologischen Matrix" zugeordnet werden, die unter Berücksichtigung der drei klassifizierenden Prinzipien der psychiatrischen Nosologie konstruiert wurde, d.h., Cullen's (1772) "Totalität" (d.h. "universell" oder "partiell"), Kraepelin's (1896) "Zeitlichkeit" (d.h. "kontinuierlich" oder "episodisch") und Leonhard's (1957) "Polarität" (d.h. "bipolar" oder "unipolar") (Ban, 2000, 2002).

Jeder pharmakologisch gültige eindeutige "nosologische Homotyp" stellt ein potenzielles diagnostisches Konzept für eine psychische Störung dar, bei der die psychopathologischen Symptome eindeutige Anomalien in der Verarbeitung von Signalen zwischen Ebenen innerhalb und über drei "psychische Strukturen" hinweg darstellen, wobei die formalen Merkmale des "Beginns" (plötzlich oder schleichend), des "Verlaufs" (episodisch oder kontinuierlich) und des "Endzustands" (Genesung oder Defekt) des psychischen Syndroms den pathologischen Prozess in seiner "dynamischen Gesamtheit" widerspiegeln. Die "dynamische Gesamtheit" des pathologischen Prozesses bietet als Ganzes eine Struktur, die durch die Krankheit bestimmt wird (Ban 1987, 1992, 2002, 2007; Pethö 1990).

Pharmakologisch validierte "nosologische Homotypen" sind in Bezug auf die Psychopathologie und die psychiatrische Nosologie homogenere Populationen als Populationen, die mit anderen Methoden identifiziert werden. Da eine auf die Behandlung ansprechende Population eine Voraussetzung für die neuropsychopharmakologische Forschung und für den differenzierten Einsatz von Psychopharmaka ist, sind "nosologische Homotypen" heute die beste Voraussetzung für die neuropsychopharmakologische und

molekulargenetische Forschung, sowie für die Forschung zur Pharmakotherapie psychiatrischer Störungen.

In Anbetracht der Tatsache, dass bei "nosologischen Homotypen" psychopathologische Symptome als Anomalien in der Verarbeitung von Signalen in neuronalen Schaltkreisen des menschlichen Gehirns, das von CRs dominiert wird, wahrgenommen werden, könnten "nosologische Homotypen" das fehlende Bindeglied für die Verwendung von Anomalien von CR-Parametern zur Überbrückung der "Psychopathologie" mit der "Pathophysiologie" im zentralen Nervensystem (ZNS) darstellen.

DER KONDITIONIERTE REFLEX –NEU BETRACHTET

Es war auch Nyirö, der als erster die strukturelle Psychopathologie im Rahmen des Bezugsrahmens der Konditionierung konzeptualisierte. In seinem 1957 veröffentlichten Aufsatz "Der strukturelle Aspekt mentaler Prozesse auf der Grundlage von Reflexmechanismen" schlug er vor, dass bei der Bildung mentaler Strukturen die "differentielle Hemmung" und bei der Regulierung von Verbindungen zwischen mentalen Strukturen die "retardierte Hemmung" eine herausragende Rolle spielt. Sowohl die "differentielle Inhibition" als auch die "retardierte Inhibition" sind Erscheinungsformen der "internen Inhibition" in Pavlov's "Gehirnmodell".

Im Einklang mit Nyirö's Konzeptualisierung standen Astrup's (1962) Befunde aus den frühen 60er Jahren, die auf Abnormalitäten der "internen Hemmung", gemessen durch die CR-Differenzierung und CR-Verzögerung, bei chronischer Schizophrenie hinwiesen.

Einen großen Anstoß zur Untersuchung von CR-Variablen in der klinischen Forschung in der Psychiatrie gaben Erkenntnisse aus elektrophysiologischen Studien in den späten 50er Jahren, die darauf hinwiesen, dass an der Bildung von CRs Hirnstamm- und retikuläre Mittelhirnkerne sowie intra-laminäre Kerne des Thalamus beteiligt sind (Ban 1964; Gastaut 1958).

Um CR-Variablen der Forschung zugänglich zu machen, wurde in den frühen 60er Jahren in der Abteilung für Psychiatrie an der McGill Universität (Montreal) ein "konditionierendes Testverfahren" entwickelt, bei dem zunächst nur die Lidschluss-

Technik eingesetzt wurde (Ban und Levy 1964). Die acht CR-Parameter, die bei der Anwendung des Verfahrens untersucht wurden, waren: (1) die Extinktion des Orientierungsreflexes (OR-Extinktion), (2) CR-Akquisition, (3) CR-Extinktion, (4) CR-Generalisierung, (5) CR-Differenzierung, (6) CR-Verzögerung, (7) sekundäre CR-Bildung und (8) CR-Umkehrung. Das Verfahren wurde bei der Untersuchung von CR-Funktionen bei Schizophrenie und Depression sowie bei klinischen Untersuchungen mit Psychopharmaka eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in mehreren Berichten veröffentlicht, einschließlich einer Monographie, *Experimental Approaches to Psychiatric Diagnoses* (Ban und Kerenyi 1964; Ban und Lehmann 1971; Ban, Lehmann und Green 1969, 1970; Choi, Ban, Lehmann und Adamo 1966; Hattangadi, Lidsky und Ban 1966; Hattangadi, Lidsky, Lee und Ban 1968).

In den späten 1960er Jahren wurde das Konditionierungstestverfahren an der McGill Universität (Montreal) durch eine Konditionierungstestbatterie mit dem Einsatz von sieben Konditionierungstechniken zur Untersuchung psychopathologischer Mechanismen und psychopharmakologischer Effekte ersetzt (Ban, Lehmann und Saxena 1970). Die Testbatterie umfasste: (1) den galvanischen Hautreflex (GSR), (2) die Speichelsekretion, (3) den Lidschluss, (4) den defensiven Fingerentzug, (5) den Test für die Aktivität des zweiten Signalsystems von Ivanov-Smolensky (1954), (6) eine Modifikation des Wortassoziationstests von Astrup (1962) und (7) eine Modifikation des aktiven Vermeidungsverfahrens von Lehmann (1968). Doch bis 1970, dem Zeitpunkt, an dem die "Batterie" voll einsatzfähig war, wurde die Verhaltenspharmakologie durch die Neuropharmakologie ersetzt und das Interesse an der klinischen Forschung mit der Methode der Verhaltenskonditionierung ging verloren.

Während die klinische Forschung im Bereich der Konditionierung aufgegeben wurde, ging die Grundlagenforschung im Bereich der Konditionierung weiter und zu Beginn des 21. Jahrhunderts erkannte Joseph Knoll (2005), ein ungarischer Professor der Pharmakologie, dass die menschliche Großhirnrinde mit ihren 10 Milliarden (10^{10}) Neuronen und ihren 10^{15} Verbindungen die Kapazität hat, die stetig wachsende Anzahl neuer CR-Verbindungen im Laufe des Lebens aufzunehmen (Edelman 1992). Der Nobelpreisträger Eric Kandel (2007, 2009) fand heraus, dass die Architektur des Verhaltens, die neuronalen Schaltkreise des Gehirns, zwar konstant bleiben, d.h. immer die

gleichen Zellen mit den gleichen Zellen verbunden sind, aber die Stärke der synaptischen Verbindungen mit dem "Lernen" zunimmt und mit der "Gewöhnung" schwächer wird. Kandel hatte mit seinen Mitarbeitern auch die neuronalen Schaltungen der klassischen Konditionierung (Entzugsreflex) bei (der Schnecke) *Aplysia Californica* gezeigt (Carew, Walters und Kandel 1981).

Das Lernen und die Konditionierung hielten Einzug in die molekulargenetische Forschung, als Holger Hyden (1970) in den 1960er Jahren erkannte, dass nur ein Teil des Genoms, etwa 5 bis 10 %, bei der Geburt aktiv ist und der Rest der Genbereiche durch externe Faktoren aktiviert wird. Hyden, ebenfalls Nobelpreisträger, hatte auch gezeigt, dass äußere Faktoren, z.B. sensorische Reize, zu einer erhöhten Synthese von Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) führen, eine Voraussetzung für die "Aktivierung bisher stummer Hirnareale", wenn es um das Lernen (Konditionierung) geht. Darüber hinaus wurde bereits in den 80er Jahren die Möglichkeit erwogen, dass die CR-Bildung, also die Erschließung neuer, bisher nicht funktionierender Pfade im Gehirn, zwar unter genetischer Kontrolle steht, die Aktivierung dieser Pfade aber von äußeren Faktoren abhängig ist (Ban und Guy 1985). Trotz aller Fortschritte bei der Entdeckung der Biologie des Lernens ist die quälende Frage nach der Beziehung zwischen mentaler Pathologie und CR-Funktionen bis heute unbeantwortet geblieben.

VON DER PSYCHIATRIE ZUR NEURONOLOGIE

Während der letzten 200 Jahre hat sich die Sprache der Psychiatrie ständig verändert und spiegelt die Veränderungen in der Konzeptualisierung des Wahnsinns wider.

Der von Griesinger 1843 eingeführte Begriff "psychischer Reflex" wurde in den ersten Jahren des 20. Jahrhunderts durch den Begriff "konditionierter Reflex" von Pawlow (1906) ersetzt; der von Cullen 1777 eingeführte Begriff "Neurose" wurde mit der Veröffentlichung des DSM-III im Jahr 1980 verworfen; die Verwendung des Begriffs "Psychose", der 1845 von Feuchtersleben eingeführt wurde, wurde von Kurt Schneider (1950) in der Mitte des 20. Jahrhunderts eingeschränkt, indem er seine Verwendung auf "psychiatrische Krankheiten" beschränkte, die sich von Persönlichkeitsanomalien unterscheiden; und der 1908 von Reil geprägte Begriff "Psychiatrie" mit seiner impliziten

Trennung des Geistes ("Psyche") vom "Körper" wurde mit der Geburt der Neuropsychopharmakologie in den 1950er Jahren anachronistisch.

Wenn man bedenkt, dass in unserem heutigen Bezugsrahmen "psychische Aktivität" auf der Verarbeitung von Signalen in neuronalen Schaltkreisen im Gehirn beruht, wobei einige der neuronalen Durchgänge bereits durch die histochemische Fluoreszenzmethode von Falck-Hillarp kartiert wurden, würde ein Begriff wie "Neuronologie" eher dem zeitgenössischen Konzept des "Wahnsinns" entsprechen, als der Begriff "Psychiatrie" (Dahlström und Fuxe 1964; Falck, Hillarp, Thieme und Torp 1962; Fuxe und Dahlström 1964).

Während die Suche nach einer Sprache, die helfen würde, den Wahnsinn in die Biologie zu übersetzen, weitergeht und sich die Konzeptualisierung des Wahnsinns immer wieder ändert, ist Porter's (2002) Behauptung in den ersten Jahren des 21. Jahrhunderts, dass "der Wahnsinn so alt sein mag wie die Menschheit", bis heute genauso wahr geblieben wie Charcot's (1877) Behauptung, dass "Krankheit von alters her da ist und sich nichts an ihr ändert; wir sind es, die sich ändern, wenn wir lernen zu erkennen, was früher nicht wahrnehmbar war", vor etwa 150 Jahren.

Referenzen:

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.

Astrup C. The effects of ataraxic drugs on schizophrenia subgroups related to experimental findings. *Acta psychiatr Scand* 1959;34(Suppl.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. 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; 1989a.

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; 1989b.

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; 1989c.

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-Universidade 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 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*. Würzburg: International Wernicke-Kleist-Leonhard Society; 2000a.

Ban TA. Nosology in the teaching of psychiatry. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2000b;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(Suppl.1):129-39.

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

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, Lehmann 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;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.

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 Scan* 1964;62(Suppl.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(10):348-54

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. 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.

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 Grouppierung der psychische Krankheiten und die Enteilung der Seelenstoerungen. 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.

Kleist K. Autochtonous Degenerationpsychoosen. 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 zykoide, paranoid und epileptoide psychoosen und über die Frage der Degenerationspsychoosen. 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(Suppl.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 Univerity 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 Francaise. 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: Akademiai Kiado; 1958, pp. 265-77.

Nyirö 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.

Pethö 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 kriteriumok functionális pszichosisok 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 emotionalen 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.

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.

December 9, 2021