

**Thomas A. Ban: Neuropsicofarmacologia e il linguaggio
dimenticato della psichiatria**

Follia: Dalla psichiatria alla neuronologia attraverso la
neuropsicofarmacologia

Tradotto dall'originale inglese in italiano da Leonardo Tondo

Contenuto

Dalla nevrosi alla psicosi

Introduzione al riflesso condizionato

Sviluppo del linguaggio della psichiatria

 Introduzione alla psicopatologia

 Introduzione alla nosologia

Dimenticare il linguaggio della psichiatria

Riscoprire il linguaggio della psichiatria

 La rinascita della nosologia

 Criteri diagnostici della ricerca

 Sistema composito di valutazione diagnostica

 La rinascita della psicopatologia

 Omotipizzazione nosologica

Il riflesso condizionato rivisitato

Dalla psichiatria alla neuronologia

Riferimenti

Dalla nevrosi alla psicosi

La follia può essere vecchia quanto l'umanità (Porter 2002). Tuttavia, lo sviluppo che ha portato alla nascita della psichiatria, la disciplina che si occupa della "follia", è iniziato solo alla fine del XVIII secolo con: (1) l'introduzione da parte di William Cullen (1772) del termine "nevrosi", nel suo *First Lines of the Practice of Physic*, per una classe di malattie che credeva fossero malattie dei "nervi" e (2) la sua classificazione delle "vesanie" che includevano le varie forme di follia, come uno dei quattro "ordini" delle "nevrosi" ¹(Littre 1877).

Cullen era un influente professore di medicina e fisica all'Università di Edimburgo, in Scozia, e la sua classificazione attirò attenzione nell'Europa continentale e negli Stati Uniti. La sua classificazione della "follia" come malattia dei "nervi" non poteva essere respinta dai "mentalisti" (indicati da alcuni come "romantici tedeschi"), un potente gruppo di medici dell'epoca che credeva che la "follia" fosse un'afflizione della "mente" (Pichot 1983; Shorter 2005).

Per spostare l'enfasi dai nervi (cervello) alla mente (psiche) nella comprensione della "follia", il termine "Psychiaterie" fu introdotto nel 1808 da Johann Christian Reil, professore di medicina a Halle, Germania e fu adottato e modificato in "Psychiatrie" da Johann Christian Heinroth, professore di medicina a Lipsia, Germania.

Fu attraverso l'influente *Textbook on the Disturbances of Psychic Life* di Heinroth, pubblicato nel 1818, che il termine "psichiatria" si diffuse nel mondo (Pichot 1983).

I "mentalisti" hanno profondamente influenzato il linguaggio e il pensiero della "psichiatria" con un effetto duraturo.

Nel 1845 Ernst Feuchtersleben, il decano di medicina dell'Università di Vienna, Austria, non un mentalista, aveva adottato il termine "mentalista" di "psicosi" nel suo *Textbook of Medical Psychology* per i pazienti con "follia" che si qualificavano per le

¹ Nel suo *First Lines of the Practice of Physic*, Cullen caratterizzò la "classe" delle "nevrosi" da "lesioni di senso e di movimento senza una piressia idiopatica o qualsiasi afflizione locale", e divise le "nevrosi" in quattro "ordini" di malattie: "comata" ("diminuzione dei movimenti volontari con sonno o privazione dei sensi"), "adinamiae" (diminuzione dei movimenti involontari sia vitali che naturali), "spasmi" ("movimenti irregolari dei muscoli o delle fibre muscolari") e "vesaniae" (disturbi del giudizio senza piressia o coma) (Menninger, Mayman e Pruyser 1968).

"vesanie" nella classificazione di Cullen. La sua separazione dei pazienti con "follia", cioè i pazienti con "psicosi" dagli altri pazienti con "nevrosi", segna la separazione della "psichiatria" dalla "neurologia". "Nel quadro di riferimento di Feuchtersleben: "Ogni disturbo mentale implica una malattia del sistema nervoso, ma non tutti i difetti del sistema nervoso è accompagnato da un disturbo mentale" (Pichot 1983).

Introduzione di termini che hanno posto le basi per lo sviluppo della psichiatria

William Cullen
Edimburgo (Scozia)
Neurosis
1777

Johann Christian Reil
Halle
Psychaterie
1808

Johann Christian Heinroth
Lipsia
Psichiatria
1818

Ernst Feuchtersleben
Vienna (Austria)
Psicosi
1845

Introduzione al riflesso condizionato

Nello stesso anno, il 1845, in cui apparve il libro di testo di Feuchtersleben, Wilhelm Griesinger pubblicò il suo trattato, *La patologia e la terapia delle malattie psichiche*. Per Griesinger, la psichiatria faceva parte delle scienze naturali, l'attività mentale era l'attività nervosa e la patologia mentale era un sintomo della malattia del cervello.

Stimolato dalla scoperta di Sir Charles Bell (1811) e dal riconoscimento di François Magendie (1822) sull'importanza dell'"arco riflesso" che collega l'input

sensoriale all'output motorio nel funzionamento del sistema nervoso (midollo spinale), Griesinger (1843) fu il primo a percepire l'attività mentale come attività "riflessa". Fu anche il primo a descrivere nel 1843 le "azioni riflesse psichiche" (*psychische Reflexactionen*).

Adottando il "riflesso" come unità elementare di "attività mentale" nel 1843, Griesinger pose le basi per lo sviluppo della psichiatria come disciplina medica. Vent'anni dopo, nel 1863, Ivan Mihailovich Sechenov, un fisiologo russo che studiò la "inibizione nervosa" nel sistema nervoso centrale della rana nel laboratorio di Claude Bernard a Parigi, elaborò le descrizioni di Griesinger. Nella sua monografia, *Reflexes of the Brain*, concluse che tutta l'attività, compresa quella "psicologica" nel cervello, è riflessa e come tale segue leggi fisse determinabili dall'indagine (Sechenov 1935; Wells 1956).

Il fondamento strutturale del "riflesso psichico" fu stabilito alla fine del XIX secolo da Camillo Golgi (1874), un istologo italiano, che descrisse le cellule multipolari (Golgi) nel "bulbo olfattivo" con l'impiego della colorazione all'argento, Santiago Ramon y Cajal (1894), un istologo spagnolo, che stabilì che il "neurone" è l'unità morfologica e funzionale del sistema nervoso e Sir Charles Sherrington (1906), un fisiologo inglese, che dimostrò che la "sinapsi" è il luogo funzionale di trasmissione da un neurone all'altro.

Scoperte che hanno fornito il fondamento strutturale del funzionamento del cervello

Camillo Golgi
Italia 1874

Cellule multipolari nel bulbo olfattivo

Ramon y Cajal
Spagna
1883

Cellule multipolari nel bulbo olfattivo

Charles Sherrington
Inghilterra
1906

Sinapsi: sito funzionale di trasmissione

Carl Wernicke (1881-1883), professore di neurologia e psichiatria a Breslau (Germania all'epoca), alla fine del XIX secolo, adottò il punto di vista di Griesinger che l'attività mentale è un'attività "riflessa" e classificò le "psicosi", cioè le malattie psichiatriche, sulla base di "iper-funzionamento", "ipo-funzionamento" o "para-funzionamento" nella "psico-sensoriale", "intra-psichica" (trans-corticale) e "psichica" (Franzek 1990).

Il "riflesso psichico" divenne centrale nella ricerca di Ivan Petrovich Pavlov, un fisiologo russo che ricevette il premio Nobel nel 1904 per la scoperta della regolazione nervosa del cuore. Il suo interesse per il "riflesso psichico" fu innescato dalla sua (ma non soltanto) osservazione che la "finta alimentazione" produceva la secrezione gastrica in un cane (Pavlov 1906). Per studiare questo fenomeno sviluppò un metodo comportamentale per il rilevamento e la misurazione della secrezione salivare in esperimenti cronici in cani con una fistola chirurgica nelle loro ghiandole parotidi. Con l'impiego di questo metodo Pavlov scoprì che qualsiasi stimolo sensoriale (il suono di una campanella negli esperimenti originali) per coincidenza ripetuta (precedente) con uno stimolo specifico per un riflesso particolare (cibo in bocca per la secrezione salivare negli esperimenti originali) divenne un segnale per lo stimolo specifico, cioè, il suono di una campanella divenne un segnale per suscitare la secrezione salivare per la quale il cibo in bocca era il solo segnale prima.

Pavlov poteva spiegare le sue scoperte solo ipotizzando l'apertura di un nuovo percorso, precedentemente non operativo nel cervello con ogni riflesso condizionato (CR) appena formato, un termine da lui coniato. Quindi, ha postulato che "l'attività psichica", come la salivazione al suono di una campana, si traduce in cambiamenti nell'elaborazione dei segnali sensoriali nella corteccia cerebrale. Ha anche reso il "riflesso psichico", cioè i cambiamenti nell'elaborazione dei segnali sensoriali nel cervello, accessibile allo studio con un metodo comportamentale che ha sviluppato nel suo laboratorio. Per distinguere il riflesso acquisito comportamentalmente indistinguibile dal riflesso innato, introdusse il termine riflesso condizionato (CR) per il primo e il termine riflesso incondizionato (UR) per il secondo.

Nei primi due decenni del XX secolo, Pavlov e i suoi collaboratori stabilirono che il cervello di alcuni mammiferi ha un potenziale incorporato per formare, cioè, acquisire

CR (acquisizione CR); estinguere-inibire le CR acquisite (estinzione CR); e "disinibire" le CR estinte (disinibizione CR). Questi studiosi, rilevarono anche rivelato che prima che la CR diventasse ristretta a un particolare stimolo condizionato (CS) differenziando il CS da altri stimoli (differenziazione CR), fosse "generalizzata" in modo che transitoriamente, qualsiasi stimolo qualitativamente simile al CS potesse suscitare la CR (generalizzazione CR). Sulla base di due presunti "processi elementari di base" in corso nel cervello, "eccitazione" e "inibizione", che si manifestano comportamentalmente nell'acquisizione CR e nell'estinzione CR, il cervello ha il potenziale per la differenziazione (differenziazione CR) rinforzando uno stimolo (stimolo positivo) e non rinforzandone un altro (stimolo negativo), e l'inversione CR spostando il rinforzo dallo stimolo positivo a quello negativo. Inoltre, il cervello ha anche il potenziale di ritardare l'insorgenza della CR (ritardo della CR o *retardation*) e di formare CR secondarie o catene di CR costruite su CR stabilite (²Ban 1964; Gantt 1948; Pavlov 1927).

I contributi di Ivan Petrovich Pavlov:

SCOPERTA che qualsiasi stimolo sensoriale può diventare un segnale per uno stimolo sensoriale specifico se coincide ripetutamente (coincidenza precedente) con lo stimolo specifico; spiega la sua scoperta ipotizzando l'apertura di un nuovo percorso, precedentemente non operativo, nel cervello;

IPOTESI che "l'attività psichica" sia basata su cambiamenti nell'elaborazione dei segnali sensoriali nel cervello;

SOSTITUZIONE del termine "riflesso psichico" con il termine "riflesso condizionato" (CR);

ACCESSIBILITÀ allo studio del potenziale incorporato del cervello per l'elaborazione dei segnali attraverso le funzioni CR:

acquisizione
estinzione
disinibizione
generalizzazione
differenziazione
inversione
ritardo

² Nel quadro di riferimento di Pavlov, la disinibizione della CR è una funzione dell'"inibizione esterna", mentre l'estinzione della CR, la differenziazione della CR e il ritardo della CR (ritardo) sono funzioni dell'"inibizione interna". "

formazione secondaria di CR

formazione della catena CR

All'inizio degli anni '30 Pavlov e i suoi collaboratori estesero la loro ricerca dagli animali all'uomo e rivelarono che il cervello umano ha il potenziale di usare un segnale verbale corrispondente a uno stimolo sensoriale come segnale per suscitare la CR. Poiché i segnali verbali sono costruiti su segnali sensoriali, Pavlov si riferiva all'attività di CR con l'uso di parole come attività del sistema dei secondi segnali e l'attività di CR con l'uso di segnali sensoriali come attività del sistema dei primi segnali. Inoltre, poiché l'attività di CR sia nel primo che nel secondo sistema di segnali è costruita sull'attività UR, egli distingueva tra l'attività nervosa inferiore, basata su UR, e l'attività nervosa superiore, basata su CR.

Nel quadro di riferimento di Pavlov, il funzionamento mentale è un'attività nervosa superiore, e la patologia mentale è un'espressione di un funzionamento anormale nel secondo sistema di segnali. I risultati che le CR ai segnali verbali sopprimono le CR agli stimoli sensoriali e le CR agli stimoli sensoriali sopprimono le UR indicano che il comportamento umano è dominato dai segnali verbali (Ban 1966; Bykov 1957; Ivanov-Smolensky 1954; Wells 1956). Dato che i CR nel primo e nel secondo sistema di segnali si basano sullo stesso potenziale costruito nel cervello per le funzioni CR, i parametri CR, come l'acquisizione CR, l'estinzione CR, la generalizzazione, la differenziazione, la formazione secondaria CR, ecc. forniscono un mezzo indiretto per lo studio del funzionamento mentale normale e anormale. Quindi, se le funzioni CR anormali potessero essere collegate alla psicopatologia e alla sua anormalità sottostante, i parametri CR fornirebbero un ponte tra il "linguaggio" della patologia mentale e il "linguaggio" del funzionamento patologico del cervello.

Potenziali del cervello umano che fornisce la base per l'attività mentale

- 1. usare la parola corrispondente di un CS sensoriale come segnale per suscitare CR;**
- 2. I CR ai segnali sensoriali sopprimono i UR e i CR ai segnali verbali e sopprimono i CR ai segnali sensoriali;**
- 3. I CR del primo sistema di segnali (sensoriali) e i CR del secondo (verbali) si basano sullo stesso potenziale incorporato del cervello per le funzioni CR;**

4. opera prevalentemente con i CRs dominata da CR a segnali verbali;
5. La patologia mentale è l'espressione di un'anomalia nel funzionamento del sistema dei secondi segnali;
6. I parametri CR come l'acquisizione CR, l'estinzione CR, ecc., forniscono un mezzo per lo studio del funzionamento normale e anormale sia nel primo che nel secondo sistema di segnali;
7. se le funzioni CR anormali potessero essere collegate alla psicopatologia e alla sua fisiopatologia sottostante, i parametri CR potrebbero servire come un ponte tra il linguaggio della psichiatria e il linguaggio del funzionamento del cervello.

Sviluppo del linguaggio della psichiatria

Introduzione alla psicopatologia

Fu Galeno (131-201) il primo a riconoscere che i "sintomi" seguono la malattia come ombra della sua sostanza (Garrison 1929). Tuttavia, lo sviluppo della "psicopatologia", il "linguaggio della psichiatria", iniziò solo a metà del XIX secolo nel corso dei primi tentativi di differenziare le sottopopolazioni all'interno della "follia".

Il termine psicopatologia apparve per la prima volta nella letteratura psichiatrica nel 1845 nel libro di testo di Feuchtersleben, lo stesso libro in cui fu adottato il termine "psicosi"; durante la seconda metà del XIX secolo il termine fu usato come sinonimo di psichiatria.

Durante lo stesso secolo, il vocabolario della psicopatologia crebbe costantemente. Esquirol (1838) divise le false percezioni in illusioni (distorsione o errata interpretazione della percezione reale) e allucinazioni (esperienze percettive senza stimoli corrispondenti nell'ambiente); Griesinger (1845) distinse tra "pallide (pseudo) allucinazioni" (che appaiono nello spazio soggettivo interno e possono essere controllate volontariamente) e "vere (reali) allucinazioni" (di solito riferite semplicemente alle allucinazioni) e Wernicke (1881) separò la "dismnesia" (disturbo della memoria) dalla "demenza" (deterioramento della personalità).

La psicopatologia divenne una disciplina per fornire un fondamento alla psichiatria nei primi anni del XX secolo. Strumentale a questo sviluppo fu l'osservazione di Karl Jaspers (1910, 1913) che in diverse malattie psichiatriche i pazienti elaborano (nel

loro cervello) e di conseguenza percepiscono lo stesso "contenuto" (informazione) in "forme" diverse. Il riconoscimento della relazione tra le "forme" in cui l'informazione ("contenuto") è percepita dai pazienti e la loro malattia, ha portato alla nascita della "psicopatologia fenomenologica" (fenomenologia), la branca della psicopatologia che si occupa delle "esperienze soggettive anormali della vita psichica individuale". "Ha anche portato alla sua separazione del "processo di malattia psichiatrica", mostrato da "forme anormali di esperienze", dallo "sviluppo anormale della personalità", mostrato dal comportamento che si discosta dalla norma statistica.

Per il "fenomenologo", non è l'argomento, l'informazione ("contenuto") di cui il paziente parla, ma come ("forma") il paziente parla, e non sono i "disturbi somatici (ipocondriaci)" ("contenuto"), ma la forma, come questi disturbi sono vissuti, come "allucinazioni corporee" (esperienze somatiche senza stimoli corrispondenti nell'ambiente); "idee ossessive" (idee che persistono contro la propria volontà); "deliri ipocondriaci" (false credenze basate su prove a priori) che è rilevante per la diagnosi (Fish 1967; Taylor 1981). Anche nel caso dei "deliri", un "disturbo del contenuto del pensiero" che segnala la presenza di una malattia psichiatrica in corso ("psicosi"), non è il "contenuto" dei "deliri", come "deliri di riferimento", "deliri d'amore", "deliri di persecuzione", ecc, ma la "forma" in cui il "delirio" appare, cioè un'"idea delirante improvvisa" (un'idea delirante che appare completamente formata), una "percezione delirante" (un significato delirante attribuito a un oggetto normalmente percepito), che è rilevante per la caratteristica anormalità dell'elaborazione dei segnali da parte del cervello che differenzia una malattia psichiatrica (processo) da un'altra (Guy e Ban 1982; Hamilton 1985).

Fu sulla base di "analisi fenomenologiche" che Kurt Schneider (1920, 1950) distingueva la "depressione vitale", una malattia, dalle "altre depressioni", e separava i "disturbi della personalità", visualizzati in "variazioni anormali della vita psichica", oggetto della "psicologia anormale", dalle "psicosi" (disturbi mentali), visualizzate in "forme anormali di esperienze", oggetto della "psichiatria".

Durante gli anni dal 1918 al 1933 un gruppo di psichiatri che includeva Hans Gruhle e Wilhelm Mayer-Gross, nel dipartimento di psichiatria di Kurt Wilmanns all'Università di Heidelberg in Germania, guidò le "analisi fenomenologiche" nei pazienti

psichiatrici (Shorter 2005). Il loro sforzo ha prodotto un vocabolario che include parole distinte (sintomi) dalle patologie della "simbolizzazione", come la "condensazione" (combinare diverse idee in un unico concetto) e la "onematopoesi" (costruire nuove frasi in cui le convenzioni linguistiche usuali non sono osservate), alle patologie della "psicomotricità", come l'"ambitendenza" (la presenza di tendenze opposte all'azione) e la "paracinesia" (movimenti qualitativamente anomali). Nella "fenomenologia", la "disforia", polo negativo delle "emozioni vitali", si distingue dalla "distimia", polo negativo dell'umore; il "ritardo psicomotorio", esperienza di un rallentamento spontaneo dell'attività motoria, si distingue dalla "inibizione psicomotoria", esperienza dell'attività motoria rallentata, ecc.

Inoltre, collegando i termini che identificano le diverse anomalie alle diagnosi psichiatriche in uso all'epoca, ad esempio il "pensiero tangenziale", caratterizzato dal parlare oltre e intorno al punto, con le "schizofrenie"; il "pensiero circostanziale", caratterizzato dall'elaborazione prepotente su dettagli insignificanti senza perdere la traccia, con le "demenze" e la "ruminazione", caratterizzata dalla ripetizione infinita di pensieri spiacevoli, con le "depressioni", il gruppo di Heidelberg ha posto le basi di un linguaggio per la psichiatria.

Scuola di Psichiatria di Heidelberg (1918-1933)

Analisi fenomenologica

VOCABOLARIO Per linguaggio della psichiatria

PAROLE
da patologie di "simbolizzazione" ("condensazione", "onematopoesia") a
patologie di "psicomotricità" ("ambitendenza", "paracinesia")

DISTINZIONI
Tra "disforia" e "distimia"; "ritardo psicomotorio" e "inibizione psicomotoria".

SINTOMI E DIAGNOSI
pensiero tangenziale - schizofrenie
pensiero circostanziale - demenze

ruminazione - depressioni

Introduzione alla nosologia

Il vocabolario della "psicopatologia" che si occupa delle caratteristiche trasversali della malattia, è stato esteso per includere il vocabolario della "nosologia psichiatrica" per descrivere la malattia psichiatrica nella sua "totalità dinamica" dall'"esordio" attraverso il "decorso" fino al "risultato" (Ban 1987).

Le due discipline, "psicopatologia" e "nosologia psichiatrica", sono intrinsecamente connesse; la psicopatologia si occupa dei sintomi, cioè delle esperienze soggettive anormali ("fenomenologia") e dei segni, cioè dei "cambiamenti oggettivi della performance" ("psicologia della performance"), mentre la "nosologia" si occupa della sintesi delle "entità di malattia" dai sintomi e dai segni, e della classificazione delle malattie sintetizzate (Jaspers 1962). Mentre le classificazioni forniscono nomi (denominazioni) e descrizioni di malattie (qualifiche), la nosologia fornisce la metodologia "come" le malattie e la classificazione delle malattie sono derivate (Ban 2000).

Il termine "nosologia" è apparso per la prima volta nel 1743 in *A Medical Dictionary* di Robert James. Venticinque anni dopo, nel 1768, riapparve nel titolo di *Nosologia Methodica* di Francois Boissier de Sauvages.

Nel suo trattato, de Sauvages stabilisce che una malattia dovrebbe essere definita dall'enumerazione dei sintomi che sono sufficienti per riconoscerla e distinguerla dalle altre (malattie), e una classificazione dovrebbe essere concepita in modo da permettere l'attribuzione di ogni paziente a una e una sola classe. Così, l'enfasi nella malattia è che ogni paziente con la stessa malattia mostra gli stessi sintomi e quindi è diverso in termini di sintomi dai pazienti con qualsiasi altra malattia, mentre l'enfasi in una classe è sulle caratteristiche condivise delle malattie in termini di "corso" e "esito" indipendentemente dalle differenze nelle espressioni sintomatiche.

Un anno dopo la pubblicazione del trattato di de Sauvages, il termine "nosologia" fu adottato anche da William Cullen (1769) nel titolo del suo *Synopsis Nosologiae*

Methodicae. Nel suo *First Lines of the Practice of Physic*, pubblicato tre anni dopo, Cullen (1772) divise la "follia" in quattro classi di malattie: "amentia" ("imbecillità di giudizio, per cui le persone non percepiscono, o non ricordano la relazione delle cose"), "melancholia" ("follia parziale" senza dispepsia, che varia a seconda dei diversi soggetti su cui la persona vaneggia), "mania" ("follia universale") e "oneroidinia" (immaginazione violenta e fastidiosa durante il sonno) (Menninger, Mayman e Pruyser 1968). La sua separazione della follia "universale" (totale) da quella "parziale", sulla base della "totalità" della patologia mentale, dominerà le classificazioni della follia nel XIX secolo a partire da quella di Philippe Pinel (1798) e di Jean-Étienne Dominique Esquirol (1838) in Francia, che distinguevano tra "mania" (follia universale) e "monomania" (follia parziale), a quella di Karl Kahlbaum (1863) in Germania, che distingueva tra "vesania" (follia totale-universale) e "vecordia" (follia parziale).

La separazione della follia "universale" da quella "parziale" durante la seconda metà del XIX secolo era basata sulla pervasività della patologia manifestata dal "deterioramento della personalità" e/o "assenza di insight". Così, il concetto diagnostico di Ernest-Charles Lasègue (1852) di "psicosi delirante persecutoria", il predecessore del concetto diagnostico di "paranoia" di Kahlbaum (1874), era definito "follia parziale" a causa della mancanza di "deterioramento della personalità" e il concetto diagnostico di "stati ossessivi" (*Zwangsvorstellungen*) di Carl Friedrich Otto Westphal (1878), il predecessore del concetto diagnostico di "nevrosi ossessivo-compulsiva", fu definito "follia abortiva", una forma di "follia parziale", perché i pazienti avevano "intuito" sulla natura patologica della loro condizione.

La distinzione tra follia "universale" e "parziale" si è protratta durante i primi sei decenni del XX secolo. Nel 1913, nell'ottava edizione del suo libro di testo, Emil Kraepelin usò la distinzione tra "universale" e "follia parziale" per separare la "paranoia" e le "parafrenie" (pazzie parziali) dalla "dementia praecox" (follia totale); e nel 1957 nella sua *Classificazione delle psicosi endogene*, Karl Leonhard usò la distinzione per la separazione della "pura mania" e della "pura melanconia" dalle "pure euforie" e dalle "pure depressioni".

Prima di Boissier de Sauvages e Cullen, alla fine del XVII secolo, Thomas Sydenham concettualizzò la malattia come un "processo" con una "storia naturale

propria" che "ha un corso regolare e prevedibile" (Ban 2000). Tuttavia, in psichiatria fu solo circa 200 anni dopo che Jean-Pierre Falret (1854) negli anni 1850, identificò una malattia, la *fôlie circulaire*, il predecessore della "malattia maniaco-depressiva", sulla base delle sue "caratteristiche temporali". Fu anche Falret il primo, a metà degli anni 1860, a stabilire che "una forma naturale di malattia psichiatrica implica un decorso prevedibile ben definito" e viceversa, "un decorso prevedibile ben definito presuppone l'esistenza di una specie naturale di malattia con un modello di sviluppo specificato" (Pichot 1983). Una nozione simile a quella di Falret fu espressa nel 1874 da Karl Ludwig Kahlbaum nel suo "postulato nosologico". Fu anche il concetto di malattia di Sydenham che portò Emil Kraepelin a sostituire la sua classificazione sindromica nella quarta edizione del suo libro di testo, pubblicato nel 1894, con una classificazione orientata alla malattia nella quinta edizione (1896).

La divisione ("dicotomia") di Kraepelin (1899) delle "psicosi endogene" sulla base delle "caratteristiche temporali", cioè, la divisione ("dicotomia") delle "psicosi endogene" sulla base delle "caratteristiche temporali", cioè "decorso" e "esito", nella sesta edizione del suo libro di testo, in "follia maniaco-depressiva", una malattia che segue un decorso episodico con piena remissione tra gli episodi, e "dementia praecox", una malattia che segue un continuo deterioramento, ha portato a una rivalutazione delle diagnosi e classificazioni psichiatriche, e specialmente (ma non solo) della classificazione delle malattie che Paul Julius Möbius (1893, 1900) ha definito come "psicosi endogene". "Nel corso di questa rivalutazione, sia le malattie a decorso episodico che quelle a decorso continuo sono state suddivise in diverse forme. All'interno delle malattie a decorso episodico con remissione completa tra gli episodi, le malattie che si manifestano in "attacchi" (che durano da minuti a ore), come la "vertigine mentale" di Lasègue (1877), o in "fasi" (che durano da giorni ad anni), come la "psicosi fasica" di Edna Neele (1949), furono distinte dalle malattie caratterizzate da un decorso episodico senza remissione completa tra gli episodi che si manifestano in "spinte" ("turni"), come le schizofrenie di Bleuler (1911). E all'interno delle malattie a "decorso continuo", le malattie che portano a "stati finali" altamente differenziati, come le "schizofrenie da difetto (dette in seguito 'sistematiche')" di Leonhard (1936) nelle "psicosi endogene", si

distinguevano dalle malattie che portano a uno "stato terminale" dedifferenziato, come la malattia di Alzheimers (1907) (Ban 2000).

La classificazione di Kraepelin delle "psicosi endogene" è stata prima rivalutata negli anni '20 da Karl Kleist (1921, 1923, 1928); poi da Karl Leonhard (1957) con l'incorporazione di alcuni contributi di Kleist, per esempio, il concetto diagnostico di "psicosi cicloidi".

Nella sua rivalutazione, Leonhard impiegò la "polarità" di Neele (1949) e la "struttura mentale" di Wernicke (1881, 1899) nella classificazione dei pazienti. Con l'impiego della "polarità" divise la popolazione già separata per "corso" e "risultato" in "malattie bipolari" e "unipolari" e separò all'interno di entrambe diverse sottopopolazioni sulla base della sede della psicopatologia dominante, cioè la componente afferente-cognitiva ("psicosensoriale"), centrale-affettiva ("intrapsoichica"), o efferente-motoria ("psicomotoria"), nella "struttura mentale" di Wernicke.

Nella classificazione di Leonhard (1957), le "malattie bipolari" sono caratterizzate da un quadro di malattia "polimorfo" (multiforme) in continuo cambiamento con un potenziale di mostrare entrambi gli estremi nell'umore, nel pensiero, nelle emozioni e/o nella motilità, mentre le "malattie unipolari (monopolari)" sono caratterizzate da un quadro di malattia "monomorfo" (semplice, anche detto puro) coerente, immutabile, senza variazioni di umore, pensiero, emozioni e/o motilità.

Sulla base della "polarità", Leonhard divide la "dementia praecox" di Kraepelin, e la "schizofrenia" (Bleuler 1911), in due classi di malattie: (bipolare) schizofrenie non sistematiche" e "(unipolare) schizofrenie sistematiche", e sulla base della "struttura mentale" di Wernicke divide le "schizofrenie non sistematiche" in tre malattie, cioè, "catafasia", "parafrenia carica di affetti" e "catatonia periodica". "Allo stesso modo, divide le "schizofrenie sistematiche" in tre gruppi di malattie, cioè "parafrenie" (con sei sotto-forme basate sulla psicopatologia), "ebefrenie" (con quattro sotto-forme basate sulla psicopatologia) e "catatonie" (con sei sotto-forme basate sulla psicopatologia).

Egli divide anche sulla base della "polarità", la "follia maniaco-depressiva" in "malattia maniaco depressiva (bipolare)" e "psicosi fasiche (unipolari)", e seguendo la considerazione della "struttura mentale" di Wernicke, separa dalla "malattia maniaco-

depressiva" le "psicosi cicloidi", e divide le "psicosi cicloidi" in "psicosi da confusione eccitata-inibita", "psicosi da ansia-felicità" e "psicosi da motilità ipercinetica-acinetica".”

Inoltre, sulla base della "totalità", il principio organizzativo introdotto da Cullen (1769), Leonhard (1957) separa la "pura mania" e la "pura malinconia" dalle "pure euforie" e dalle "pure depressioni", ognuna delle quali si manifesta in cinque forme psicopatologiche distinte.

Nell'ambito delle malattie "bipolari-polimorfe" la differenza di segnale tra la "malattia maniaco-depressiva" e le "psicosi cicloidi" è che nella "malattia maniaco-depressiva" la "polarità" è prevalente nell'umore, mentre nelle "psicosi cicloidi" la "polarità" è prevalente nel pensiero ("psicosi da confusione eccitata-inibita"), nelle emozioni ("psicosi da ansia-felicità") o nella psicomotricità ("psicosi da motilità ipercinetica-akinetica") e all'interno delle malattie "unipolari-monomorfe" la differenza di segnale tra la "pura mania/melancolia" e le "pure euforie/depressioni" è che nella "pura mania" e nella "pura melancolia" è interessata l'intera "struttura mentale", mentre nelle "pure euforie" e nelle "pure depressioni" sono coinvolte solo parti della struttura mentale.

La classificazione di Leonhard delle "psicosi endogene" è stata pubblicata nel 1957 proprio nel periodo in cui è nata la neuropsicofarmacologia.

Karl Leonhard

1957

Classificazione delle psicosi endogene

UNIPOLARE

Mania pura

Pura malinconia

Euforia pura

improduttiva, ipocondriaca, entusiasta, confabulatoria, non partecipativa

Depressione pura

tormentata, ipocondriaca, autolesionista, sospettosa, non partecipativa

Schizofrenie sistematiche

parafrenie (ipocondriache, fonemiche, incoerenti, fantastiche, confabulatorie,

espansive), ebefrenie (sciocche, eccentriche, insipide, autistiche) catatonie

(paracinetiche, affette, proscinetiche, negativistiche, volubili, pigre)

BIPOLARE

Psicosi maniaco-depressiva

Psicosi cicloide: di confusione eccitata/inibita; di ansia/felicità; da motilità ipercinetica/acinetica

*Schizofrenie non sistematiche
catafasia, parafrenia affettiva, catatonìa periodica*

Dimenticare il linguaggio della psichiatria

Il sogno di Moreau de Tours (1845) a metà del XIX secolo di utilizzare i farmaci nello studio della follia è diventato un obiettivo realistico a metà degli anni '50 con l'introduzione di trattamenti farmacologici efficaci, come la clorpromazina, il litio, la reserpina, l'imipramina e l'iproniazide in psichiatria; la dimostrazione della presenza di neurotrasmettitori monoaminici nel cervello, come la norepinefrina e la serotonina; il riconoscimento della mediazione chimica nel sito della sinapsi e la costruzione dello spettrofotofluorimetro (Ban 1969; Bowman, Caulfield e Udenfriend 1955; Delay e Deniker 1952; Kline 1958; Kuhn 1957; Twarog e Page 1953; Vogt 1954).

La capacità di misurare i cambiamenti nella concentrazione di neurotrasmettitori monoaminici e dei loro metaboliti nel cervello ha portato allo sviluppo della neurofarmacologia, una branca della farmacologia che si occupa di individuare il modo di azione dei farmaci ad azione centrale. Ha anche aperto la strada allo sviluppo della neuropsicofarmacologia, una nuova disciplina che studia la relazione tra eventi neuronali e mentali con l'impiego di farmaci ad azione centrale (Ban e Ucha Udabe 2006). Alla fine del 1955, l'anno in cui la spettrofotofluorimetria divenne disponibile, Pletscher, Shore e Brodie (1955) al National Heart Institute negli Stati Uniti, riportarono una diminuzione dei livelli di serotonina nel cervello dopo la somministrazione di reserpina, una sostanza che era stata vista indurre depressione in alcuni pazienti quando veniva usata nel trattamento dell'ipertensione (Freis 1954; Mueller, Pryor, Gibbons e Orgain 1955). E nel 1956, Pletscher (1956) prima, e poi Besendorf e Pletscher (1956), riportarono un aumento dei livelli di serotonina nel cervello dopo la somministrazione di iproniazide, un inibitore della monoaminossidasi che era stato segnalato per indurre euforia in alcuni pazienti

tubercolari nel corso del trattamento (Flaherty 1952; Selikoff, Robitzek e Orenstein 1952).

Uno dei primi a riconoscere che la neuropsicofarmacologia apriva una nuova prospettiva nella comprensione e nel trattamento della malattia psichiatrica fu Abraham Wikler (1957), uno psichiatra e farmacologo americano. Nella sua monografia *The Relation of Psychiatry to Pharmacology (La relazione tra psichiatria e farmacologia)*, pubblicata nel 1957, ha intravisto la possibilità che lo studio delle modalità d'azione degli psicofarmaci con effetti terapeutici noti potesse portare alla comprensione delle basi neurochimiche dei disturbi mentali, un prerequisito per lo sviluppo di trattamenti razionali.

Negli anni '60 seguì un cambiamento di paradigma in psichiatria dalla psicopatologia/psicodinamica alla psicofarmacologia, e negli anni '70, con la speranza che l'uso dei farmaci arrivasse direttamente al substrato biologico della patologia mentale, l'interesse dalla psicopatologia e dalla nosologia psichiatrica si rivolse alla ricerca nella biochimica della malattia psichiatrica.

La neuropsicofarmacologia ha spiccato il volo negli anni '60 dal rapporto di Arvid Carlsson (1961) sui cambiamenti selettivi sulle monoamine cerebrali con gli psicofarmaci. Le sue scoperte hanno posto le basi per uno sviluppo che ha portato alla formulazione dell'ipotesi catecolaminica dei disturbi affettivi da parte di Joseph Schildkraut nel 1965, e Bunney e Davis (1965) indipendentemente, e l'ipotesi dopaminergica della schizofrenia di Jacques Van Rossum nel 1967.

Eppure, già nei primi anni c'erano segnali di avvertimento che qualcosa non andava. Era evidente a tutti coloro che lavoravano con i pazienti fin dall'inizio che uno dei prerequisiti essenziali della ricerca neuropsicofarmacologica, quello di una popolazione chiaramente identificata di rispondenti al trattamento, non era soddisfatto. L'eterogeneità nella risposta farmacologica ai nuovi farmaci era così grande all'interno dei gruppi diagnostici che ci vollero otto anni (1952-60) per dimostrare l'efficacia terapeutica della clorpromazina nella schizofrenia, e sette anni (dal 1957 al 1965) per dimostrare l'efficacia terapeutica dell'imipramina nella depressione (Casey, Lasky, Klett e Hollister 1960; Delay e Deniker 1952; Klerman e Cole 1965; Kuhn 1957).

Per superare le difficoltà create dall'eterogeneità all'interno dei gruppi diagnostici per la dimostrazione dell'efficacia terapeutica di un numero rapidamente crescente di nuovi farmaci psicotropi, un requisito normativo per l'introduzione di un farmaco per uso clinico in alcuni paesi entro i primi anni '50, è stata adottata una metodologia statistica, lo studio clinico randomizzato (RCT). Si sperava che i dati raccolti negli RCT avrebbero aiutato a risolvere l'eterogeneità all'interno delle diagnosi identificando le popolazioni sensibili al trattamento con l'uso di equazioni di regressione lineare o altri metodi statistici. Ma questo non fu il caso (Roth e Barnes 1981). Per soddisfare i bisogni degli RCT per punti finali diagnostici affidabili, furono adottate diagnosi basate sul consenso, come il DSM-III, e per il rilevamento e la documentazione dei cambiamenti, scale di valutazione sensibilizzate (American Psychiatric Association 1980; 1987, 1994; Guy 1976). Poiché le diagnosi basate sul consenso coprono le diagnosi che le compongono e le scale di valutazione sono sensibilizzate mantenendo solo i sintomi e i segni più sensibili al trattamento, il loro uso ha precluso la possibilità di studiare la "psicopatologia" e gli indici pertinenti alla "nosologia psichiatrica" nei dati raccolti nei numerosi studi clinici, per trovare informazioni rilevanti sulle sottopopolazioni sensibili al trattamento all'interno dei gruppi diagnostici (Ban 2006).

Durante gli anni '60 e '70 c'era ancora la speranza che l'eterogeneità farmacologica all'interno del gruppo diagnostico sarebbe stata risolta dalla sostituzione delle vecchie diagnosi basate sulla psicopatologia con diagnosi costruite da nuovi edifici basati su misure biologiche, come test neuroendocrini, cambiamenti biochimici, indicatori neurofisiologici e/o immagini del cervello (Buchsbaum e Haier 1978; Carroll 1985; Dreger 1968). Fu solo negli anni '80, dopo l'introduzione del DSM-III, che divenne evidente che non sarebbe stato così.

Nel 1987, l'epoca della postulazione di un "prerequisito clinico" per rendere interpretabili i risultati della ricerca neuropsicofarmacologica e biologica in psichiatria, la psicopatologia e la nosologia psichiatrica sono diventate lingue dimenticate in psichiatria³(Ban 1987).

³ I principali sviluppi europei in psicopatologia e nosologia psichiatrica durante la prima metà del XX secolo sono stati tradotti solo molti anni dopo l'introduzione degli psicofarmaci. La *Psicopatologia generale* di Karl Jaspers, pubblicata nel 1913, fu tradotta in inglese per la prima volta nel 1962, e la *Classificazione delle psicosi endogene* di Karl Leonhard, pubblicata nel 1957, fu tradotta per la prima volta nel 1979. La

Si è anche dimenticato che alla fine degli anni '50 Christian Astrup (1959), professore norvegese di psichiatria e, a metà degli anni '60 Frank Fish (1964), professore britannico di psichiatria, avevano dimostrato che l'eterogeneità farmacologica nella schizofrenia poteva essere notevolmente ridotta adottando la classificazione delle psicosi endogene di Karl Leonhard (1957, 1979).

I risultati di Fish furono particolarmente convincenti. Riclassificando 474 pazienti schizofrenici con l'impiego dei criteri diagnostici di Leonhard, trovò una risposta da moderata a marcata ai neurolettici in ben il 79% dei suoi 123 pazienti con diagnosi di "schizofrenia non sistematica" e solo nel 23% dei suoi 351 pazienti con diagnosi di "schizofrenia sistematica". Oltre alla differenza più che tripla nella risposta ai neurolettici tra i due gruppi, Fish rivelò anche che dei suoi 51 pazienti con "parafrenia affettiva", una forma di "schizofrenia non sistematica", caratterizzata da deliri con intensa partecipazione emotiva (dinamica delirante), più di 4 pazienti su 5 (43 o 84,4%) ebbero una risposta moderata o marcata al trattamento, mentre dei suoi 100 pazienti "con ebfrenia sistematica", meno di 1 su 4 (23 o 23%) ebbe una risposta simile.

Frank Fish (1964)
Schizofrenia
(474 pazienti)

Risposta marcata o moderata ai tranquillanti fenotiazinici

SCHIZOFRENIE NON SISTEMATICHE	SCHIZOFRENIE SISTEMATICHE
79% di 123	23% di 351
Parafrenia carica di affettiva	Ebfrenia sistematica
84,4% da 51	23% di 100
Più di 4 su 5	Meno di 1 su 4

Riscoprire il linguaggio della psichiatria

La rinascita della nosologia

metodologia psicométrica che ha dominato la psicofarmacologia durante la seconda parte del XX secolo è stata sviluppata senza il possibile beneficio di quei contributi.

Criteri diagnostici per la ricerca

Nonostante il rapporto di Fish (1964), la classificazione di Leonhard (1957) rimase inattiva per quasi 20 anni. Poi, nel 1982, una guida alla classificazione di Leonhard delle schizofrenie croniche (GUIDE) fu introdotta al Tennessee Neuropsychiatric Institute (TNI) della Vanderbilt University, Nashville; e due anni dopo, nel 1984, un team ungherese, guidato da Bertalan Pethö pubblicò criteri diagnostici di ricerca con il titolo, *KDK Budapest* per l'uso nella diagnosi delle psicosi funzionali (in ungherese) che era basato principalmente sul lavoro di Leonhard (Ban 1982; Pethö, Ban, Kelemen, et al. 1984).

A metà degli anni '80 il *KDK Budapest* fu adottato con alcune modifiche dall'ungherese all'inglese al TNI con il titolo *DCR Budapest-Nashville sulla Diagnosi e Classificazione delle Psicosi Funzionali*. Il DCR fu pubblicato nel 1988 da Pethö e Ban in collaborazione con András Kelemen, Gabor Ungvari, István Karczag, István Bittér, e Judith Tolna di Budapest, e Marek Jarema (Polonia), François Ferrero (Svizzera), Eugenio Aguglia (Italia), Giovanni Luca Zurria (Italia) e Olaf Fjetland (Stati Uniti) che allora lavoravano con Thomas Ban a Vanderbilt.⁴

Né il *KDK Budapest*, né il *DCR Budapest-Nashville*, si limitano ai concetti diagnostici di Leonhard (1957) di "psicosi endogene". Entrambi includono anche il concetto diagnostico di Wimmer (1916) di "psicosi psicogene (reattive)" e il concetto diagnostico tedesco di "sviluppo delirante" formulato da Robert Gaupp (1914) e Ernst Kretschmer (1927), all'Università di Tubinga (Faergeman 1945; Perris 1973; Retterstol 1978, Strömngren 1974).

Al centro della DCR si trova un albero decisionale diagnostico che consiste in 524 variabili, organizzate in 179 cluster di decisione diagnostica che producono 21 diagnosi possibili, 33 provvisorie, 45 di lavoro e 55 definitive. Le variabili del DCR sono quasi esclusivamente sintomi psicopatologici, poiché nel corso dello sviluppo della KDK si è

⁴ Dei 10 membri del team, quattro sarebbero diventati professori e capi di dipartimenti universitari di psichiatria: Eugenio Aguglia a Trieste (Italia), Istvan Bitter a Budapest (Ungheria), François Ferrero a Ginevra (Svizzera) e Marek Jarema a Varsavia (Polonia).

scoperto che l'aggiunta di variabili di adattamento sociale abbassava la validità predittiva delle diagnosi (Pethö 1984; Pethö, Tolna e Tusnádý 1979; Strauss e Carpenter 1974).

I risultati con la GUIDE hanno rivelato che la risposta significativamente diversa ai neurolettici nelle due classi di schizofrenie non si limita agli effetti terapeutici ma si estende alle reazioni avverse. L'analisi dei dati di un'indagine internazionale condotta su 768 pazienti schizofrenici cronici ha mostrato che la discinesia tardiva (TD) si verificava più di tre volte più frequentemente nei pazienti con diagnosi di "schizofrenia sistemica" (13,3%) rispetto ai pazienti con diagnosi di "schizofrenia non sistemica" (4,3%) (Guy, Ban e Wilson 1985). Poiché nello studio di Fish la risposta da moderata a marcata ai neurolettici era più di tre volte più frequente nelle "schizofrenie non sistematiche" (79%) che nelle "schizofrenie sistematiche" (23%), la relazione inversa tra effetti terapeutici e TD (cioè, meno TD se il farmaco funziona e più TD se non funziona) indica che lo stato funzionale delle strutture coinvolte nella modalità d'azione dei neurolettici è diverso nelle "schizofrenie sistematiche" da quelle non sistematiche.

Guy, Ban e Wilson (1985)
Indagine internazionale
768 pazienti schizofrenici cronici
DISCINESIA TARDIVA

Presente

SCHIZOFRENIE NON SISTEMATICHE SCHIZOFRENIE SISTEMATICHE

4.3%

13.3%

(Fish: 79% tasso di risposta) (Fish: 23% tasso di risposta)

Lo stato funzionale delle strutture coinvolte nella modalità d'azione del litio è anche diverso nelle "schizofrenie sistematiche" dalle non sistematiche. In un'indagine condotta su 24 pazienti schizofrenici i cui farmaci neurolettici sono stati integrati con il litio per potenziare gli effetti terapeutici, è stato rilevato che 9 dei 10 pazienti della popolazione con "schizofrenia non sistemica" hanno risposto favorevolmente all'integrazione di litio, mentre 9 dei 14 pazienti con diagnosi di "schizofrenia sistemica" hanno risposto sfavorevolmente. Fu anche notato che 5 dei 14 pazienti con diagnosi di "schizofrenia

sistematica" svilupparono neurotossicità alla supplementazione di litio, mentre nella popolazione con "schizofrenia non sistematica" la neurotossicità non fu riscontrata affatto (Prakash, Kelwala e Ban 1982).

Valutazione diagnostica composita

Mentre il DCR era ancora in sviluppo, il DSM-III dell'American Psychiatric Association (1980), introdotto nel 1980, divenne un successo senza precedenti. Combinando entrambe le principali tradizioni della medicina, la tradizione di Galeno (131-201 d.C.), incentrata sulla malattia (Asse I e Asse III), e la tradizione di Ippocrate (460-370 a.C.), incentrata sul paziente (Asse IV e Asse V), il DSM-III con le sue diagnosi multiassiali fu accolto a braccia aperte dagli psichiatri praticanti (Ban 2000a). Tuttavia, l'adozione del DSM-III è stata controproducente per la ricerca neuropsicofarmacologica.

Il progresso in neuropsicofarmacologia dipende da popolazioni farmacologicamente omogenee, come indicato prima, e il DSM-III ha reificato concetti diagnostici farmacologicamente eterogenei che per gli psicopatologi erano solo "idee" e non realtà scolpite nella pietra. Ha anche bloccato la ricerca nosologica in psichiatria che, "guidata dall'idea di entità di malattia", dava la preferenza a certi elementi particolari del quadro clinico per "isolare a fini diagnostici le entità di malattia relative" che meglio si adattavano alle esigenze di una particolare ricerca (Jaspers 1913).

Per fornire una metodologia utile a scoprire concetti diagnostici che potrebbero adattarsi meglio alle esigenze della ricerca neuropsicofarmacologica rispetto alle diagnosi basate sul consenso, un sistema di valutazione diagnostica composita (CODE) è stato sviluppato alla fine degli anni '80 e nei primi anni '90 (Ban 1989a).

Il CODE System è un insieme di strumenti che possono assegnare a un paziente simultaneamente una diagnosi da diversi sistemi diagnostici. Ogni strumento (CODE) può fornire una valutazione polidiagnostica in una categoria distinta di malattia mentale attraverso l'impiego di una lista di criteri integrata e una raccolta di dati standardizzata; e ogni strumento consiste in un insieme di sintomi ("codici") che producono diagnosi in tutti i suoi sistemi diagnostici componenti, un'intervista semi-strutturata, adatta a elicitare

tutti i sintomi ("codici") incontrati nel sistema, e alberi decisionali diagnostici che organizzano i sintomi in disturbi psichiatrici distinti (Ban 1991).

Il prototipo del CODE System è il CODE-DD, il CODE per i disturbi depressivi che fornisce una diagnosi depressiva in 25 diverse classificazioni (da quella di Kraepelin al DSM-III-R) di disturbi depressivi sulla base della "presenza" o "assenza" di 90 sintomi ("codici"), determinati in 30-40 minuti con l'uso di un'intervista semi-strutturata che può essere somministrata con o senza l'aiuto del computer (Ban, Fjetland, Kutcher e Morey 1993).

Il CODE-DD è uno strumento affidabile e valido. Nel primo studio di affidabilità, è stato trovato un accordo tra valutatori dell'87,8% sulla presenza o assenza dei 90 item del vocabolario; nel secondo, l'accordo è aumentato al 100% e in due studi di validazione, la corrispondenza tra la diagnosi clinica DSM-III-R di "depressione maggiore" e quella del CODE-DD è stata rispettivamente del 99,6% e 97,2% (Ban, Fjetland, Kutcher e Morey 1993; Morey 1991).

Il CODE-DD è stato tradotto e adottato dall'originale inglese in diverse lingue, tra cui l'estone da Mehilane (1992); il francese da Ferrero, Crocq e Dreyfus (1992); l'italiano da Aguglia e Forti (1989b); il polacco da Puzyński, Jarema e Wdowiak (1989c) e il portoghese da Nardi e Versiani (1990). Il primo sviluppo dello strumento era legato agli studi clinici con la reboxetina. È stato utilizzato in una serie di studi clinici che hanno portato alla dimostrazione dell'efficacia terapeutica della reboxetina, un bloccante selettivo del re-uptake della noradrenalina, nella "depressione maggiore" (Ban, Gaszner, Aguglia et al. 1998).

I risultati con CODE-DD corrispondono all'opinione comune che la diagnosi DSM-III-R di depressione maggiore sia una categoria diagnostica troppo ampia. Se la malattia depressiva fosse caratterizzata da umore depresso immotivato, valutazioni depressive e mancanza di cambiamenti reattivi dell'umore, come nell'ultima versione del CODE-DD, dai 322 pazienti con la diagnosi clinica di depressione maggiore, inclusi nel secondo studio di validazione del CODE-DD, solo 119 pazienti, cioè il 37%, si sarebbero qualificati per depressione. I risultati con il CODE-DD sono anche in linea con la nozione che la depressione consista in più di una forma di malattia; dei 322 pazienti solo 95 pazienti, cioè il 29,5%, soddisfacevano i criteri definiti degli stati depressivi di

Kraepelin (1896, 1913), caratterizzati da ritardo motorio, ritardo del pensiero e difficoltà di concentrazione, e ancora meno, 45 pazienti, cioè il 14%, soddisfacevano i criteri della depressione vitale di Schneider (1920). Infine, la sovrapposizione tra le due forme di malattia depressiva era trascurabile (Ban 2001, 2007).

Tuttavia, per quanto ampia sia la diagnosi DSM-III-R di "depressione maggiore", essa copre concetti diagnostici con possibile rilevanza per il trattamento. Per esempio, la diagnosi di "depressione vitale" di Schneider (1920) con i sintomi cardinali di somatizzazione, disturbo dell'equilibrio vitale e sensazione di perdita di vitalità, che ha fornito la chiave a Roland Kuhn (1957) per riconoscere l'effetto antidepressivo dell'imipramina, è coperta al punto che anche se il paziente è così gravemente malato da mostrare tutti i possibili sintomi e segni per la diagnosi di "depressione maggiore" nel DSM-IV, non si saprebbe ancora se il paziente si qualifica come depressione vitale (American Psychiatric Association 1994). Lo stesso vale per gli stati depressivi di Kraepelin (1913).

RISULTATI CON CODICE-DD

Numero (e percentuale) dei 322 o 233 pazienti con una *diagnosi DSM-III-R di depressione maggiore* che soddisfano i criteri di malattia depressiva in un numero selezionato di classificazioni incluse nel CODE-DD

CLASSIFICAZIONE DIAGNOSTICA COMPOSITA

(Ban 1989)

322 pazienti

umore depresso immotivato, valutazioni depressive e mancanza di cambiamenti reattivi dell'umore

119 (37%)

LA DEPRESSIONE VITALE DI KURT SCHNEIDER

(Schneider 1920)

233 pazienti

somatizzazione, disturbo dell'equilibrio vitale e sensazione di perdita di vitalità

45 (14%)

GLI STATI DEPRESSIVI DI EMIL KRAEPELIN

(Kraepelin 1913)

233 pazienti

umore depresso, ritardo motorio, ritardo del pensiero
95 (28.5%)

La rinascita della psicopatologia

Durante l'ultimo decennio del XX secolo, la genetica molecolare è entrata sulla scena psichiatrica e all'alba del XXI secolo sono stati identificati i geni che codificano i bersagli primari degli psicofarmaci nel cervello, come i recettori accoppiati alle proteine G, i recettori nucleari-ormonali, i canali ionici, gli enzimi, ecc. È stato anche riconosciuto che qualsiasi popolazione empiricamente derivata sensibile al trattamento di un farmaco psicotropo potrebbe servire come punto di riferimento per ipotesi genetiche testabili sulla malattia mentale con l'impiego di un approccio di geni candidati. Sebbene i pazienti fossero ancora diagnosticati con diagnosi basate sul consenso nella clinica, iniziò l'esplorazione delle basi genetiche molecolari della biochimica delle diverse popolazioni diagnostiche (Lerer 2002).

Per soddisfare le nuove esigenze, nel 2002 è stata proposta una nuova metodologia per l'identificazione delle popolazioni cliniche per la ricerca: "omotipizzazione nosologica" con convalida farmacologica (Ban 2002).

Omotipizzazione nosologica

L'omologazione nosologica si basa sulla "psicopatologia strutturale", un termine coniato da Gyula Nyirö (1958), professore di psichiatria all'Università Medica di Budapest (ora Università Semmelweis) negli anni '50, per una branca della psicopatologia in cui la "struttura mentale" di Wernicke (1900, 1906) è combinata con la psicopatologia del XX secolo (Jasper 1913, 1962).

Nella psicopatologia strutturale le tre componenti (fasi) della "struttura mentale" di Wernicke (psicosensoriale, intrapsichica e psicomotoria), sono estese in tre "strutture psichiche": la "afferente-cognitiva", la "centrale-affettiva" e la "efferente-adattiva", in cui ogni struttura gerarchica consiste di diversi livelli, con ogni livello funzionalmente connesso con ogni altro all'interno e tra le strutture. Nel definire l'attività funzionale dei

diversi livelli di ogni struttura nell'elaborazione dei segnali nel cervello, Nyirö (1962) ha utilizzato un modello ontogenetico e ha suggerito che i cinque livelli della struttura afferente-cognitiva corrispondono a: (1) sensazione diffusa, (2) percezione differenziata, (3) formazione di immagini, (4) ideazione concreta e (5) ideazione astratta; i quattro livelli della struttura centrale-relazionale corrispondono a: (1) segnale primitivo indifferenziato ("antico"), (2) emozioni sensoriali e vitali, (3) emozioni intellettuali e (4) emozioni etiche, morali e sociali; e, i sei livelli della struttura efferente-adattiva corrispondono a (1) movimenti autonomi ("vegetativi") e riflessi semplici (elementari), (2) movimenti scoordinati, (3) stereotipi emozionali e istintuali, (4) fenomeni eco, (5) movimenti coordinati volontari diretti a obiettivi e (6) automatismi.

Gyula Nyirö (1958, 1962)

Psicopatologia strutturale

STRUTTURE

Modello ontogenetico

<u>afferente-cognitivo</u>	<u>centrale-affettivo</u>	<u>efferente-adattivo</u>
6.		automatismi
5. ideazione astratta	etica, emozioni sociali	movimenti volontari
4. ideazione concreta	emozioni intellettuali	eco fenomeni
3. formazione dell'immagine	emozione vitale	stereotipi emotivi
2. percezione differenziata	emozioni sensoriali	movimenti scoordinati
1. sensazione diffusa	segnale indifferenziato	riflessi semplici

Nel quadro di riferimento della psicopatologia strutturale, i sintomi psicopatologici derivano da anomalie nell'elaborazione dei segnali all'interno e attraverso i diversi livelli di queste strutture, e la natura dell'anomalia corrisponde al sito dell'anomalia nell'elaborazione, ad esempio, un'anomalia dell'elaborazione da "ideazione concreta" a "ideazione astratta" può produrre "concretizzazione" o da "ideazione astratta" a "emozioni etiche, sociali" a "affetto ristretto". ”

Gli omotipi nosologici sono identici nelle "unità elementari" (sintomi psicopatologici), cioè l'elaborazione dei segnali nei circuiti neuronali, ma per qualificarsi per un "omotipo nosologico" non basta l'anormalità nell'elaborazione dei segnali.

L'omotipizzazione nosologica si basa sul presupposto che anche se i sintomi seguono la loro malattia, come già notato da Galeno nel II secolo, è la malattia che definisce i suoi sintomi. Quindi, per qualificarsi per un "omotipo nosologico", un "omotipo basato sulla psicopatologia" deve essere assegnato alla stessa posizione nella "matrice nosologica", costruita con la considerazione dei tre principi classificatori della nosologia psichiatrica, cioè, la "totalità" di Cullen (1772) ("universale" o "parziale"), la "temporalità" di Kraepelin (1896) ("continua" o "episodica"), e la "polarità" di Leonhard (1957) ("bipolare" o "unipolare") (Ban 2000b, 2002).

Ogni "omotipo nosologico" farmacologicamente valido fornisce un potenziale concetto diagnostico per un disturbo mentale in cui i sintomi psicopatologici rappresentano anomalie distinte nell'elaborazione dei segnali tra i livelli all'interno e attraverso tre "strutture mentali", le caratteristiche formali dell'"inizio" (improvviso o insidioso), "decorso" (episodico o continuo) e "esito" (recupero o difetto) della sindrome mentale riflettono il processo patologico nella sua "totalità dinamica" e la "totalità dinamica" del processo patologico, nel suo insieme fornisce una struttura che è determinata dalla malattia (Ban 1987, 1992, 2002, 2007; Pethö 1990).

Gli "omotipi nosologici" convalidati farmacologicamente sono popolazioni più omogenee in termini di psicopatologia e nosologia psichiatrica rispetto alle popolazioni identificate con qualsiasi altro metodo. Dal momento che una popolazione sensibile al trattamento è un prerequisito per la ricerca neuropsicofarmacologica e per l'uso discriminante degli psicofarmaci, gli "omotipi nosologici" sono oggi il più adatto per la ricerca neuropsicofarmacologica e genetica molecolare, così come per la ricerca nella farmacoterapia dei disturbi psichiatrici.

Considerando che negli "omotipi nosologici", i sintomi psicopatologici sono percepiti come anomalie nell'elaborazione dei segnali nei circuiti neuronali del cervello umano che è dominato dai CR, gli "omotipi nosologici" potrebbero fornire l'anello mancante per utilizzare le anomalie dei parametri CR per collegare la "psicopatologia" con la "fisiopatologia" nel sistema nervoso centrale (SNC).

Il riflesso condizionato rivisitato

Fu anche Nyirö il primo a concettualizzare la psicopatologia strutturale nel quadro di riferimento del condizionamento. Nel suo saggio *L'aspetto strutturale dei processi mentali sulla base dei meccanismi riflessi*, pubblicato nel 1957, suggerì che nella formazione delle strutture mentali "l'inibizione differenziale" e nella regolazione delle connessioni tra esse "l'inibizione ritardata" giocano ruoli importanti. Sia "l'inibizione differenziale" che "l'inibizione ritardata" sono manifestazioni di "inibizione interna" nel "modello cerebrale" di Pavlov. ”

In linea con la concettualizzazione di Nyirö sono stati i risultati di Astrup (1962) che hanno indicato anomalie di "inibizione interna", come misurate da differenziazione CR e ritardo CR, nella schizofrenia cronica.

Un grande impulso allo studio delle variabili CR nella ricerca clinica in psichiatria è stato dato dai risultati degli studi elettrofisiologici alla fine degli anni '50, che hanno indicato che nella formazione delle CR sono coinvolti il tronco cerebrale e i nuclei reticolari del mesencefalo, così come i nuclei intralaminari del talamo (Ban 1964; Gastaut 1958).

Per rendere le variabili della CR accessibili alla ricerca, una "procedura di test di condizionamento" è stata sviluppata nei primi anni '60 nel Dipartimento di Psichiatria della McGill University, Montreal, con l'impiego solo della tecnica di chiusura delle palpebre (Ban e Levy 1961). Gli otto parametri di CR studiati con l'impiego della procedura erano: (1) l'estinzione del riflesso di orientamento (estinzione OR), (2) acquisizione CR, (3) estinzione CR, (4) generalizzazione CR, (5) differenziazione CR, (6) ritardo CR, (7) formazione CR secondaria e (8) inversione CR. La procedura è stata utilizzata nello studio delle funzioni della CR nella schizofrenia e nella depressione, così come nelle indagini cliniche con farmaci psicotropi. I risultati di questi studi sono stati pubblicati in diversi rapporti, compresa una monografia, *Experimental Approaches to Psychiatric Diagnoses* (Ban e Kerenyi 1964; Ban e Lehmann 1971; Ban, Lehmann e Green 1969, 1970; Choi, Ban, Lehmann e Adamo 1966; Hattangadi, Lidsky e Ban 1966; Hattangadi, Lidsky, Lee e Ban 1968).

Alla fine degli anni '60 la procedura di condizionamento-test alla McGill fu sostituita da una batteria di test di condizionamento con l'impiego di sette tecniche di condizionamento per lo studio dei meccanismi psicopatologici e degli effetti psicofarmacologici (Ban, Lehmann e Saxena 1970). La batteria includeva (1) il riflesso galvanico cutaneo (GSR), (2) la secrezione salivare, (3) la chiusura delle palpebre, (4) il ritiro difensivo delle dita, (5) il test di Ivanov-Smolensky per l'attività del sistema dei secondi segnali (1954), (6) una modifica del test di associazione di parole di Astrup (1962) e (7) una modifica della procedura di evitamento attivo di Lehmann (1968). Tuttavia, entro il 1970, il momento in cui la "batteria" è diventata pienamente operativa, la farmacologia comportamentale è stata sostituita dalla neurofarmacologia e l'interesse per la ricerca clinica con il metodo di condizionamento comportamentale è stato perso.

Mentre la ricerca clinica sul condizionamento è stata abbandonata, la ricerca di base sul condizionamento è continuata e all'alba del XXI secolo Joseph Knoll (2005), un professore ungherese di farmacologia, ha riconosciuto che la corteccia cerebrale umana con i suoi 10 miliardi di neuroni e i suoi 1 milione di miliardi di connessioni ha la capacità di ospitare il numero in costante crescita di nuove connessioni CR durante la vita (Edelman 1992). Il premio Nobel Eric Kandel (2007, 2009) ha scoperto che mentre l'architettura del comportamento, i circuiti neurali del cervello, rimangono costanti, cioè le stesse cellule si collegano invariabilmente con le stesse cellule, la forza delle connessioni sinaptiche aumenta con l'apprendimento e diminuisce con l'assuefazione. Kandel con i suoi collaboratori avevano anche mostrato i circuiti neuronali del condizionamento classico (riflesso di ritiro) in *Aplysia Californica* (Carew, Walters e Kandel 1981).

L'apprendimento e il condizionamento sono entrati nella ricerca genetica molecolare con il riconoscimento di Holger Hyden (1970) negli anni '60 che solo una parte del genoma, circa il 5-10%, è attivo alla nascita e il resto è attivato da fattori esterni. Hyden, un altro premio Nobel, aveva anche dimostrato che i fattori esterni, ad esempio, la stimolazione sensoriale, danno luogo a una maggiore sintesi di acido ribonucleico messaggero (mRNA), un prerequisito per "l'attivazione di aree cerebrali fino ad allora silenziose" quando è coinvolto l'apprendimento (condizionamento). Inoltre, già negli anni '80 è stata presa in considerazione la possibilità che anche se la formazione di CR,

l'apertura di nuove vie precedentemente non operative nel cervello sono sotto controllo genetico, l'attivazione di queste vie dipende da fattori esterni (Ban e Guy 1985). Tuttavia, nonostante tutti i progressi nella scoperta della biologia dell'apprendimento, l'assillante domanda sulla relazione tra la patologia mentale e le funzioni CR, è rimasta finora senza risposta.

Dalla psichiatria alla neuronologia

Durante gli ultimi 200 anni il linguaggio della psichiatria è cambiato continuamente riflettendo i cambiamenti nella concettualizzazione della follia.

Il termine "riflesso psichico" introdotto da Griesinger nel 1843 fu sostituito dal termine "riflesso condizionato" da Pavlov (1906) nei primi anni del XX secolo; il termine "nevrosi" introdotto da Cullen nel 1777 fu abbandonato con la pubblicazione del DSM-III nel 1980; l'uso del termine "psicosi", adottato da Feuchtersleben nel 1845, è stato ristretto da Kurt Schneider (1950) a metà del XX secolo, limitando il suo uso alla "malattia psichiatrica" distinta dalle anomalie della personalità; e il termine "psichiatria" coniato da Reil nel 1808, con la sua implicita separazione della mente ("psiche") dal corpo, è diventato anacronistico con la nascita della neuropsicofarmacologia negli anni 50.

Considerando che nel nostro attuale quadro di riferimento l'attività psichica si basa sull'elaborazione di segnali in circuiti neuronali nel cervello, con alcuni dei passaggi neuronali già mappati dal metodo della fluorescenza istochimica di Falck-Hillarp, un termine come "neuronologia" corrisponderebbe più strettamente a un concetto contemporaneo della disciplina che si occupa dello studio e del trattamento della "follia", che della "psichiatria" (Dahlström e Fuxe 1964; Falck, Hillarp, Thieme e Torp 1962).

Mentre la ricerca di un linguaggio che aiuti a tradurre la follia in biologia continua e la concettualizzazione della follia continua a cambiare, l'affermazione di Porter (2002) nei primi anni del XXI secolo, che "La follia può essere vecchia come l'umanità", è rimasta altrettanto vera oggi quanto l'affermazione di Charcot (1877) che "La malattia è da sempre presente e nulla cambia di essa; siamo noi che cambiamo, quando impariamo a riconoscere ciò che prima era impercettibile", circa 150 anni fa.

Bibliografia

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-Universidad Federal; 1990.

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

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

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

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

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(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 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 Pofessor Eugen Vencovsky.* Prague: State Publishing House; 1968.

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

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

Leonhard K. *Classification of Endogenous Psychoses (translated from the 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 Langua Francoise.* Paris; Hachette Cie; 1877.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nyirö Gy. A lelki mukodesek strukturalis szemlelete a reflexfolyamattal 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 kritériumok 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, Tusnányi 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.