

Thomas A. Ban:

Neuropsychopharmacologia es a psichiatria elfelejtett nyelve

Elmezavarok: A pszichiátriától a neuropszichofarmakológián át a
neuronológia felé

Pogany László fordította az eredeti angolról magyarra

Contents

A neurozistól a pszichózisig

A feltételes reflex fogalmanak bevezetése

A psichiatria nyelveinek fejlődése

 Bevezetés a psychopathológiába

 Bevezetés a nosológiába

A psichiatria elfeledett nyelve

A psichiatria nyelveinek újra felfedezése

 A nosologia újraszűzése

 Diagnostic Criteria of Research

 Composite Diagnostic Evaluation System

 A psychopathologia újraszűzése

 Nosologiai homotypizálás

A feltételes reflex újraértelmezése

A psichiatriától a neuronológiáig

References

A neurózistól a pszichózisig

Az elmebetegség egyidős lehet az emberiséggel (Porter 2002). Ugyanakkor, az a tudományos fejlődés, amely az "elmebetegséggel" foglalkozó tudományág születéséhez vezetett, csak a XVIII. század végén kezdődött el. Egyik alapkövének a William Cullen által bevezetett (1777) neurosis fogalmat tekintik, melyet olyan kórfolyamatokra értett,

amelyeket az “idegek betegsége” okoz, a másik fontos momentum pedig az elmezavarok, “vesania-k” Cullen által megalkotott osztályozása, amelyekben az mentális zavarok a “neurózisok” négy rendje közül az egyiket jelentették (Littre 1877).

Cullen tekintélyes orvosprofesszor és fizikus volt az edinburghi egyetemen, így az általa megalkotott klasszifikációs rendszerre felfigyeltek Európában és az Egyesült Államokban is. Ennélfogva klasszifikációs rendszerét melyben az “elmezavart” az idegek betegségével hozta összefüggésbe nem hagyhatták figyelmen kívül a “mentalisták” sem (őket egyesek “német romantikusoknak” is nevezik), akik az elmebetegségeket a “szellem” károsodásával magyarázták (Pichot 1983; Shorter 2005).

Annak érdekében, hogy a mentális betegségek magyarázatában a hangsúly visszakerülhessen az “idegekről” (agyról) a pszichére, Johann Christian Reil hallei orvosprofesszor 1808-ban bevezette a “*psychiaterie*” fogalmát, amelyet Johann Christian Heinroth, lipcsei professzor később “*psychiatrie*”-ra módosított.

Heinroth 1818-ban megjelent, “A lelki élet zavarainak tankönyve” című nagyhatású művének köszönhetően terjedt el világszerte a “pszichiátria” fogalom (Pichot 1983). A “mentalisták” hatása hosszú időre jelentősen befolyásolta a pszichiátria nevezéktanát és gondolkodásmódját.

Ernst Feuchtersleben, a bécsi egyetem dékánja, bár nem tartozott a “mentalisták” közé, átvette nevezéktanukból a “psychosis” fogalmat és “Az orvosi pszichológia” című tankönyvében azokra az elmezavarban szenvedő páciensekre alkalmazta akik Cullen klasszifikációjában a “vesania” kategóriába tartoztak volna. Az elmebetegségben, “pszichózisban” szenvedők csoportjának elkülönítése a “neurózisban” szenvedőkétől egyben a pszichiátria leválasztását is jelentette a neurológiáról. Feuchtersleben vonatkoztatási rendszerében “minden mentális zavar hátterében az idegrendszer betegsége áll, de nem minden idegrendszeri károsodás jár mentális zavarral” (Pichot 1983).

A pszichiátria fejlődését megalapozó fogalmak bevezetése

William Cullen
Edinburgh
Neurózis
1777

Johann Christian Reil
Halle
Psychaterie
1808

Johann Christian Heinroth
Leipzig
Psychiatrie
1818

Ernst Feuchtersleben
Bécs
Psychosis
1845

A feltételes reflex fogalmának bevezetése

1845-ben, ugyanabban az évben amikor Feuchtersleben tankönyve megjelent, Wilhelm Griesinger megjelentette a *“Pszichés betegségek kórtana és kezelése”* című művét. Griesinger a pszichiátriát a természettudományok részének tekintette, szerinte a mentális működések alapját idegi tevékenység képezi és a mentális zavarok pedig idegrendszeri betegségek tüneteinek tekinthetők.

Sir Charles Bell (1811) és François Magendie (1822) a szenzoros bemenetet a motoros válasszal összekapcsoló gerincvelői reflex ívvel kapcsolatos felismeréseinek hatására Griesinger 1843-ban elsőként fogalmazta meg azt, hogy a mentális tevékenységek alapvetően “reflex aktivitásnak” tekinthetők. Ugyancsak elsőként írta le 1843-ban az úgynevezett “pszichés reflex tevékenységet” (psychische Reflexaktionen).

Azáltal, hogy a “reflexet” a mentális tevékenység alkotóelemének nyilvánította 1843-ban, Griesinger megnyitotta az utat a pszichiátria, mint orvosi diszciplína fejlődése előtt. Húsz évvel ezt követően, 1863-ban Iván Mihajlovics Szecsenov orosz élettanász, aki Claude Bernard párizsi laboratóriumában vizsgálta az “idegi gátlást” béka központi idegrendszerén, reflektált a Griesinger által lefektetett alapokra. “Agyi reflexek” című

monográfiájában levezette, hogy valamennyi agyi működés, a “pszichés tevékenységet” is beleértve reflex alapú és mint ilyen, olyan törvényszerűségek alapján működik amelyek kutatás révén megismerhetők (Szecsenov 1935; Wells 1956). A “pszichés reflex” koncepcióját a a XIX. század végén Camillo Golgi (1874) támasztotta alá, amikor ezüstözési technikával azonosította a bulbus olphactorius multipoláris sejtjeit (Golgi sejtek), majd Santiago Ramon y Cajal 1894-ben leírta, hogy az idegrendszer morfológiai és funkcionális egysége a *neuron*, valamint 1906-ban Sherrington kimutatta, hogy a neuronok közötti átvitel szinapszisokon keresztül történik.

Az idegrendszeri működések háttérében levő struktúrákkal kapcsolatos felfedezések

Camillo Golgi
Olaszország
1874

Bulbus olphactorius multipoláris sejtjei

Ramon y Cajal
Spanyolország
1883

Charles Sherrington
Anglia
1906

Szinapszis, mint a sejtek közötti átvitel funkcionális helye

Carl Wernicke, a breslauer egyetem neurológia és pszichiátria professzora elfogadva Griesinger felfogását, miszerint a mentális működések alapját reflexek képezik, 1881-től 1883-ig ezzel a területtel foglalkozott, felosztotta a *pszichózisokat*

(pszichiátriai betegségeket) a “pszichés reflexek” pszichoszensoros, intrapszichés (transzkortikális) és/vagy pszichomotoros komponenseinek hiper-, hipo- illetve parafunkciója alapján.

A “pszichés reflexek” Pavlov kutatásainak középpontjába kerültek, érdeklődését az irányította erre a kérdésre, hogy a kísérleti állatok ál-étetése során a gyomorszekréció fokozódását figyelte meg (Pavlov 1906). A jelenség tanulmányozására tervezett kísérleti elrendezésében megfigyelhető és mérhető volt a kutyák különböző ingerek hatására fokozódó nyálelválasztása a parotiszban kialakított sipolyon keresztül.

Ezzel a módszerrel figyelte meg Pavlov azt a jelenséget, hogy bármilyen szenzoros ingernek (csengő hangja az eredeti kísérletekben) ismételt egybeesése egy bizonyos reflexet kiváltó tényezővel (pl. étel hatására megindul a kutya nyálelválasztása) azt eredményezi, hogy a szenzoros inger később önmagában is képes kiváltani azt a választ amit korábban csak egyetlen, specifikus inger váltott ki (pl. étel kerül a kutya szájába).

Pavlov ezt azzal magyarázta, hogy minden egyes újonnan létrejött, általa feltételes reflexnek elnevezett jelenség alapjaként egy új, korábban nem működő út nyílt meg a központi idegrendszerben. Ennek megfelelően feltételezte, hogy egy olyan “pszichés tevékenység” mint a nyálelválasztás fokozódása a csengő hangjára lényegében a szenzoros ingerek kortikális feldolgozásának változása révén valósul meg. Pavlov emellett leírta a “pszichés reflexet”, a szenzoros ingerek kortikális feldolgozásában történt változásokat amelyek az általa kidolgozott magatartásvizsgálati módszerrel tanulmányozható. Annak érdekében, hogy elkülöníthető legyen a magatartás szintjén megkülönböztethetetlen tanult reflex a veleszületett reflextől, bevezette a feltételes reflex és feltétlen reflex fogalmát.

A huszadik század első két évtizedében Pavlov és munkatársai megállapították, hogy az emlősök agya eredendően alkalmas feltételes reflexek kialakulására, a kialakult feltételes reflexek kioltására illetve gátlására valamint a gátlás oldására. Sikerült feltárniuk, hogy mielőtt a feltételes reflex egyetlen ingerre korlátozódna, egy átmeneti időszakban bármilyen, a feltételes ingerre hasonló szenzoros inger elindíthatja a feltételes reflexet. A két alapvető idegrendszeri működés, az ingerlés és a gátlás hatása a magatartás szintjén a feltételes reflex kialakulásában illetve kioltásában nyilvánul meg. Az idegrendszer képes differenciálni a különböző típusú ingerek között, olyan módon,

hogy megerősíti az egyik ingert (pozitív inger) és nem erősíti meg a másikat (negatív inger). A kialakult feltételes reflex “visszafordítása” is lehetséges azáltal, hogy a megerősítés áttevődik a pozitív stimulusról a korábban negatívnak minősítettre. Emellett az agy képes a feltételes reflex késleltetésére valamint másodlagos feltételes reflexek és feltételes reflex láncolatok kialakítására a már meglévő feltételes reflexek alapján (Ban 1964; Gantt 1948; Pavlov 1927).

Pavlov eredményei:

FELFEDEZTE, hogy bármely szenzoros inger specifikus stimulus szignállá válhat amennyiben ismételten együtt jelentkezik a specifikus ingerrel

Felfedezését azzal a feltételezéssel MAGYARÁZTA, hogy az idegrendszerben egy új, korábban nem működő útvonal nyílt meg

FELTÉTELEZTE, hogy a “pszichés tevékenység” a szenzoros ingerek feldolgozásában bekövetkezett változások eredményének tekinthető

A korábban használt “pszichés reflex” elnevezés helyett a “feltételes reflex” fogalmat VEZETTE BE.

LEÍRTA az agy jelfeldolgozó képességét, amely a feltételes reflexek működésének megfigyelése révén vizsgálható.

kialakulás

extinkció

dizinhibíció

generalizáció

differenciáció

visszafordulás

késleltetés

másodlagos feltételes reflex kialakulás

feltételes reflex láncolat kialakulás

Az 1930-as évek elején Pavlov az állatkísérletek mellett humán kísérleteket is végzett, kimutatva, hogy a szenzoros ingerekkel együtt alkalmazott verbális ingerrel is kiváltható a feltételes reflex. Mivel a verbális jelzéseket szenzoros ingerekre építették rá, Pavlov ezt második jelzőrendszernek, míg az eredeti szenzoros ingerekkel kiváltott válasz esetében az első jelzőrendszer fogalmát használta. Mivel a feltételes reflex mind az első, mind a második jelzőrendszer esetében feltétlen rendszerekre épül fel, Pavlov megkülönböztette az alacsonyabb (feltétlen reflexen alapuló) és magasabb (feltételes reflexen alapuló) idegrendszeri tevékenységet.

Pavlov felfogása szerint a mentális működés magasabb idegrendszeri tevékenység eredménye, a kóros mentális működés pedig ennek megfelelően a második jelzőrendszer hibás működésének eredménye. Az eredmények arra utalnak, hogy a verbális ingerek által kiváltott feltételes reflexek represszálják a szenzoros ingerek által kiváltott feltételes reflexeket, utóbbiak pedig képesek represszálni a feltétlen reflexeket, kijelenthető, hogy az emberi magatartás vezérlése verbális ingerek által történik (Ban 1966; Bykov 1957; Ivanov-Smolensky 1954; Wells 1956).

Mivel az első és második jelzőrendszer feltételes reflexei az agy ugyanazon veleszületett képességén alapulnak, a feltételes reflexekkel kapcsolatos különböző jelenségek (kialakulás, generalizáció, differenciáció, másodlagos feltételes reflex kialakulás) a normál és kóros mentális működések tanulmányozásának indirekt eszközeként használhatók fel. Ennek megfelelően, amennyiben a kórosan működő feltételes reflex összefüggésbe hozható a pszichopathológiai jelenséggel és a háttérben álló abnormális idegi működéssel, a feltételes reflex paraméterei összekapcsolhatják a mentális tünetek “nyelvét” a patológiás agyműködés “nyelvével”.

A humán mentális tevékenységet lehetővé tevő agyi képességek

Verbális ingerekkel helyettesíthető a feltételes reflexet kiváltó szenzoros feltételes inger

A szenzoros ingerek által kiváltott feltételes reflexek szupresszálhatják a feltétlen reflexeket és a verbális ingerek által

kiváltott feltételes reflexek szupresszálják a szenzoros jelzések által kiváltott feltételes reflexeket

Az elsődleges (szenzoros) jelzések és a másodlagos (verbális) jelzések által kiváltott feltételes reflexek háttérében az agy azonos, feltételes reflex kialakulását lehetővé tevő képessége áll.

A működés alapvetően feltételes reflexek kialakulása által valósul meg, a verbális jelzésekre alapuló feltételes reflexek dominanciájával
A kóros mentális működésben a másodlagos jelzőrendszer hibás működése nyilvánul meg

A feltételes reflexek különböző paramétereinek vizsgálata az elsődleges és másodlagos jelzőrendszerek normális és hibás működésének vizsgálatának eszközeként használható fel.

Amennyiben sikerül összefüggést találni a feltételes reflexek, a pszichopathológia és az ennek háttérben álló kórélettani folyamatok között, a feltételes reflexek tulajdonságainak vizsgálata segíthet összekapcsolni a pszichiátriai tüneteket az agyműködéssel.

A pszichiátria nyelvének fejlődése

Bevezetés a pszichopathológiába

Galenusz (131-201) szerint a tünetek úgy követik a betegséget, mint árnyéka az embert (Garrison 1929). A “pszichiátria nyelvének”, a pszichopathológiának a fejlődése azonban csak a XIX. század közepén kezdődött el, amikor az elmezavarban szenvedő betegek különböző típusainak, csoportjainak körülhatárolására történtek az első kísérletek.

A pszichopathológia kifejezés először Feuchtersleben tankönyvében jelenik meg, ugyanabban a könyvben, amelyben a pszichózis fogalmát is bevezeti. A kifejezést a XIX. század második felében a “pszichiátria” szinonimájaként használták.

A XIX. század folyamán a pszichopathológia szótára folyamatosan gyarapodott. Esquirol 1838-ban felosztotta a percepciózavarokat illúziókra (valós perceptuális élmények torzításának vagy téves interpretációjának eredménye) és hallucinációkra (olyan perceptuális élmények, melyek nem feleltethetők meg objektív szenzoros környezeti ingerekkel). Griesinger 1845-ben megkülönböztette a pseudohallucinációkat

a “valódi” hallucinációktól (melyeket általában egyszerűen hallucinációnak neveznek). Wernicke 1881-ben különbséget tett a dysmnesia (memóriazavar) és a demencia között (a személyiség károsodása).

A pszichopathológia segítségével lehetett lefektetni a pszichiátria alapjait a XX.század első éveiben. Fontos momentuma volt ennek a fejlődésnek Karl Jaspers (1910, 1913) megállapítása, mely szerint a különböző pszichiátriai betegségekben szenvedő páciensek különböző módon érzékelik és dolgozzák fel a “valóságot” (információt). Jaspers felismerése, mely szerint összefüggés van a páciensek valóságmegélésének módja és betegségük között, vezetett el a fenomenológiai pszichopathológia (fenomenológia), a pszichopathológia azon ágának születéséhez amely az egyén kóros szubjektív tapasztalataival foglalkozik. Emellett különválaszthatóvá vált a pszichiátriai betegségfolyamat (amely kóros élményekkel jár) a kóros személyiségfejlődéstől (ami a normától eltérő magatartásban nyilvánul meg).

A fenomenológia szemszögéből nézve a diagnózist nem az a tartalom határozza meg, amiről a páciens beszél, hanem az a mód, ahogy ezt ő megéli, ezek lehetnek “szomatikus hallucinációk” (olyan, a testtel kapcsolatos élmények melyekhez nem rendelhető objektív, valós stimulus), “kényszergondolatok” (az egyén akaratától függetlenül fennmaradó gondolatok) illetve “hypochondriás téveszmék” (Fish 1967; Taylor 1981).

A téveszmék esetében sem ezek tartalma (vonatkoztatásos, erotomán, perszekutoros, stb.) hanem megjelenési “formája” (hirtelen megjelenő, kidolgozott téveszme vagy “deluzív percepció”, egy objektíven észlelt tárgyhoz kapcsolt téveszmés értelmezés) az ami a kóros idegrendszeri feldolgozásra jellemző és ami alapján elkülöníthetőek egymástól az egyes pszichés betegségek (Guy and Ban 1982; Hamilton 1985).

Kurt Schneider (1920,1950) fenomenológiai elemzések alapján tett különbséget a “vitális depresszió” és az “egyéb depressziók” között, elkülönítette a személyiségzavarokat, valamint az “abnormális pszichológiát” a pszichózisoktól, melyek “kóros élmények” formájában jelennek meg.

A heidelbergi egyetem pszichiátriai klinikáján az 1918-tól 1933-ig tartó időszakban Hans Gruhle és Wilhelm Mayer-Gross pszichiátriai betegek fenomenológiai elemzését végezték (Shorter 2005).

Munkásságuk során új elnevezéseket is alkottak, mint “kondenzáció” (több, különböző gondolatnak egy új fogalomba való összesűritése) és “onematopoesis” (olyan mondatok alkotása, melyekben a nyelvi szabályokat figyelmen kívül hagyják), a pszichomotilitás zavarainak területén pedig az “ambitendencia”(a magatartást két, ellentétes irányba befolyásoló készletések) valamint a “parakinesis” (abnormális mozgások). A fenomenológia különbséget tesz a dysphoria (a vitális érzelmek negatív végpontja) és a dysthymia (a hangulat negatív végpontja) valamint pszichomotoros retardáció és pszichomotoros inhibíció (a lelassult motoros tevékenység élménye) között.

Emellett a heidelbergi kutatócsoport az egyes pszichiátriai kórképeket összekötötte az esetükben fennálló pszichopatológiai tüneteket leíró kifejezésekkel, pl. a “tangenciális gondolkodás” és a szkizofrénia, a “cirkumsztanciális gondolkodás” és a demencia valamint a “rumináció” és a depressziók esetében, ezáltal hozzájárultak a pszichiátria szóhasználatának megalkotásához.

A heidelbergi pszichiátriai iskola (1918-1933)

Fenomenológiai analízis

a pszichiátriai nyelv szótára

a szimbolizáció zavarai (kondenzáció, onematopoesis)

a pszichomotilitás zavarai (ambitendencia, parakinesis)

Megkülönböztették

dysphoriát a dysthymiától

a psychomotoros retardációt a psychomotoros inhibíciótól

TÜNETEK ÉS DIAGNÓZISOK

**tangenciális gondolkodás-szkizofréniák
cirkumsztanciális gondolkodás-demenciák
rumináció-depresszió**

Bevezetés a nozológiába

A pszichopathológia a kórfolyamatok keresztmetszeti képét leíró szótára kiegészült a pszichiátriai nozológia szavaival annak érdekében, hogy a kórképek “egésze”, a folyamatok dinamikája a betegségkezdetől a lefolyáson át a kimenetelig leírhatóvá váljon (Ban 1987).

A pszichopathológia és pszichiátriai nozológia között szoros kapcsolat van: míg a pszichopathológia a tünetek leírására fókuszál (kóros szubjektív élmények és jelek) addig a nozológia a tünetek és jelek szintéziséből betegség egységeket hoz létre és ezek klasszifikációjára törekszik (Jaspers 1962). A klasszifikációk a betegségek elnevezését és leírását, kritériumait tartalmazzák, a nozológia a betegségkategóriák és klasszifikációik kialakulásának módszertanával foglalkozik (Ban 2000).

A nozológia kifejezés először Robert James orvosi szótárában tűnik fel 1743-ban, majd Francois Boissier de Sauvages huszonöt évvel később, 1768-ban megjelent *Nosologia Methodica* című művében jelent meg ismét.

Művében de Sauvages megfogalmazza, hogy egy adott betegséget tüneteinek felsorolásával kell úgy definiálni, hogy ezáltal azonosítható és megkülönböztethető legyen más betegségetől, a klasszifikációs rendszert pedig úgy kell megalkotni, minden beteg csak egyetlen osztályba legyen sorolható. A betegség meghatározásakor a hangsúlyt arra fektette, hogy minden azonos betegségben szenvedő páciens tünete azonosak és különböznek bármilyen más betegségben szenvedő beteg tüneteitől. A betegség osztályok esetében pedig a különböző betegségek lefolyás- és a kimenetelbeli hasonlóságát tartotta lényegesnek, függetlenül a tüneti képek közötti különbségtől.

1772-ben Cullen a mentális zavarokat négy osztályba sorolta: amentia (az ítéloképesség hiánya, a beteg nem ismeri fel a különböző dolgok közötti összefüggéseket), melancholia (“részleges elmebaj” dyspepsia nélkül, megjelenése az adott személyt foglalkoztató témától függően változhat), mania (“általános elmebaj”) és

az oneroidynia (violens és szenvedést okozó képzelődés alvás közben) (Menninger, Mayman and Pruyser 1968).

Az univerzális (totális) elmezavar elkülönítése a részleges elmezavartól a pathológia teljessége vagy részlegessége alapján befolyásolta a mentális betegségek XIX. századi klasszifikációit. Philip Pinel 1798-as és Jean-Étienne Dominique Esquirol 1838-ban megjelent osztályozásában különbséget tesz a mania (univerzális elmezavar) és a monomániák (parciális elmezavarok) között. Karl Kahlbaum 1863-ban elkülönítette a “vesania”-t (totális-univerzális elmezavar) a “vecordia”-tól (parciális elmezavar).

Az univerzális és a parciális elmezavar közötti határvonalat a pszichopathológia súlyossága, személyiséget destruáló hatása és/vagy a betegségbelátás hiánya alapján húzták meg a tizenkilencedik század második felében. Így az Ernest-Charles Lasègue által 1852-ben leírt persecutoros téveszmés pszichózis (a kórképet Kahlbaum 1874-ben paranoiának nevezte el) parciális elmezavarnak minősült a személyiség destrukció hiánya miatt. A Westphal által 1878-ban “obszesszív állapotnak” (*Zwangsvorstellungen*), nevezett kórkép, mely az obszesszív-kompulzív neurózis előfutárának tekinthető “abortív elmezavarnak”, a parciális elmezavar egy típusának minősült mivel a páciensek tisztában voltak állapotuk kóros voltával.

Az univerzális és parciális elmezavar közötti különbségtétel koncepciója az 1960-as évekig fennmaradt.

Emil Kraepelin 1913-ban tankönyvének nyolcadik kiadásában az univerzális és parciális elmezavar közötti különbségtétel logikája alapján különítette el a paranoiát és paraphréniákat (parciális elmezavarok) a demencia praecoxtól (totális elmezavar). Karl Leonhard az 1957-ben kiadott *Az endogén pszichózisok klasszifikációja* című művében szintén ennek megfelelően különítette el a “tisztá mániát” és “tisztá melankóliát” (totális elmezavarok) a “tisztá eufóriáktól” és “tisztá depressziótól”.

A tizenhetedik század végén, Boissier de Sauvages és Cullen előtt Sydenham a betegséget egy olyan “saját természetrajza” által vezérelt folyamatként értelmezte, amely egy törvényszerű és előre látható lefolyást követ (Ban 2000). A pszichiátriában azonban csak mintegy kétszáz évvel később, 1854-ben írta le Falret az “időbeli tulajdonságai alapján” a *folie circulaire*-t, melyet később mániás-depressziós pszichózisnak neveztek el. Ugyancsak Falret állapította meg az 1860-as évek közepén, hogy a pszichiátriai

betegségek természetes alakja feltételez egy jól meghatározott, előre látható lefolyást és fordítva, jól definiált, kiszámítható kórlefolyás esetén feltételezhető egy specifikus kialakulási mintázatú betegség entitás megléte (Pichot 1983).

Falret nézetéhez hasonló fogalmazott meg Kahlbaum 1874-ben “nozológiai posztulátumában”. Sydenham betegség koncepciójának hatására tért át Kraepelin a tankönyvének negyedik kiadásában (1894) használt, tünetegyüttesekre alapozott klasszifikációról az ötödik kiadásban (1896) alkalmazott, betegségre alapuló klasszifikációra.

Az endogén pszichózisok Kraepelin által 1899-ben bevezett, “időbeli tulajdonságok alapján” történt dichotomizáló felosztása a kórlefolyást és a kimenetelt vette figyelembe. Tankönyvének hatodik kiadásában megkülönböztette az epizodikus lefolyású, az epizódok között teljes remisszióval járó mániás-depressziós elmezavart a folyamatos zajlású dementia praecoxtól. Ez a korábbi pszichiátriai diagnosztikus kategóriák és klasszifikációk újraértékelését tette szükségessé, különösen a Paul Julius Möbius által “endogén pszichózisok”-nak nevezett kórképek esetében. Az újraértékelés során mind az epizodikus, mind pedig a folyamatos lefolyású betegségeket további típusokra osztották.

Az epizodikus lefolyású, az egyes epizódok között teljes remisszióval járó betegségek között a “rohamokban jelentkező” (néhány perctől néhány óráig tartó) kórképeket, mint a Lasègue által 1877-ben leírt “mentális vertigo” és a “fázisokban jelentkező” (néhány naptól évekig tartó), mint az Edna Neele által 1949-ben “fázikus pszichózisnak” nevezett kórállapotot elkülönítették az olyan epizodikus lefolyású kórképektől melyekben az epizódok között nem kerül sor teljes remisszióra, mint például a szkizofréniák esetében (Bleuler 1911). A “folyamatos zajlású” kórképek esetében pedig különbséget tettek az olyan betegségek között, melyekben differenciált végállapot írható le (pl. a Leonhard-féle defekt szkizofréniá (1936), melyet később szisztematikus szkizofréniának neveztek át) az olyanoktól, amelyek egy differenciálatlan “terminális állapothoz” vezetnek (pl. Alzheimer-kór, 1907) (Ban 2000).

Az endogén pszichózisok Kraepelin-féle osztályozásának módosítása előbb Karl Kleist által (1921, 1923, 1928) majd Karl Leonhard által (1957) történt, Leonhard megtartotta Kleist egyes kategóriáit (pl. cikloid pszichózisok).

Saját rendszerébe Leonhard átemelte Neele (1949) polaritás- és Wernicke (1881, 1899) “mentális struktúra” koncepcióját. A polaritás bevezetésével a lefolyás és kimenetel alapján már elkülönített kategóriákat tovább osztotta unipoláris és bipoláris kórképekre, ezeken belül pedig a pszichopathológia jellege alapján afferens-kognitív (pszichoszenzoros), centrális-affektív (intrapszichés), vagy efferens-motoros (pszichomotoros) komponensek írhatók le Wernicke “mentális struktúra” koncepciója alapján.

Leonhard 1957-es osztályozásában a bipoláris kórképeket folyamatosan változó, polimorf betegségképpel jellemzi, melyekben mindkét véglet (hangulat, gondolkodás, érzelmek, motorium tekintetében) lehetősége folyamatosan jelen van.

A polaritás szerint Leonhard két osztályra osztotta fel Kraepelin dementia praecox, Bleuler szkizofrénia kategóriáját: (bipoláris) non-szisztematikus szkizofrénia és (unipoláris) szisztematikus szkizofrénia. Wernicke “mentális struktúra” koncepciója alapján pedig tovább osztotta a non-szisztematikus szkizofrénia csoportját katafáziára, affektus telített paraphrénia és periodikus katatóniára. A szisztematikus szkizofrénia csoportján belül ugyancsak három típust különböztetett meg: parafrénia (hat altípussal), hebefrénia (négy altípussal) és katatónia (hat altípussal).

Ugyancsak a polaritás alapján osztotta fel a mániás-depressziós elmezavart (bipoláris) mániás-depressziós betegségre és (unipoláris) fázisos pszichózisra, a Wernicke-féle mentális struktúra alapján pedig a mániás-depressziós betegségről leválasztotta a cikloid pszichózisokat, melyek között megkülönböztette az “izgatott-gátolt konfúziós pszichózist”, a “szorongás-boldogság pszichózist” és a “hiperkinetikus-akinetikus motilitás pszichózist”.

Ezek mellett, a Cullen által bevezetett “totalitás” elv alapján elkülöníti a “tisza mániát” a “tisza eufóriától” és a “tisza melankóliát” a “tisza depressziótól”, ezek mindegyikét öt különböző altípusra osztva.

A “bipoláris-polimorf” kórképeken belül a határvonalat a “mániás-depressziós betegség” és a “cikloid pszichózisok” között a polaritás jellege jelenti: míg a mániás-depressziós zavarok esetében a polaritás nagyrészt a hangulatra vonatkozik, a cikloid pszichózisok esetében a gondolkodás zavarára (“izgatott-gátolt konfúziós pszichózis”), érzelmekre (“szorongás-boldogság pszichózis”) vagy a psychomotoriumra (“hyperkinetikus-

akinetikus motilitás pszichózis”). Az “unipoláris-monomorf” betegségeken belül az alapján tesz különbséget a “tisza mánia” és “tisza melankólia” valamint a “tisza euphoria” és a “tisza depresszió” között, hogy míg az első kettő esetében a teljes “mentális struktúra” érintett, a második kettő esetében pedig csak ez csak részlegesen érintett.

Az endogén pszichózisok Leonhard általi osztályozása 1957-ben, a neuropszichofarmakológia kezdetével egyidőben jelent meg.

A pszichiátria elfeledett nyelve

Moreau de Tours (1845) álma az 1950-es évek közepén valósulhatott meg: lehetségessé vált a pszichiátriai betegségek vizsgálata olyan gyógyszerek alkalmazásának segítségével mint a klorpromazin, rezerpin, imipramin és iproniazid. Ebben az időszakban mutatták ki a monoaminerg transzmitterek jelenlétét az agyban, leírták a kémiai szinaptikus átvitel részleteit és megjelent a spektrofotofluoriméter (Ban 1969; Bowman, Caulfield and Udenfriend 1955; Delay and Deniker 1952; Kline 1958; Kuhn 1957; Twarog and Page 1953; Vogt 1954). A neurotranszmitterek és metabolitjaik koncentrációjának mérhetővé válása lehetővé tette a neurofarmakológia fejlődését. Megnyílt az út a neuropszichofarmakológia, egy olyan új tudományterület fejlődése előtt is, amely az idegi és pszichés folyamatok közötti kapcsolatot vizsgálja a központi idegrendszerben ható gyógyszerek segítségével (Ban and Ucha Udabe 2006).

1955-ben, a spektrofotofluorimetria bevezetésének évében Pletscher, Shore és Brodie a National Heart Institute-ban rezerpin alkalmazását követően az agyban szerotonin szint csökkenést tapasztaltak, a rezerpin antihipertenzív céllal történt alkalmazása során pedig korábban azt tapasztalták, hogy a betegek egy részében depresszív állapotot idéz elő (Freis 1954; Mueller, Pryor, Gibbons and Orgain 1955).

Egy évvel ezt követően, 1956-ban Pletscher, majd Besendorf és Pletscher iproniazid alkalmazása után agyi szerotonin koncentráció emelkedést írt le. Ez a monoamino oxidáz gátló korábbi megfigyelések szerint tuberkulózisban szenvedő

beteg kezelésénél euforikus állapotot eredményezett (Flaherty 1952; Selikoff, Robitzek és Orenstein 1952).

Abraham Wikler amerikai pszichiáter és farmakológus az elsők között (1957) látta meg azt, hogy a neuropszichofarmakológia új perspektívát jelent a pszichiátriai betegségek megértése és kezelése tekintetében. *The Relation of Psychiatry to Pharmacology* című, 1957-ben megjelent monográfiájában felvetette annak lehetőségét, hogy ismert hatású pszichotróp szerek hatásmechanizmusának vizsgálata révén felfedhető lehet a mentális zavarok neurokémiai háttere, amely egyben a racionális terápiák megtervezésének előfeltétele lenne.

Az 1960-as évek a pszichiátriában paradigmaváltás történt, az érdeklődés a pszichopathológiáról és pszichodinamikáról a pszichofarmakológiára irányult, annak reményében, hogy a gyógyszerek alkalmazása során szerzett tapasztalatok hozzásegíthetnek a mentális betegségek biológiai hátterének megértéséhez. Az 1970-es évekre a kutatók figyelmét a pszichopathológia és pszichiátriai nozológia helyett már a pszichiátriai betegségek biokémiájának kutatása kötötte le.

A neuropszichofarmakológia fejlődése Arvid Carlsson (1961) pszichotróp szerekkel kiváltott agyi monoamin változásokkal kapcsolatos eredményeitől kapott lendületet. Ez nyitotta meg az utat az affektív zavarok katekolamin hipotézise (Schildkraut 1965, Bunny és Davis 1965) és a szkizofrénia dopamin hipotézise előtt (Jacques Van Rossum 1967).

Ugyanakkor, már a kezdeti időszakban utaltak arra jelek, hogy az új irányzat sem mentes a problémáktól. Kezdetől fogva nyilvánvaló volt, hogy a neuropszichofarmakológiai kutatások egyik lényeges előfeltétele nem teljesült: nem lehetett biztonsággal körülhatárolni azt a betegpopulációt amely reagálni fog az adott terápiára. Az újonnan kifejlesztett gyógyszerekkel kapcsolatban a farmakológiai válaszkészség annyira különböző volt a diagnosztikai csoportokon belül, hogy nyolc évig tartott (1952-1960) a klorpromazin hatékonyságának kimutatása szkizofréniában és hét év telt el (1957-1965) az imipramin antidepresszív hatásának bizonyításával (Casey, Lasky, Klett és Hollister 1960; Delay és Deniker 1952; Klerman és Cole 1965; Kuhn 1957)

Annak érdekében, hogy a diagnosztikai csoporton belüli különbségek okozta problémák kiküszöbölhetőek legyenek, az engedélyező hatóságok néhány országban már az 1950-es évek elejétől előírták a randomizált klinikai vizsgálatok (RCT) végzését az új pszichotróp szerek bevezetése előtt. Azt remélték, hogy a randomizált kontrollált vizsgálatok adatainak lineáris regressziós modellel és más statisztikai módszerekkel való elemzése lehetővé teszi majd a diagnosztikai csoporton való heterogenitás kompenzálását, a kezelésre reagáló populáció csoporton belüli azonosítása lehetségessé válik, de ez nem így történt (Roth és Barnes 1981). A randomizált klinikai vizsgálatokhoz megbízható diagnosztikai kritériumokra, konszenzusra alapuló diagnózisokra van szükség (DSM kritériumok), a változások észlelése és dokumentálása pedig pontozóskálák segítségével történik (American Psychiatric Association 1980; 1987, 1994; Guy 1976). Mivel azonban a konszenzusra alapuló diagnózisok nem elég informatívak, a pontozó skálák érzékenységének fokozása érdekében pedig csak a kezelés hatására leginkább változó tünetekre vonatkozó itemeiket veszik figyelembe, lehetetlenné válik a pszichopathológiai és pszichiátriai nozológiai faktorok vizsgálata a klinikai vizsgálatok adatainak segítségével, így nem lehet információhoz jutni a terápiára reagáló szubpopulációra vonatkozóan a diagnosztikai csoporton belül (Ban 2006).

Az 1960-as és 1970-es években még reménykedni lehetett abban, hogy a diagnosztikai csoporton belüli farmakológiai heterogenitás problémájára megoldást jelent majd a biológiai mérésekre, neuroendokrin tesztekre, biokémiai változásokra, neurofiziológiai adatokra és képalkotó vizsgálatokra alapozott diagnózisok bevezetése a pszichopathológiára alapozottak helyett (Buchsbaum és Haier 1978; Carroll 1985; Dreger 1968). Az 1980-as években azonban, a DSM-III megjelenését követően nyilvánvalóvá vált, hogy ez nem így lesz.

A neuropszichofarmakológiai és biológiai pszichiátriai kutatások eredményeinek pszichiátriai kontextusba való helyezésének igényét az 1980-as évek végén fogalmazták meg, de ekkorra már a pszichopathológia és a pszichiátriai nozológia a terület “elfeledett nyelvén” vált (Ban 1987).

Az is feledésbe merült, hogy 1959-ben Christian Astrup, 1964-ben pedig Frank Fish professzorok rámutattak arra, hogy a szkizofrénián belüli farmakológiai

heterogenitás lényegesen csökkenthető lenne, ha a diagnózist Karl Leonhard (1959, 1979) endogén pszichózis klasszifikációjára alapoznák.

Fish eredményei különösen meggyőzőek voltak: 474 szkizofrén beteget Leonhard kritériumai alapján újra diagnosztizált és azt találta, hogy míg a “nem-szisztematikus szkizofrénia” csoportba tartozó 123 beteg 79%-nál mérsékelt vagy kifejezett antipszichotikum válasz volt mérhető, ez a “szisztematikus szkizofrénia” csoportba sorolt 351 beteg csupán 23%-nál volt észlelhető. A terápiás válasz két csoport közötti, mintegy háromszoros különbsége mellett Fish azt találta, hogy míg az “affektustelített parafrénia” csoportba tartozó 51 beteg közül 43-nál (84,4%) volt tapasztalható mérsékelt vagy kifejezett terápiás válasz, a “szisztematikus hebefrénia” csoportba sorolt 100 beteg közül csak 23-nál (23%) volt hasonló hatás.

A pszichiátria nyelvének újrafelfedezése

A nozológia újjászületése

Diagnostic Criteria for Research

Fish 1964-es közleménye ellenére a Leonhard klasszifikációt (1957) majdnem húsz évig figyelmen kívül hagyták. 1982-ben a szkizofréniaák Leonhard féle klasszifikációjához egy útmutatót vezettek be (GUIDE) a Vanderbilt Egyetemen, a Tennessee Neuropsychiatric Institute-ban (TNI). Két évvel később a Pethő Bertalan által vezetett magyar kutatócsoport KDK Budapest címen publikálta a funkcionális pszichózisok diagnosztizálására használható kutatási diagnosztikai kritériumokat amelyek jórészt Leonhard rendszerén alapultak (Ban 1982; Pethő, Ban, Kelemen, et al. 1984).

Az 1980-as évek közepén a KDK Budapestet néhány módosítással angolra fordították a TNI-n (*DCR Budapest-Nashville in the Diagnosis and Classification of Functional Psychoses*).

A DCR 1988-ban jelent meg, szerzői Pethő Bertalan és Bán Tamás voltak, társszerzői pedig Kelemen András, Ungvári Gábor, Karczag István, Bitter István, Tolna Judit Budapestről, Marek Jarema (Lengyelország), François Ferrero (Svájc), Eugenio Aguglia (Olaszország), Giovanni Luca Zurria (Olaszország), Olaf Fjetland (Egyesült Államok) aki abban az időben Thomas Bannal dolgozott a Vanderbilt Egyetemen.

A KDK Budapest és a DCR Budapest-Nashville sem korlátozódik Leonhard “endogén pszichózis” koncepciójára.

Mindkettő magába foglalja Wimmer (1916) “pszichogén (reaktív) pszichózis” koncepcióját és a Robert Gaupp (1914) és Ernst Kretschmer (1927) által Tübingenben kidolgozott “deluzív fejlődést” (Faergeman 1945; Perris 1973; Retterstol 1978, Strömngren 1974).

A DCR 179 diagnosztikus döntési klaszterben 524 változót tartalmaz, melyek 33 ideiglenes-, 45 munka- és 55 végleges diagnózishoz vezethetnek. A DCR változói szinte kivétel nélkül pszichopathológiai tünetek, mivel a KDK fejlesztése közben kiderült, hogy a szociális alkalmazkodással kapcsolatos változók hozzáadása csökkentette a diagnózisok prediktív validitását (Pethő 1984; Pethő, Tolna and Tusnády 1979; Strauss and Carpenter 1974).

A GUIDE használata során kiderült, hogy a szkizofrénia két osztálya közötti különbség nem csak a terápiás válasz mértékében hanem a mellékhatások jelentkezésében is megjelenik. Egy 768 szkizofrén beteg bevonásával végzett nemzetközi felmérés kimutatta, hogy a szisztematikus szkizofréniaiban szenvedő betegek esetében háromszor gyakrabban jelentkezett tardív diszkinézia (13.3%) mint a nem szisztematikus szkizofréniaiban szenvedőknél (4.3%) (Guy, Ban and Wilson 1985). Mivel Fish vizsgálata azt mutatta ki, hogy a mérsékelt és kifejezett terápiás válasz háromszor gyakoribb a nem szisztematikus szkizofréniaiban szenvedőknél (79%) mint a szisztematikus szkizofréniaiban (23%), és fordított az összefüggés a terápia hatásának mértéke és a tardív diszkinézia gyakorisága között (ritkábban van TD, ha a gyógyszerhatás megfelelő és gyakrabban van, ha a gyógyszer nem hat) feltételezhető,

hogy a háttérben álló struktúrák funkcionális állapota eltér a szisztematikus és a nem szisztematikus szkizofréniák esetében.

Guy, Ban és Wilson (1985)
Multinacionális vizsgálat
768 krónikus szkizofrén páciens
TARDÍV DYSKINESIA

Kialakult a:

**NEM-SZISZTEMATIKUS
SZKIZOFRÉNIÁK**

4.3%-ban

(Fish: 79% terápiás válasz)

SZISZTEMATIKUS SZKIZOFRÉNIÁK

13.3%-ban

(Fish: 23% terápiás válasz)

A lítium hatásának kialakulása háttérben álló struktúrák funkcionális állapota szintén különbözik a szisztematikus és a nem szisztematikus szkizofréniák esetében. Egy 24 szkizofrén páciens bevonásával végzett vizsgálatban az antipszichotikum mellett lítiumot alkalmaztak a hatás potenciózása érdekében. Azt találták, hogy a nem szisztematikus szkizofréniában szenvedő csoportban 10 beteg közül 9 jól reagált a lítium szupplementációra, a 14 szisztematikus szkizofrén beteg közül pedig 9-nél kedvezőtlen volt a terápiás válasz. Megállapították emellett, hogy a szisztematikus szkizofréniában szenvedő 14 beteg közül 5-nél jelentkezett neurotoxikus hatás a lítium szupplementáció kapcsán, a nem szisztematikus szkizofrén betegek között ez egyetlen alkalommal sem jelentkezett (Prakash, Kelwala and Ban 1982).

COMPOSITE DIAGNOSTIC EVALUATION

A DCR fejlesztése még folyamatban volt amikor 1980-ban hatalmas sikert aratva megjelent a DSM-III. A DSM-III felépítése az orvostudomány mindkét nagy hagyományát magába foglalta: a galénuszi hagyomány szerint a betegségre (I. és III. tengely), a hippokrateszi hagyomány szerint pedig a páciensre is koncentrált (IV.és V.tengely), multiaxiális diagnózisai miatt a gyakorló pszichiáterek nagy örömmel

fogadták (Ban 2000). Ugyanakkor a DSM-III bevezetése hátrányosan érintette a neuropszichofarmakológiai kutatást. Ahogy azt korábban is láthattuk, a neuropszichofarmakológia fejlődéséhez farmakológiai szempontból homogén populációra van szükség, a DSM-III pedig olyan farmakológiai szempontból heterogenitást eredményező diagnózisokhoz vezetett, melyek a pszichopathológusok szerint csupán ötletnek voltak és távol álltak a valóságtól. Emellett meggátolta a pszichiátriai nozológia további fejlődését is amely a “betegség-egységek koncepciójára építve”, a klinikai kép jellemző, biztos elemeire alapozva a diagnózist, a kutatás céljait a lehető legjobban szolgálja (Jaspers 1913).

Annak érdekében, hogy azok a diagnosztikai koncepciók is feltárhatók legyenek amelyek a konszenzusra alapuló diagnózisoknál jobban megfelelnek a neuropszichofarmakológiai kutatások szempontjainak, az 1980-as évek végén és az 1990-es évek elején kidolgozták a Composite Diagnostic Evaluation (CODE) rendszert (Ban 1989).

A CODE rendszer olyan eszköz, amelynek segítségével egyidőben több diagnosztikai rendszer kritériumai szerint lehet egy adott beteg kórisméjét megállapítani. Az egyes betegség kategóriákra kidolgozott CODE rendszerek az adott kategórián belül egy integrált kritérium lista és standardizált adatgyűjtés segítségével lehetővé teszik a több diagnosztikai rendszer szerinti diagnózis alkotást. Az eszköz egy tünetlistából és egy félig strukturált interjúból és elágazó diagnosztikai döntési utakból áll (Ban 1991).

A CODE rendszer “prototípusa” a CODE-DD (depresszív zavarokra kialakítva) volt, amely segítségével 25 különböző klasszifikációs rendszer kritériumainak megfelelően (Kraepelin kritériumaitól a DSM III-ig terjedően) diagnosztizálható a páciensek hangulatzavara. A diagnózishoz a rendszer segítségével a tünetlistában szereplő tünetek megléte vagy hiánya alapján lehet eljutni egy félig-strukturált interjú használatával, 30-40 perc alatt. A listában 90 lehetséges tünet szerepel (Ban, Fjetland, Kutcher and Morey 1993).

A CODE-DD egy megbízható és valid eszköz. Az első reliabilitás vizsgálatban a vizsgálok közötti egyetértés az észlelt tünetek megléte tekintetében 87,8%-os volt (inter-rater agreement), a második vizsgálatban ez elérte a 100%-ot. Két validációs vizsgálatban pedig a DSM-III-R alapján és a CODE-DD alapján diagnosztizált major depresszió

diagnózisok egymással 99,6%-os illetve 97,2%-os korrelációt mutattak (Ban, Fjetland, Kutcher and Morey 1993; Morey 1991).

A CODE-DD-t az angol eredetiről számos nyelvre lefordították és adaptálták: észti nyelvre Mehilane (1992); franciára Crocq és Dreyfus (1992); olaszra Aguglia és Forti (1989); lengyelre Pużyński, Jarema és Wdowiak (1989); portugálra Nardi és Versiani (1990). Az eszközt nem sokkal kifejlesztése után alkalmazták a reboxetinnel, egy szelektív noradrenalin reuptake gátlóval kapcsolatos klinikai vizsgálatokban. Ezek során a reboxetin hatékonysága igazolható volt “major depresszióban” (Ban, Gaszner, Aguglia et al. 1998).

A CODE-DD-vel szerzett tapasztalatok megerősítik azt a széleskörűen elfogadott nézetet, hogy a DSM-III-R kritériumok szerint diagnosztizált major depresszió egy széles diagnosztikus kategóriát jelent. Ha a depresszív zavart a CODE-DD szerint, a motiválatlan, deprimált hangulat, depresszív értelmezések és a hangulat reaktív változásainak hiánya alapján diagnosztizálták volna, a CODE-DD validációs vizsgálatába bevont betegek közül a major depressziósnak diagnosztizált 322 páciens helyett csupán 119 betegnél (37%) lett volna igazolható a depresszió.

A CODE-DD –vel szerzett tapasztalatok egybevágóan azzal a nézettel, hogy a depresszióknak nem csak egyetlen változata van. A 322 beteg közül csak 95-nél teljesültek Kraepelin (1896, 1913) pszichomotoros lassultság, gondolkodás lassultsága és figyelem összpontosítási nehézség kritériumai és ennél is kevesebb, 45 beteg felelt meg Schneider (1920) vitális depresszió kritériumainak. A depresszív állapot két változata közötti átfedés elhanyagolhatónak bizonyult (Ban, 2001, 2007).

A major depresszió DSM-III-R szerinti diagnózisa egy széles kategóriát jelöl, elfedve olyan diagnosztikai koncepciókat amelyek a kezelés szempontjából relevánsak lehetnek.

Ilyen módon Schneider (1920) “vitális depresszió” kórképének fontos tünetei, mint a vitális egyensúly zavara és a vitalitás elvesztésének élménye, amelyek alapján Kuhn 1957-ben igazolni tudta az imipramin antidepresszív hatását, teljes mértékben rejtve maradnak a DSM-IV kritériumok esetében. Még ha a betegség súlyossága miatt a major depresszió valamennyi DSM-IV kritériuma teljesül is, akkor sem dönthető el, hogy a “vitális depresszió” megállapítható-e. Ugyanez érvényes a Kraepelin féle (1913) depresszív állapot esetében is.

A CODE-DD EREDMÉNYEI

A DSM-III-R alapján major depressziósnak diagnosztizált 322/233 betegeknél azon hányada, amely esetében a CODE-DD és más klasszifikációs rendszer szerint is megállapítható volt depresszió:

COMPOSITE DIAGNOSTIC CLASSIFICATION

(Ban 1989)

322 beteg

motiváció nélküli depresszív állapot, depresszív beállítódás & a hangulat reaktivitásának hiánya

119 (37%)

KURT SCHNEIDER VITÁLIS DEPRESSZIÓ

(Schneider 1920)

233 beteg

szomatizáció, a vitális egyensúly felborulása, a vitalitás elvesztésének élménye

45 (14%)

EMIL KRAEPELIN DEPRESSZÍV ÁLLAPOT

(Kraepelin 1913)

233 beteg

depressziós hangulat, a motórium lassultsága, a gondolkodás lassultsága

95 (28.5%)

A PSZICHOPATHOLÓGIA ÚJJÁSZÜLETÉSE

A huszadik század utolsó évtizedében a molekuláris genetika megjelent a pszichiátriai kutatásokban és a huszonegyedik század hajnalán a pszichotróp szerek elsődleges célpontjait (mint a G proteinekhez kapcsolt receptorok, a sejtmagok hormonreceptorai, ioncsatornák, enzimek) kódoló géneket már azonosították. Felismerték azt is, hogy egy empirikusan körülhatárolt, az adott gyógyszerhatásra reagáló populáció viszonyítási alapként használható az adott pszichés zavar genetikai hátterének feltárásához, a kandidáns gének ismeretében. A különböző diagnosztikus csoportokba tartozó betegek pszichés zavarainak molekuláris genetikai hátterét feltáró vizsgálatokban

a pszichiátriai diagnózis meghatározása továbbra is konszenzus-alapú rendszerrel (DSM) történt (Lerer 2002).

Az új kutatási igényekre való tekintettel 2002-ben a klinikai vizsgálati populáció kiválasztására a “nosologic homotyping” farmakológiai validációjának metodikáját javasolták (Ban 2002).

NOZOLÓGIAI HOMOTIPIZÁLÁS

A nozológiai homotipizálás a Nyírő Gyula által bevezetett “strukturális pszichopathológia” fogalomra alapul, ez a pszichopathológiának egy olyan ága amelyben Wernicke (1900, 1906) “mentális struktúráján” kívül más huszadik századi pszichopathológiai elvek is vannak (Jasper 1913, 1962).

A strukturális pszichopathológiában Wernicke “mentális struktúrájának” három komponensét (pszichoszenzoros, intrapszichés, és pszichomotoros) három “pszichés struktúrára” van kiterjesztve (afferens-kognitív, centrális-affektív és efferens-adaptív) melyekben mindegyik hierarchikus struktúra több szintből áll, ezek mindegyike funkcionálisan kapcsolódik a többihez az egyes struktúrákon belül és a struktúrák között is.

Az agy jelfeldolgozó rendszerének egyes struktúráin belüli különböző szintek funkcionális aktivitásának meghatározására Nyírő (1962) ontogenetikai modellt használt. Az afferens-kognitív struktúra öt szintjét határozta meg: 1. diffúz érzetek, 2. differenciált percepciók, 3. képek alkotása, 4. konkrét ideáció és 5. absztrakt ideáció.

A centrális-relacionális struktúra négy szintje: 1. Differenciálatlan, primitív, “ősi” szignálok, 2. Szenzoros és vitális érzelmek, 3. Intellektuális érzelmek és 4. Etikai, morális és szociális érzelmek. Az efferens-adaptív struktúra hat szintje pedig: 1. Autonóm (vegetatív) mozgások és egyszerű, elementáris reflexek, 2. Koordinálatlan mozgások 3. Érzelmi és ösztönös sztereotípiák, 4. Echo jelenségek, 5. Szándékos célirányos összehangolt mozgások és 6. Automatizmusok.

Nyírő Gyula (1958, 1962)

Strukturális pszichopathológia

Ontogenetikai modell

afferens-kognitív	centrális-affektív	efferens-adaptív
6.		automatizmusok
5. absztrakt gondolkodás	etikai, szociális emóciók	szándékos mozgások
4. konkrét gondolkodás	intellektuális emóciók	echo jelenségek
3. képek alkotása	vitális emóciók	emocionális sztereotípiák
2. differenciált percepciók	szenzoros emóciók	koordinálatlan mozgások
1. diffúz érzetek	differenciálatlan szignál ok	egyszerű reflexek

A strukturális pszichopathológia vonatkoztatási rendszerében a pszichopathológiai tüneteket a különböző struktúrák meghatározott szintjein történő jelfeldolgozási hiba eredményeinek tekintik. A tünet jellege pedig attól a struktúrától és szinttől függ, ahol a jel feldolgozása hibásan történt.

A nozológiai homotípiák “elementáris egységei” azonosak (pl. jelfeldolgozás az idegi struktúrákban), de a jelfeldolgozás hibája önmagában nem elegendő ahhoz, hogy a nozológiai homotypia definiálható legyen.

A nozológiai homotypizálás arra a már Galenusz által is megállapított feltételezésre alapul miszerint a betegség határozza meg a tünetek jellegét. Egy “pszichopathológiára alapuló homotypia” abban az esetben válhat “nozológiai homotipiává” amennyiben a pszichiátriai nozológia három osztályozó elve (Cullen “totalitása”-univertális vagy parciális; Kraepelin időbelisége-folyamatos vagy epizodikus; és Leonhard polaritása-unipoláris vagy bipoláris) szerint is ugyanott helyezkedik el a “nozológiai mátrixban” (Ban 2000, 2002).

Minden farmakológiailag valid, elkülöníthető “nozológiai homotypia” segítségével egy mentális zavar potenciális diagnosztikai koncepciója vázolható fel, melyben a pszichopathológiai tünetek a mentális struktúrákon belül (és struktúrák között) a különböző szintek jelfeldolgozási zavarának eredményei. A betegségkezdet jellemzői (hirtelen vagy lappangó), a kórlefolyás (epizodikus vagy folyamatos) és a kimenetel (felépülés vagy reziduális állapot) együtt fejezik ki a kórfolyamat “dinamikus egészét”

amelyet végső soron a betegség határoz meg (Ban 1987, 1992, 2002, 2007 és Pethő 1990).

A farmakológiailag validált nozológiai homotipusok pszichopathológiai és pszichiátriai nozológiai értelemben sokkal homogénebb populációk bármely, más módszerrel azonosított betegcsoportnál. Mivel a terápiára várhatóan reagáló populáció azonosítása előfeltétele a neuropszichofarmakológiai kutatásnak és a pszichotróp szerek célzott alkalmazásának, a nozológiai homotipusok felelnek meg leginkább a neuropszichofarmakológiai és molekuláris genetikai kutatások valamint a pszichiátriai klinikai vizsgálatok igényeinek.

Tekintve, hogy a nozológiai homotipiák esetében a pszichopathológiai tünetek az idegi struktúrák jelfeldolgozási zavarának eredményei, a humán idegrendszer működésében pedig fontos szerep jut a feltételes reflexek kialakulásának, a kóros feltételes reflexek paramétereinek elemzése segítségével összekapcsolható lehet a pszichopathológia a pathopszichológiával.

A FELTÉTELES REFLEXEK ÚJRAÉRTÉKELÉSE

Nyíró Gyula elsőként vizsgálta a strukturális pszichopathológiát a kondicionálás vonatkoztatási rendszerében. *A lelki működések strukturális szemlélete a reflexfolyamat alapján* című, 1957-ben megjelent közleményében leírta, hogy a mentális struktúrák kialakulása során a “differentiált gátlás” a mentális struktúrák közötti kapcsolatok szabályozása során pedig a “késleltetett gátlás” tölt be kiemelt szerepet. Mind a “differentiált gátlás”, mind pedig a “késleltetett gátlás” a “belső gátlás” megnyilvánulási formái Pavlov idegrendszeri modelljében.

Nyíró felvetésével egybehangozóan Astrup (1962) feltételes reflexek differenciációjára és retardációjára vonatkozó vizsgálati eredményei a “belső gátlás” zavarára utaltak krónikus szkizofréniában szenvedő betegekben.

Nagyot lendítettek a feltételes reflexek változóinak vizsgálatán az 1950-es évek végén azon elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei amelyek arra utaltak, hogy a

feltételes reflexek kialakulásában agytörzsi és középagyi magok mellett a thalamus intralaminaris magjai is szerepet kapnak (Ban 1964; Gastaut 1958).

Annak érdekében, hogy a feltételes reflexek változói vizsgálhatóvá váljanak, a montreali McGill Egyetem pszichiátriai tanszékén egy “kondicionálási teszt-módszert” dolgoztak ki az 1960-as évek elején, ennek első változata a szemhéj becsukási technika volt (Ban és Levy 1964). A módszerrel a feltételes reflexek nyolc parameter volt vizsgálható: 1. az orientációs reflex extinkciója, 2. feltételes reflex akvizíció, 3. feltételes reflex extinkció, 4. feltételes reflex generalizáció, 5. feltételes reflex differenciáció, 6. feltételes reflex késleltetés, 7. másodlagos feltételes reflex kialakulás, 8. feltételes reflex visszafordulása. A módszert szkizofréniában és depresszióban szenvedő betegek feltételes reflex kialakulásának vizsgálata során és pszichotrop szerekkel folytatott vizsgálatokban alkalmazták. Az eredmények több közleményben is megjelentek, ezek egyike a *Experimental Approaches to Psychiatric Diagnoses* című monográfia (Ban and Kerényi 1964; Ban and Lehmann 1971; Ban, Lehmann and Green 1969, 1970; Choi, Ban, Lehmann and Adamo 1966; Hattangadi, Lidsky and Ban 1966; Hattangadi, Lidsky, Lee and Ban 1968)

Az 1960-as évek végén a McGill egyetemen addig kondicionálásra használt tesztet felváltotta egy olyan teszt battéria, amely hét kondicionálási technikát foglalt magába, segítségével pszichopathológiai jelenségek és pszichofarmakológiai hatások egyaránt vizsgálhatók voltak (Ban, Lehmann and Saxena 1970). A teszt battéria részei: galvanikus bőr reflex, nyálelválasztás, szemhéj becsukása, az ujjak defenzív elrántása, Ivanov-Smolensky teszt a második jelzőrendszer vizsgálatára, Astrup szóasszociációs tesztjének egy módosított változata és Lehman aktív elkerülés módszerének módosított változata. Ugyanakkor, mire a fenti teszt battériát sikerült teljesen kidolgozni, az 1970-es évek elején a neurofarmakológia vette át a magatartás-farmakológiai vizsgálatok helyét, a magatartási kondicionálási módszerrel végzett klinikai vizsgálatok iránti érdeklődés csökkent.

Míg a kondicionálással kapcsolatos klinikai vizsgálatok lényegében megszűntek, az alapkutatások továbbra folytak, Knoll József (2005) farmakológus professzor felismerte, hogy az emberi agy 10 milliárd neuronja és egy millió milliárd kapcsolata lehetővé teszi az élet folyamán a folyamatosan növekvő számú feltételes reflex kapcsolat

befogadását. A Nobel-díjas Eric Kandel (2007, 2009) megállapította, hogy bár agyban az idegrendszeri körök alapvetően állandóak, a sejtek továbbra is ugyanazon típusú sejtekkel állnak szinaptikus kapcsolatban, azonban a szinaptikus kapcsolatok erőssége fokozódik a “tanulás” eredményeként és gyengül a “habituáció” hatására. Kandel munkatársaival azonosította a klasszikus kondicionálás háttérében álló idegrendszeri köröket *Aplysia Californica* (Carew, Walters and Kandel 1981).

A tanulás és kondicionálás kérdésének molekuláris genetikai vizsgálata Holger Hyden (1970) felismerésével kezdődött, amely szerint születéskor csak a genom 5-10%-a aktív, a genetikai állomány többi része külső tényezők hatására később aktiválódik. A szintén Nobel-díjas Hyden mutatta ki, hogy külső tényezők, pl. szenzoros ingerlés hatására fokozódik a mRNS szintézis, amelyre az addig nem funkcionáló agyi területek aktivációjához van szükség annak érdekében, hogy a tanulás (kondicionálás) lehetségessé váljon. Már az 1980-as évek elején felvetették annak lehetőségét, hogy bár a feltételes reflexek kialakulásához szükséges idegi útvonalakat genetikai tényezők határozzák meg, ezek aktivációjához azonban külső faktorokra van szükség (Ban és Guy 1985). Annak ellenére, hogy a tanulás biológiájának kutatása jelentős eredményekhez vezetett, a mentális patológia és a feltételes reflex működések közötti kapcsolatra vonatkozó régi kérdés máig megválaszolatlan maradt.

A PSZICHIÁTRIÁTÓL A NEURONOLÓGIÁIG

Az elmúlt 200 év folyamán a pszichiátria nyelvezete az elmezavarok mibenlétével kapcsolatos felfogás változását követte.

A Griesinger által 1843-ban bevezetett “pszichés reflex” helyét 1906-ban Pavlov “feltételes reflexe” vette át. Cullen 1777-es neurózis fogalmát a DSM-III 1980-ban történő bevezetésével hagyták el. Feuchtersleben (1845) “pszichózis” kategóriáját Kurt Schneider (1950) leszűkítette a pszichiátriai betegségek körére, elkülönítve ezeket a kóros személyiségtől. Reil (1908) “pszichiátria” kifejezése, melyben bennefoglaltatott a “psziché” és a “test” közötti különbségtétel igénye, ilyen értelemben idejétmúlttá vált a neuropszichofarmakológia kezdetekor, az 1950-es években.

Jelenlegi felfogásunk szerint a “pszichés tevékenység” háttérében agyi neuronális körök jelfeldolgozása áll, melyek egy részét már sikerült is azonosítani Falck-Hillarp fluoreszcens hisztokémiai módszerével. Ezt figyelembe véve, a “neuronológia” kifejezés jobban illene a pszichiátriai betegségekkel kapcsolatos jelenlegi felfogáshoz mint az aktuálisan használt “pszichiátria” (Dahlström és Fuxe 1964; Falck, Hillarp, Thieme és Torp 1962; Fuxe és Dahlström 1964).

A mentális zavarok biológiai háttérének feltárására tett erőfeszítések jelenleg is folytatódnak, a pszichés zavarokkal kapcsolatos felfogás pedig folyamatosan változik. Porter 2002-ben megfogalmazott állítása, mely szerint “az elmezavar egyidős lehet az emberiséggel” és Charcot 150 évvel ezelőtti (1877) véleménye egyaránt igaz lehet: *“A betegség ősidők óta létezik és semmilyen tekintetben nem változott. A változás bennünk rejlik, azáltal, hogy megtanuljuk felismerni azt, ami korábban észrevétlen maradt”*.

References:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ban TA. *CODE-DD Avaliação Diagnostica Composta Dos Distúrbios Depressivos*. (Edited and translated from the English original into Portuguese by Nardi AE and Versiani M). Rio de Janeiro: Instituto de Psiquiatria-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*. Wurzburg: International Wernicke-Kleist-Leonhard Society; 2000.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ban TA, 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; 1970; 15: 1 -- 8.

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

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

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

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

Besendorf H, Pletscher A. Beeinflussung zentraler Wirkungen mit Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch isonicotinesauererhydrazide. *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 Physics*. Edinburgh: Kincaid & Creech; 1772.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jaspers K. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lasègue EC. Mental vertigo. *Gazette des hôpitoux (Paris).* 1877. In Shorter E. *A Historical Dictionary of Psychiatry.* Oxford: Oxford 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 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: Irwington Press; 1979.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nyiro Gy. *Psychiatria.* Budapest: Medicina; 1962.

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

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

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

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

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

Pethö B, Ban TA, Kelemen A, Ungvari G, Karczag I, Bittér I, Tolna J. *KDK Budapest. Kutatasi diagnosztikus kriteriumok functionalis psychosisok korismezesehez. (Research diagnostic criteria for diagnosing functional psychoses).* *Ideggyogyaszati Szemle* 1984; 37: 102 - 31.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

December 23, 2021