



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira  
Conceptualização Histórica da Esquizofrenia

Abril, 2010

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira  
Conceptualização Histórica da Esquizofrenia

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Psiquiatria e Saúde Mental**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Prof. Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho**

**Trabalho efectuado sob a Co-Orientação de:**

**Prof. Doutor Manuel António Fernandez Esteves**

**Revista: Arquivos de Medicina**

**Abril, 2010**

**FMUP**

**Nome:** Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira

**Endereço electrónico:** m04108@med.up.pt

**Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:**

Conceptualização Histórica da Esquizofrenia

**Nome completo do Orientador:**

Rui Manuel Bento de Almeida Coelho

**Nome completo do Co-Orientador:**

Manuel António Fernandez Esteves

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:**

Psiquiatria e Saúde Mental

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira

Eu, Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801108, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com *absoluta integridade* na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou *redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.*

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira

## **Agradecimentos**

Ao meu co-orientador, Sr. Prof. Doutor Manuel Esteves, pelo apoio imprescindível, sabedoria e gentileza.

Ao meu orientador, Sr. Prof. Doutor Rui Coelho, pela sugestão do tema inspirador e apaixonadamente marcante.

Aos meus pais, pela paciência e apoio incondicional.

À minha avó Maria Alice, pelos conhecimentos intemporais de Francês e entusiasmo.

Aos meus amigos, pela vivacidade e pensamento positivo inesgotável.

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Página de Rosto .....  | 2  |
| Lista de Abreviaturas .....  | 3  |
| Resumo .....   | 4  |
| Abstract .....   | 5  |
| Introdução.....  | 6  |
| Da Antiguidade ao Século XVIII – Uma forma de Loucura .....                        | 7  |
| Século XVIII – O Iluminismo e a Hegemonia Francesa.....                            | 7  |
| Século XIX – A Hegemonia Alemã.....  | 9  |
| Século XX – O nascimento da Psiquiatria Moderna e da <i>Dementia Praecox</i> ..... | 11 |
| 1911 – A criação do termo “Esquizofrenia” .....                                    | 15 |
| Anos 80 – O Modelo Dupla-Síndrome .....  | 18 |
| Os Sistemas de Classificação e a luta pelo consenso .....                          | 21 |
| Conclusão.....   | 24 |
| Bibliografia.....  | 25 |

## **Página de Rosto**

Conceptualização Histórica da Esquizofrenia

Oliveira AS, Esteves MF, Coelho R

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Ana Sofia Ribeiro da Silva Fonseca Oliveira

Praça Revista O Tripeiro, 42, Apart. 14.3

4150-789 Porto

226104837 / 914254257

m04108@med.up.pt

Resumo: 235 palavras

Abstract: 229 palavras

Texto principal: 4986 palavras

## **Lista de Abreviaturas**

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

CID – *Classificação Internacional de Doenças*

SPO – Sintomas de Primeira Ordem

## Resumo

A esquizofrenia, uma das perturbações psiquiátricas mais graves e fascinantes, é reconhecida desde a antiguidade. Encarada como uma forma de loucura até ao século XVIII, a doença de início na adolescência e declínio invariável em demência captou o interesse dos alienistas franceses durante o Iluminismo, Morel e Magnan. No final do século XIX, o ambiente cultural fértil de uma Alemanha em ascensão reclamou o domínio da psiquiatria europeia, com figuras notáveis como Griesinger, Kahlbaum e Hecker, cujo trabalho inspirou profundamente o pai da psiquiatria moderna, Kraepelin, responsável pela contribuição nosológica mais revolucionária do seu tempo com a criação do termo “*dementia praecox*”. No início do século XX, Bleuler introduziu o termo “esquizofrenia” e definiu sintomas fundamentais, os “Quatro A’s”, seguindo-se Schneider e seus sintomas de primeira ordem patognomónicos. Nos anos 80, a ênfase na sintomatologia positiva e negativa fundamentou a ideia de que a esquizofrenia era composta por duas síndromes distintas, o modelo dupla-síndrome, para Crow Tipo I-Tipo II, para Andreasen Positiva-Negativa, com base na imagiologia, patofisiologia e farmacologia. Passados séculos de história, a necessidade de um consenso mundial criou dois sistemas de classificação e diagnóstico das doenças mentais.

Esta análise bibliográfica recorda a evolução do conceito de esquizofrenia através do ponto de vista dos autores mais conceituados e sua influência nos sistemas diagnósticos actuais, numa altura em que se aproxima nova reformulação dos critérios diagnósticos com a publicação das novas edições dos manuais.

**Palavras-chave:** esquizofrenia; *dementia praecox*; conceito; história.

## **Abstract**

Schizophrenia, one of the most severe and fascinating psychiatric disorders, has been recognized since ancient times. Known as a form of madness until the 18<sup>th</sup>-century, the disorder with teenage onset and invariable decline to dementia became the interest of French alienists during the Enlightenment, Morel and Magnan. In the end of the 19<sup>th</sup>-century, the prosperous cultural environment of a rising Germany claimed the control of European psychiatry through notable figures as Griesinger, Kahlbaum and Hecker, whose work deeply inspired the father of modern psychiatry, Kraepelin, responsible for the most revolutionary nosologic contribution in his time with the creation of the term “*dementia praecox*”. In the beginning of the 20<sup>th</sup>-century, Bleuler introduced the term “schizophrenia” and defined the fundamental symptoms, the “four A’s”, followed by Schneider’s pathognomonic first-rank symptoms. In the 80s, the emphasis in positive and negative symptoms motivated the theory of schizophrenia being constituted by two distinct syndromes, the two-syndrome concept, Crow’s Type I-II and Andreasen’s Positive-Negative models, based on imagiology, pathophysiology and pharmacology. Many centuries later, the need for a global consensus gave origin to systems for the classification and diagnosis of mental disorders.

This bibliographic review focuses on the evolution of the schizophrenia concept through the point of view of the most acknowledged authors and its influence on current classification systems, as the diagnostic criteria are undergoing revision for the publication of the new manuals.

**Key-words:** schizophrenia; *dementia praecox*; concept; history.

## Introdução

O termo esquizofrenia, do grego σχιζοφρενία, criado a partir de duas palavras: σχίζειν, “cisão”, e φρήν, “phren”, parte do corpo que faz a ligação entre o corpo e a alma, foi introduzido por Eugen Bleuler em 1911. (1-3) Desde então, já foram concebidas mais de quarenta definições da patologia. (4) Mas nem sempre foi este o conceito utilizado para definir uma das doenças mais intrigantes da Psiquiatria

Desde os tempos áureos até à criação dos sistemas de classificação actualmente utilizados à escala mundial – DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) e CID (*Classificação Internacional de Doenças*) – sofreu um longo e polémico processo de aperfeiçoamento. (5-8)

Este trabalho recorda a evolução do conceito de esquizofrenia no seu período mais fértil e polémico, através da análise do trabalho dos mais conceituados investigadores e sua influência nos sistemas diagnósticos actuais, numa altura em que se aproxima nova reformulação dos critérios diagnósticos com a publicação do DSM-V e CID-11.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dados, Medline – PubMed e ISI-Web of Knowledge. Utilizaram-se os termos MeSH “esquizofrenia”, “*dementia praecox*”, “conceito” e “história”, limitando o idioma a Inglês, Francês e Português. Obtiveram-se 91 artigos datados entre 1977 e 2010.

## **Da Antiguidade ao Século XVIII – Uma forma de Loucura**

A esquizofrenia, uma das perturbações psiquiátricas mais graves, é reconhecida desde a antiguidade. As primeiras referências na literatura que descrevem perturbações mentais semelhantes à esquizofrenia remontam ao tempo de Hipócrates (460-370 AC), permanecendo um conceito estagnado até aos séculos XIX e XX quando os psiquiatras franceses e alemães poliram as suas impurezas. (5-6) De facto, até ao século XIX, a psicose era considerada uma mera forma de loucura e os psiquiatras, então referidos como alienistas, pouco respeitados na comunidade médica.

## **Século XVIII – O Iluminismo e a Hegemonia Francesa**

Com o Iluminismo, um movimento de progresso intelectual dos séculos XVII e XVIII, a atitude para com os doentes mentais mudou drasticamente. Um dos responsáveis foi Philippe Pinel (1754-1826), um revolucionário que fez a primeira descrição integrada de esquizofrenia, usando o termo *démencé* (perda da mente) para caracterizar a deterioração de capacidades mentais. (1) Preconizou a *terapia moral* numa altura em que não existiam tratamentos farmacológicos, enfatizando a variedade de técnicas psicoterapeutas que incluíam o cuidado personalizado dos doentes, procurando responsabilizar o paciente da sua própria cura. (9) O seu trabalho levou à criação dos asilos, reforçando a psiquiatria como uma área de intervenção médica, e iniciou o processo de organização dos seus praticantes no contexto de uma disciplina profissional. (3, 10)

Este foi o primeiro passo para a hegemonia francesa da psiquiatria no século XIX. (11) Um dos grandes protagonistas desta época foi Bénédict-Auguste Morel (1809-1873), psiquiatra franco-austríaco, um dos primeiros clínicos a usar o curso da doença como base da classificação. (1) Em 1852, iniciou o estudo de casos de pacientes jovens com

bom prognóstico aparente, mas que inevitavelmente terminavam em demência. (10) Alguns anos depois, na sua publicação de 1857, *Traité des dégénérescences physiques, intellectuelles et morales de l'espèce humaine*, Morel propôs que a maioria das doenças mentais era baseada na degeneração como desvio da normalidade, causado por dano moral (ex.: pecado) ou físico (ex.: intoxicação) e transmitido de forma hereditária às gerações seguintes, com aumento progressivo deste desvio em cada linhagem. (5, 12-13) Foi a primeira teoria relativa ao papel da hereditariedade na doença mental, muito antes do aparecimento da genética de Mendel. (13-14) Denominada como teoria da degeneração, este conjunto de argumentos biológicos, teológicos e morais era uma tentativa de reconciliar a teologia católica romana da altura com as ciências naturais. Dominando a psiquiatria francesa durante meio século, espalhou-se por toda a Europa e foi usada para explicar o número crescente de casos de doença mental e sua incurabilidade, uma justificação conveniente para o fracasso dos asilos pois atribuía o problema à doença sofrida pelo paciente e à sua informação genética herdada, não à eficácia dos métodos do asilo. (10, 13, 15-16)

Finalmente, em 1860, publicou o *Traité des Maladies Mentales* e introduziu o conceito *démence précoce* para catalogar pacientes que sofriam disfunção mental grave e rápida logo após o início da doença. (1, 17) Ao contrário das outras formas de demência, aparecia numa idade jovem o que levou posteriormente a ser interpretada de forma errada como “demência em idade jovem”. (10, 18)

Seguiu-se Valentin Magnan (1835-1916) e a sua controversa classificação das doenças mentais com base no estudo cuidadoso do curso e evolução, assim como Kraepelin na psiquiatria alemã. Criou duas grandes categorias: degeneração hereditária e *délire chronique*. (10, 16, 19) Com sintomatologia em comum, o diagnóstico diferencial era feito clinicamente, pela presença de demência terminal e incurabilidade, idade de início e história familiar que corroborasse a hereditariedade.

O seu trabalho incidiu essencialmente na análise e interpretação da teoria da degeneração de Morel, tornando-a mais exacta e rigorosa, eliminando o seu carácter religioso e introduzindo os factores ambientais e existenciais como essenciais na origem da doença mental. (5, 13, 16) No entanto, deparou-se com extrema oposição a nível profissional e pessoal no seio da comunidade psiquiátrica francesa pelos seguidores da teoria de Morel, sofrendo com o movimento anti-Kraepeliniano dos nacionalistas franceses. (11)

### **Século XIX – A Hegemonia Alemã**

No final do século XIX, as teorias francesas foram ultrapassadas pelo modelo anatomo-patológico e o centro de gravidade da psiquiatria deslocou-se ocidentalmente para a Alemanha. A psiquiatria francesa nunca recuperou do rude golpe. (11)

A ideia da “pessoa dividida” foi articulada com grande clareza na psiquiatria académica alemã que dominou a psiquiatria europeia ao longo do século XIX, fortemente influenciada pelas universidades em ascensão no período de criação de uma Alemanha unida. Nesta altura, reinava o romanticismo, idealismo e antropologia, essenciais para o desenvolvimento da psicologia moderna e psicoterapia, florescendo o interesse pelas doenças mentais. (3, 20)

Numa publicação de 1845, *Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*, Wilhelm Griesinger (1817-1868) defendia que as doenças mentais eram provocadas por alterações somáticas na estrutura e fisiologia cerebrais, não excluindo a influência de factores psicossociais. (1-2, 5, 14) Criticando com veemência as teorias psiquiátricas meramente especulativas, considerava crucial um estudo patofisiológico e clínico nos doentes mentais para identificar a etiologia orgânica. (14) Criou o termo *dementia paralytica* para se referir à esquizofrenia baseando-se na característica

deterioração mental que, nos casos de mau prognóstico, poderia progredir até ao estado de apatia. (1)

É também da sua autoria o conceito da “psicose unitária” – existência de apenas uma única doença mental com várias manifestações, evoluindo de forma progressiva por estadios em cada indivíduo – actualmente reutilizada por Timothy Crow e sua teoria de espectro *continuum* de psicoses. (21-23) Todavia, foi imediatamente contrariado por outro psiquiatra alemão, Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899), que defendeu a distinção entre diversas perturbações psíquicas argumentando que quadros clínicos idênticos ou semelhantes não partilhavam necessariamente a mesma etiologia e que o curso e evolução poderiam ser completamente diferentes entre si. (24) Assim nasceu o conceito de entidade-doença ou unidade nosológica que implicava correlação directa entre sintomatologia, curso, etiologia e patologia cerebral subjacente a fim de definir e distinguir as diferentes patologias psiquiátricas. (25-26)

Continuando a tradição da psicopatologia francesa, Kahlbaum criticou a avaliação transversal da patologia mental e defendeu a importância da variável tempo na sua definição. (1, 7, 14) Acreditava que as perturbações psiquiátricas evoluíam segundo vários estadios: prodrómico, agudo, remissão e convalescença, sendo esta dimensão longitudinal indispensável para a sua classificação. (5, 24) Foi o primeiro a distinguir as psicoses pela presença ou ausência de etiologia orgânica, causadas por uma condição somática específica (p. ex. trauma orgânico ou influência tóxica) e idiopáticas, caracterizadas pela evolução espontânea independente de factores externos. (12, 24) Todas estas noções foram reveladas no seu livro *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen* de 1863, que forneceu a base para a conceptualização moderna da doença mental, baseando-se em características essenciais (padrões de sintomas organizados em síndromes) e associadas (idade de início, curso natural da doença, história familiar e evolução). Expandiu a terminologia psiquiátrica através da criação de novos termos: catatonia,

parafrenia, distímia e ciclotímia. Por isto, é considerado o criador da psicopatologia descritiva. (1, 24, 27)

Uma década depois de Morel criar a *démence précoce*, em 1863, utilizou pela primeira vez o termo parafrenia para designar a tendência de certas perturbações psiquiátricas em se manifestarem em determinadas etapas da vida do indivíduo: se a demência aparecesse na velhice era *paraphrenia senilis* ou *presbyophrenia*, se na adolescência denominava-se *paraphrenia hebetica*. (5, 7, 17, 24, 27-28) Em 1890, voltou ao tópico, sugerindo que o termo *heboïdophrenie* poderia ser aplicado a casos com menor disfunção cognitiva e maior comportamento anti-social. (7, 26)

O seu discípulo e colaborador Ewald Hecker (1843-1909) observou a clínica de vários os doentes mentais e organizou as suas perturbações em categorias descritivas específicas. (7) Em 1871, a partir do estudo da *paraphrenia hebetica* de Kahlbaum, Hecker desenvolveu e publicou o conceito de *hebephrenia*, a “insanidade juvenil”, inspirando-se em Hebe, a deusa grega dos jovens. (1, 5) Tratava-se de uma perturbação de início na adolescência com sentimentos de tristeza, opressão, delírios e alucinações, comportamento bizarro e fúria, seguido de rápido e irreversível declínio de todas as funções mentais. Procurou encontrar uma lesão cerebral que explicasse a patologia, mas sem sucesso. Kraepelin, um fiel seguidor de Kahlbaum e apreciador da sua classificação revolucionária da patologia mental, adoptou os seus termos catatonia e parafrenia, assim como a hebefrenia de Hecker. (3, 5-7, 13, 18, 29-30)

### **Século XX – O nascimento da Psiquiatria Moderna e da *Dementia Praecox***

No início do século XX, a medicina alemã experienciava um enorme crescimento, consequência do imperialismo político da altura. Era uma época entusiasmante para a psiquiatria alemã que, em comparação com a restante Europa, tinha uma vantagem: era praticada por académicos que se consideravam cientistas, insistindo no rigor e

encarando os pacientes como material de investigação. Neste contexto, apareceu o criador meticoloso da psiquiatria moderna Emil Kraepelin (1856-1926). (3, 10, 18) Foi o primeiro a desenvolver uma definição compreensiva de esquizofrenia mundialmente aceite, ao longo de nove publicações, no período entre 1883 e 1927. (10, 31)

Usufruindo da sua carreira hospitalar, criou um sistema de fichas de registo da sintomatologia e evolução dos seus pacientes, obtendo a evidência empírica necessária para desenvolver a sua classificação de doenças mentais. (10, 25, 32) O seu objectivo principal era criar uma nosologia que constituísse a base para prevenção, terapêutica e prognóstico da doença mental. (23) Marcado pelos estudos de Kahlbaum que, anos antes, tinha introduzido o conceito de entidade-doença e ênfase na dimensão longitudinal da doença mental, e através do seu grande poder de observação e síntese conceptual, procurou agrupar os vários sintomas segundo a sua disposição em padrões comuns – síndromes clínicas – afastando-se sempre do conceito de sintoma patognomónico. Na verdade, para Kraepelin, o curso e evolução da doença eram o critério fundamental para o diagnóstico das entidades clínicas. (19, 30, 33)

A sua interpretação da etiologia era dominada pela visão biológica ou somática, marginalizando as dimensões social, cultural e psicológica. (3, 14) Acreditava que o processo patológico activava um conjunto de reacções pré-formadas e biológicas, responsáveis pelo quadro clínico. De acordo com isso, escolheu os factores causais como critério de categorização das perturbações mentais, processo que sofreu constante revisão ao longo das suas publicações. (34) No caso específico da esquizofrenia, a classificação inicial como distúrbio endócrino foi ultrapassada, nas edições subsequentes, pela hipótese da auto-intoxicação com perda de neurónios cerebrais. (7, 18, 33, 35)

Nas primeiras quatro edições, revelou-se um fiel seguidor da teoria da degeneração, uma mistura do conceito neuropatológico e moral através do qual expressava a sua noção de valor humano, assim como Morel, considerando os processos psíquicos degenerativos como uma classe distinta de doença. (10, 13, 18) Nesta categoria, confluíam três síndromes: *dementia paranoides* (forma degenerativa da paranóia de Kahlbaum), catatonia (conceito criado por Kahlbaum) e o novo conceito de *dementia praecox* (na altura a hebefrenia de Hecker). (10) Definida como o desenvolvimento sub-agudo de fraqueza mental que ocorre na juventude, com destruição das conexões internas da personalidade, a *dementia praecox* era o produto de fusão de todos os processos degenerativos numa só categoria e incluía uma variedade incrível de manifestações clínicas, reflexo da demência e perda de unidade psíquica subjacentes. (10, 13, 17, 20) Nunca se comprometeu ao enumerar uma lista de sintomas patognomónicos de diagnóstico, apenas uma característica era fundamental, a deterioração da volição. (10, 25, 36-39)

Na 5ª edição, em 1896, deu um grande passo para além da síndrome clínica ao conceptualizar entidades-doença com base na etiologia, sintomas, curso e evolução, publicando um capítulo de fácil compreensão sobre a *dementia praecox*. (23, 33, 40) No estudo das suas fichas clínicas, encontrou diferentes influências etiológicas desde factores externos, como complicações no parto ou prematuridade, a factores internos responsáveis pelas conhecidas lesões severas do córtex cerebral presentes na esquizofrenia. (5, 36, 41) Para a etiologia cerebral da *dementia praecox*, Kraepelin propunha um processo degenerativo despoletado por uma auto-intoxicação, ou seja, um distúrbio metabólico. (18) De facto, fiel à sua postura biológica, alterou a denominação do grupo para doenças metabólicas demenciantes, eliminando a parte correspondente à degeneração. (13, 19) Foi também nesta edição que se deram os primeiros passos na compreensão da susceptibilidade genética ao descrever evidência de um traço hereditário em 70% dos casos. (1, 10, 42)

Em 1899, 6ª edição, publicou a contribuição nosológica mais revolucionária com a elevação da *dementia praecox* ao estatuto de entidade-doença e sua inclusão na dicotomia mais controversa das psicoses, *dementia praecox*-Psicose Maníaco Depressiva, esta última resultado da junção da melancolia e da *folie circulaire*. (40) Na base desta distinção encontrava-se o curso (crónica *versus* episódica), função afectada (pensamento *versus* humor), evolução e prognóstico (demência *versus* cura); a dificuldade aumentava na avaliação transversal da apresentação clínica pela sobreponibilidade dos sintomas. (6-7, 23, 30, 38) Esperava que a neuropatologia fornecesse a validação final desta distinção, algo que não se concretizou. (10, 25, 31) A partir desse momento, o espectro da *dementia praecox* aumentou com a inclusão das outras patologias do grupo de doenças metabólicas demenciantes, agora convertidas nos seus subtipos – hebefrénica, catatónica e paranóide – adicionando um de sua autoria, o simples. (17, 27)

A mais importante frente de resistência desta nova dicotomia foi levantada pela Escola de Wernicke-Kleist-Leonhard. (23, 43) Carl Wernicke integrou duas abordagens da mente humana, psicológica e neurológica, através do mapeamento cerebral dos sintomas psiquiátricos, cuja etiologia seria a desconexão das associações neuronais. (13, 20, 33) Estas ideias influenciaram Kleist e Leonhard que desenvolveram uma classificação complexa das psicoses incorporando a sua noção de funcionamento cerebral. O termo psicose cíclica e a dicotomia das psicoses típica/atípica foram criados por Karl Kleist no início do século XX, e mais tarde desenvolvidas por Karl Leonhard que dividiu a esquizofrenia em dois grupos – sistemática e não sistemática – com etiologia totalmente distinta: genética e desenvolvimental ou ambiental, respectivamente. (1, 23, 44) As contribuições de Kleist e Leonhard não foram incorporadas nas classificações consensuais actuais, permanecendo a esquizofrenia um único diagnóstico. (13)

Outra crítica veio de Klaus Conrad, em 1959, que considerava a distinção dicotômica de Kraepelin inflexível, não sendo apoiada pelas evidências clínicas e genéticas que sugeriam duas diferentes expressões de uma psicose endógena única, não duas patologias distintas. (25)

### **1911 - A criação do termo “Esquizofrenia”**

Em pleno ambiente de criticismo, um psiquiatra suíço, Paul Eugen Bleuler (1857-1939), valorizou a classificação de Kraepelin, concordando com o seu conceito de entidade-doença. (2, 31, 45) Na sua publicação de 1911, *Dementia præcox oder die Gruppe der Schizophrenien*, Bleuler renomeou a *dementia præcox* de Kraepelin como “grupo de esquizofrenias” baseando-se no facto de que a primeira coisa que observava num esquizofrénico não era a demência, mas a cisão vertical da função cognitiva, ou seja, separação das diferentes funções psicológicas entre si com perda da unidade da personalidade. (2, 7, 22, 31, 38) Tornando o conceito mais abrangente, referia-se a um grupo heterogéneo de psicoses com diferente sintomatologia e curso, mas unidas pela perda de associação, incluindo a parafrenia que Kraepelin prontamente excluía. (6, 36, 45-48) Reconheceu os quatro subtipos Kraepelinianos de esquizofrenia – hebefrénica, catatónica, paranóide e simples – e adicionou um, o latente. (1, 27, 45) Ao contrário de Kraepelin, Bleuler abriu caminho para a psicanálise na compreensão da esquizofrenia, recorrendo a Jung e Freud. (3, 20-21)

Notou que os sintomas de alguns pacientes podiam estabilizar, sofrer remissão substancial ou quase completa, mas observou que o regresso ao funcionamento normal ou *restitutio ad integrum* era impossível. (2, 48) Também criticou o termo pelo facto de nem sempre aparecer na adolescência e não terminar invariavelmente em deterioração. (1, 7, 15)

Este autor focou-se primariamente nos sinais e sintomas em detrimento do curso da doença ou sua evolução, o objectivo de Kraepelin. (31) Assim, definiu um conjunto de sintomas fundamentais que ele considerava específicos da esquizofrenia, sempre presentes nestes pacientes, mas nunca noutras patologias. Ficaram conhecidos por “Quatro A’s” – associação de ideias prejudicada, afecto embotado, ambivalência e autismo – hoje em dia denominados sintomas negativos. As alucinações e delírios, até então os sintomas essenciais para muitos autores, foram catalogados de sintomas acessórios, meras consequências da anomalia basal, sendo temporários e comuns a outras patologias mentais. (2, 6, 13, 20-21, 31, 36) A demência que Kraepelin considerava o sintoma principal da esquizofrenia é para Bleuler apenas uma consequência dos quatro sintomas fundamentais devido à desintegração dos processos associativos. (2)

Dois anos depois da emergência do novo conceito Bleuleriano de “esquizofrenia”, em 1913, Kraepelin publicou a 8ª edição, marcada pela reformulação de alguns pormenores anteriores após as duras críticas à sua convicção de que a *dementia praecox* acabava invariavelmente em demência irreversível, admitindo a existência de alguns casos com remissão parcial e reconhecendo que o início não era obrigatoriamente precoce. Seria a última edição que publicaria em vida. (1, 7, 48) A 9ª e última edição, completada por Johannes Lange após o seu falecimento em 1927, deu a conhecer o seu trabalho de aperfeiçoamento do conceito que apresentava onze subtipos e nove estadios terminais. (1, 5, 7, 10, 13, 46)

Rejeitada por Bleuler, a teoria da degeneração acabou por cair no esquecimento na primeira metade do século XX, em parte devido à Primeira Guerra Mundial quando se tornou claro que indivíduos sem predisposição genética podiam desenvolver doença mental. (3, 10, 14)

Assim como Bleuler, Kurt Schneider (1887-1967), psiquiatra alemão, procurou salientar alguns critérios característicos de esquizofrenia, observados de forma inequívoca e presentes em frequência suficiente para serem úteis. (31, 36, 49) O seu objectivo era refinar os critérios de diagnóstico, tornando a avaliação individual mais rigorosa e reduzindo os casos mistos ou intermédios. (22) Assim, definiu onze sintomas de primeira ordem (SPO) que considerava patognomónicos, actualmente conhecidos por sintomas positivos: sonorização, difusão, inserção e roubo do pensamento; alucinações auditivas de vozes dialogadas, que podem comentar as acções do próprio na 3ª pessoa; experiências somáticas passivas; e a percepção delirante. (6, 13) Schneider vislumbrava-os como consequência da perda de limites do eu, da fragmentação do eu. (36, 47)

Preocupado com a difícil identificação dos sintomas fundamentais propostos por Bleuler, Schneider abordou o tema de forma prática e empírica na sua publicação, *Clinical Psychopathology* de 1959, que rapidamente se tornou popular entre psiquiatras pela sua brevidade, pragmatismo e simplificação dos diagnósticos diferenciais entre esquizofrenia e perturbação afectiva. (1, 7, 49) O seu conceito de esquizofrenia implicava apenas a presença de SPO na ausência de condição orgânica ou médica subjacente. (50)

Ao longo dos anos, o valor patognomónico dos SPO foi questionado, sendo abandonado por se verificar a sua presença em perturbações afectivas e esquizoafectivas. (6, 34, 40, 47, 49)

Em 1958, Klaus Conrad, responsável pelo conceito de ambiente prodrómico na esquizofrenia, desafiou a visão clássica dominante na Europa, em grande parte proporcionada por Schneider, relativa à percepção delirante, por influência do fenomenologista Karl Jaspers que, criando uma ponte entre psiquiatria e filosofia, acreditava que a essência da psicose era a experiência dos fenómenos denominados

“incompreensíveis” ou bizarros, sintomas que uma pessoa normal não poderia experienciar, mas deveria compreender através de uma entrevista empática. (6, 21, 36, 51-54) Pensava que a interpretação delirante de percepção consistia na atribuição de um significado anormal a uma percepção intacta normal, sem causa ou razão explicável. (51-52) Em contraposição, Conrad propôs que o delírio advinha de anomalias na percepção do indivíduo – auditivas, visuais e cinestésicas – tipicamente presentes na fase inicial da esquizofrenia.

Reconhecido por ter fornecido uma das descrições mais impressionantes alguma vez escritas relativamente à fase prodrómica da esquizofrenia, propôs estadios discretos de reorganização do campo da percepção no qual o “eu” tentava contactar com o ambiente, mas com um número crescente de distorções pela neurobiologia subjacente da doença. De facto, acreditava que a disfunção cognitiva era secundária às anomalias perceptuais, opinião contrária às correntes fenomenológicas mais recentes. (51, 55)

### **Anos 80 - O Modelo Dupla-Síndrome**

Após anos de supremacia dos SPO de Schneider, alguns investigadores aperceberam-se de que a sintomatologia negativa, até aí em segundo plano, merecia mais atenção. Timothy Crow, psiquiatra britânico, em 1980, propôs a ideia inovadora de que a esquizofrenia era composta por duas síndromes distintas e independentes: a síndrome tipo I, reversível, caracterizada por sintomas floridos ou positivos, sensível a drogas anti-psicóticas e associada a aumento da expressão dos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, com aumento da transmissão; e a síndrome tipo II, irreversível, caracterizada por sintomas negativos como embotamento afectivo, imobilidade e pobreza de discurso, associada a disfunção cognitiva, não responsiva aos neurolépticos e com alterações estruturais no cérebro, especificamente no lobo

temporal. (13, 31, 56-57) Apesar de dimensões independentes, podiam coexistir no mesmo indivíduo, mas com diferente evolução ao longo do tempo. Considerava-as manifestações diferentes da actividade de um único patogéneo, ou seja, presumivelmente com a mesma etiologia. (38, 50, 52, 58-59)

Em 1982, uma neuropsiquiatra norte-americana, Nancy Andreasen, seguiu a abordagem dicotómica descrita por Crow numa tentativa de conciliar numa só classificação várias dimensões da esquizofrenia – fenomenologia, características cognitivas, patofisiologia e farmacologia – renomeando os subtipos de esquizofrenia por ele criados com base na sintomatologia predominante – Positivo (equivalente ao Tipo I) e Negativo (equivalente ao Tipo II) – e enriqueceu as definições com novas evidências científicas. (31, 57, 60-64)

No entanto, reconheceu que esta categorização apresentava uma falha importante por não explicar a sobreposição de sintomas nos pacientes mistos. Assim, juntamente com Olsen, defendia que o modelo dupla-síndrome deveria ser interpretado como um contínuo em que as duas síndromes são pólos opostos da mesma dimensão, não duas dimensões totalmente distintas, com possibilidade de sobreponibilidade e evolução temporal entre as duas. Para Andreasen, o grande problema da abordagem de Crow era simplificar excessivamente e subestimar um tema extremamente complexo e ainda desconhecido. (60)

William Carpenter também se dedicou ao estudo dos sintomas positivos e negativos, defendendo que não partilhavam a patofisiologia, mas cada domínio tinha um processo subjacente distinto. (31, 47, 59, 65) Afirmando que existia mais um componente na dimensão da esquizofrenia, propôs um modelo tripartido: negativo, positivo e deficitário. A esquizofrenia deficitária consistia numa forma mais severa com sintomas negativos primários persistentes como isolamento social, anedonia e suicídio, que necessitaria de terapêutica mais agressiva. (6, 21, 31, 40, 57, 66)

Nem Kraepelin nem Bleuler utilizaram os termos “sintomas positivos” e “sintomas negativos”, mas um dos seus contemporâneos, Hughlings-Jackson (1874-1915), no final do século XIX, contribuiu para o seu reconhecimento ao identificá-los no contexto de lesão cerebral: os negativos secundários a uma perda de função relativamente pura, e os positivos atribuíveis a um exagero da função normal por perda das influências inibitórias normais. (1, 23, 36, 59, 67)

No primeiro estudo tomodensitométrico em esquizofrénicos, em 1976, Crow demonstrou a existência de dilatação ventricular e alterações estruturais no córtex cerebral particularmente relacionadas com assimetrias subtis características do córtex humano, influenciadas pelo sexo e lateralização. (59, 68-70) Na sua mais recente contribuição, propõe uma relação entre a origem da psicose e esta assimetria cerebral, descrita por Broca, característica da espécie humana e associada especificamente à capacidade de linguagem. (67, 71-75) Crow sugere que os sintomas psicóticos estão associados a desvios subtis no desenvolvimento desta assimetria e, conseqüentemente, desvios na faculdade humana da linguagem, originando-se confusão entre pensamento e discurso, com falha na comunicação interhemisférica e perturbação na adaptação do pensamento ao discurso. (76-77)

Ao avaliar a epidemiologia da doença, reparou que esta tem a mesma incidência independentemente da variabilidade entre as culturas em termos de geografia, clima, ambiente industrial e social – é uma característica das populações humanas. (3, 71, 78) Baseando-se nestes dados, põe a hipótese da existência de uma predisposição genética para a esquizofrenia e perturbações esquizoafectivas secundária a uma variação epigenética, associada a rearranjo cromossómico, na zona homóloga dos cromossomas sexuais – gene da protocaderinaXY, na localização Xq21.3/Yp – que ocorreu na linhagem homínida e despoletou a evolução da linguagem. (71, 74, 78)

A universalidade da síndrome nuclear e sua persistência apesar da desvantagem biológica levaram-no a concluir que a esquizofrenia é “o preço que o *Homo sapiens* tem de pagar pela linguagem”. (71)

Também Andreasen se dedicou ao estudo da fenomenologia e patofisiologia da esquizofrenia, tendo sido pioneira na aplicação das técnicas de neuroimagem no seu estudo. Interessando-se particularmente pela sintomatologia, criou as primeiras escalas mundialmente aceites para a avaliação da severidade dos sintomas positivos e negativos – Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) e Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). (62)

A disfunção cognitiva é, desde Kraepelin, considerada a característica fundamental na esquizofrenia. Mantendo esta linha de raciocínio, Andreasen criou um novo conceito, dismetria cognitiva (“dismetria”, derivado do grego, significa “pouca capacidade em medir ou moderar”), que defende a esquizofrenia como um reflexo do distúrbio do circuito fundamental do cérebro, o circuito cortico-talâmico-cerebeloso, resultando num défice generalizado nos processos cognitivos básicos levando a perturbação em todos os sistemas e subsistemas cognitivos, incluindo memória, linguagem e funções executivas. (61-63, 79-80) Esta disfunção cognitiva está claramente presente antes do início da doença, no período pré-mórbido, havendo um declínio adicional na progressão para a psicose até um estado pós-mórbido de défice cognitivo significativo que geralmente permanece estável ao longo do curso da doença. (64-65)

### **Os Sistemas de Classificação e a luta pelo consenso**

Após um esforço nos anos 50 para criar um consenso da definição da esquizofrenia para que os clínicos e investigadores pudessem comunicar entre si, com um grau adequado de fiabilidade e referindo-se ao mesmo conjunto de perturbações quando considerassem evidências de várias fontes, criaram-se dois manuais de classificação

e diagnóstico de patologias. Na Europa, o CID-6, reformulação do já existente manual CID pela OMS, incluía pela primeira vez uma secção de doenças mentais segundo a filosofia de Kraepelin, enquanto nos EUA se publicou o DSM-I, um manual com 60 patologias cujas definições e descrições eram baseadas na teoria psicanalítica e no trabalho de Bleuler. (1, 7, 9, 31) Assim, nos anos 60, a visão Bleuleriana tornara-se dominante nos EUA enquanto os conceitos de Kraepelin e Schneider prevaleciam na Europa. (6)

Em 1971, as taxas de prevalência de esquizofrenia nos EUA eram o dobro das europeias, segundo o estudo UK/US e o IPSS, demonstrando que o conceito americano de esquizofrenia era mais abrangente que o conceito prevalente na Europa. (4, 6-7, 9, 31, 36, 46, 81) O DSM-III foi criado para restringir a terminologia descritiva generalista do I e II, substituindo-a por critérios operacionalizados específicos de inclusão e exclusão baseados na evidência empírica, através do novo método descritivo neo-Kraepeliniano, sem qualquer referência à etiologia. (3, 18, 34, 46, 82) Introduziram o critério de duração superior a 6 meses e enfatizaram os sintomas psicóticos, particularmente os SPO, em detrimento dos sintomas fundamentais de Bleuler, pela sua difícil definição e pouca fiabilidade. (1, 31, 36, 40, 47) Esta restrição diminui a frequência de diagnóstico de esquizofrenia em metade em apenas 5 anos. (9, 33, 43-44) Do III para o IV-TR, houve expansão modesta dos limites da esquizofrenia. O CID evoluiu de forma semelhante, sendo os critérios nos dois sistemas actualmente bastante similares. (6, 83)

As versões actuais, CID-10 e DSM-IV-TR, incorporaram a cronicidade de Kraepelin, sintomas negativos de Bleuler e sintomas positivos de Schneider, utilizando diferentes combinações e interpretações variáveis destes elementos. (6, 21, 58) Cada conjunto de critérios requer uma duração mínima (1 mês no CID-10 e 6 meses no DSM-IV) e a exclusão de perturbações afectivas ou orgânicas, diferindo no número mínimo de sintomas. Em ambos é de notar a ausência de uma medida de disfunção cognitiva

como critério. (6, 34, 76) Estas classificações evitaram criar definições relacionadas com etiologia ou resposta ao tratamento, baseando-se numa abordagem categórica onde as entidades diagnósticas partilham características fenomenológicas comuns. (34, 84)

Apesar de aceites mundialmente, existem falhas óbvias entre as evidências científicas e as definições que suscitam dúvidas se a validade não foi sacrificada em prol da fiabilidade. Mesmo o conceito central, esquizofrenia, começa a fragmentar-se com o impacto da genética, neuroimagem, neuropsicologia e factores sociais. (53)

Desta forma, a comissão criadora do DSM-V e CID-11 terá em conta: novas evidências neurobiológicas, especialmente de neuroimagem e genética; o problema da sobreposição clínica das síndromes da dicotomia Kraepeliniana PMD-esquizofrenia; a alta frequência de sintomas psicóticos na população geral, pondo em causa a utilidade de uma abordagem categórica *versus* dimensional. Especula-se que o critério duração será finalmente harmonizado entre DSM e CID e que alguns biomarcadores endofenotípicos, alvo de estudos recentes por Erlenmeyer-Kimling, irão ser considerados úteis no diagnóstico. (34, 65, 82, 85-91)

## **Conclusão**

Desde os primeiros casos descritos, a esquizofrenia é, como qualquer área de investigação em medicina, geradora de controvérsia, polémicas, sucessos e fracassos, problemas éticos e interesses políticos. Passados séculos de história, o trabalho minucioso dos investigadores, sem qualquer apoio tecnológico ou farmacológico, continua de valor incalculável, exercendo um enorme impacto nas definições actuais de esquizofrenia (CID-10 e DSM-IV) que incorporam a cronicidade de Kraepelin, os sintomas negativos de Bleuler e os sintomas positivos de Schneider.

Com a publicação dos novos manuais de classificação e métodos tecnológicos de topo ao dispôr, um novo ponto de viragem se aproxima. Embora a cura pareça algo inalcançável de momento, é necessário um melhor conhecimento de todas as dimensões que compõem a patologia – etiologia, sintomatologia, factores ambientais, dados genéticos e história familiar – para um diagnóstico precoce, prevenção eficaz e/ou uma terapêutica apropriada.

## **Bibliografia**

1. Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg VR. Dementia praecox to schizophrenia: the first 100 years. *Psychiatry Clin Neurosci*1999 Aug;53(4):437-48.
2. Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. *Med Health Care Philos*2000;3(2):153-9.
3. Kaplan RM. Being Bleuler: the second century of schizophrenia. *Australas Psychiatry*2008 Oct;16(5):305-11.
4. Jansson LB, Parnas J. Competing definitions of schizophrenia: Polydiagnostic studies? *Schizophrenia Bulletin*2007;33:1178-200.
5. Palha AP, Esteves MF. The origin of dementia praecox. *Schizophr Res*1997 Dec 19;28(2-3):99-103.
6. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*2009 May;110(1-3):1-23.
7. German E. Berrios RL, José M. Villagrán. Schizophrenia: A Conceptual History. *International Journal of Psychology and Psychological Theraoy*2003;3(2):111-40.
8. Higgins ES, Kose S. Absence of schizophrenia in a 15th-century Islamic medical textbook. *Am J Psychiatry*2007 Jul;164(7):1120; author reply -1.
9. Andreasen NC. DSM and the death of phenomenology in america: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull*2007 Jan;33(1):108-12.
10. Barrett RJ. Conceptual foundations of schizophrenia: I. Degeneration. *Aust N Z J Psychiatry*1998 Oct;32(5):617-26; discussion 35-41.
11. Dowbiggin I. Back to the future: Valentin Magnan, French psychiatry, and the classification of mental diseases, 1885-1925. *Social History of Medicine*. [Article]. 1996 Dec;9(3):383-408.
12. Berner P. Conceptualization of vulnerability models for schizophrenia: historical aspects. *Am J Med Genet*2002 Dec 8;114(8):938-42.

13. Ban TA. Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: a history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*2004 Aug;28(5):753-62.
14. Hoff P. Kraepelin and degeneration theory. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2008 Jun;258 Suppl 2:12-7.
15. Schoenholtz JC. Origin of the term "schizophrenia". *Am J Psychiatry*2005 Jul;162(7):1393.
16. Pereira MEC. Morel and the question of degeneration. *Revista Latinoamericana De Psicopatologia Fundamental*2008;11(3):490-6.
17. Casanova MF, Stevens JR, Brown R, Royston C, Bruton C. Disentangling the pathology of schizophrenia and paraphrenia. *Acta Neuropathologica*2002;103(4):313-20.
18. Decker HS. The psychiatric works of Emil Kraepelin: a many-faceted story of modern medicine. *J Hist Neurosci*2004 Sep;13(3):248-76.
19. Shorter E. *Uma História da Psiquiatria - da Era do manicómio à idade do Prozac*. 1ª ed. Lisboa: Climepsi Editores; 1977.
20. Barrett RJ. Conceptual foundations of schizophrenia: II. Disintegration and division. *Aust N Z J Psychiatry*1998 Oct;32(5):627-34; discussion 35-41.
21. Burgy M. The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophr Bull*2008 Nov;34(6):1200-10.
22. Jablensky A, Woodbury MA. Dementia-*praecox* and manic-depressive insanity in 1908 - a grade of membership analysis of the Kraepelinian dichotomy *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*1995;245(4-5):202-9.
23. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia Research*2002;57(1):5-13.
24. Braunig P, Kruger S. Karl Ludwig Kahlbaum, MD 1828-1899 - Images in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*1999;156(7):989-.

25. Jablensky A. The conflict of the nosologists: views on schizophrenia and manic-depressive illness in the early part of the 20th century. *Schizophr Res*1999 Sep 29;39(2):95-100; discussion 59.
26. Haugsten T. K. L. Kahlbaum [1828-1899]. *Annales Médico-Psychologiques*2007;165:692-9.
27. Carroll BT. Kahlbaum's catatonia revisited. *Psychiatry Clin Neurosci*2001 Oct;55(5):431-6.
28. Barnes MP, Saunders M, Walls TJ, Saunders I, Kirk CA. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1986 Sep;49(9):991-6.
29. Kruger S, Braunig P. Ewald hecker, 1843-1909. *Am J Psychiatry*2000 Aug;157(8):1220.
30. Healy D, Harris M, Farquhar F, Tschinkel S, Le Noury J. Historical overview: Kraepelin's impact on psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2008 Jun;258 Suppl 2:18-24.
31. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr. Diagnosis and classification of schizophrenia. *Schizophr Bull*1993;19(2):199-214.
32. Hippus H, Muller N. The work of Emil Kraepelin and his research group in Munchen. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2008 Jun;258 Suppl 2:3-11.
33. Heckers S. Making progress in schizophrenia research. *Schizophr Bull*2008 Jul;34(4):591-4.
34. Moller HJ. Development of DSM-V and ICD-11: Tendencies and potential of new classifications in psychiatry at the current state of knowledge. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*2009;63(5):595-612.
35. Noll R. Dementia praecox studies. *Schizophrenia Research*2004;68(1):103-4.
36. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res*1997 Dec 19;28(2-3):105-9.
37. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res*2008 Mar;100(1-3):4-19.

38. Liddle PF. Inner connections within domain of Dementia-*praecox* - Role of supervisory mental processes in Schizophrenia *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*1995;245(4-5):210-5.
39. Zec RF. Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin - Disorders of volition and executive functioning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*1995;245(4-5):216-23.
40. Carpenter WT. Schizophrenia: Disease, syndrome, or dimensions? *Family Process*2007;46(2):199-206.
41. O'Connell P, Woodruff PW, Wright I, Jones P, Murray RM. Developmental insanity or dementia *praecox*: was the wrong concept adopted? *Schizophr Res*1997 Feb 7;23(2):97-106.
42. DeLisi LE. The genetics of schizophrenia: past, present, and future concepts. *Schizophr Res*1997 Dec 19;28(2-3):163-75.
43. Beckmann H, Bartsch AJ, Neumarker KJ, Pfuhlmann B, Verdaguer MF, Franzek E. Schizophrenias in the Wernicke-Kleist-Leonhard school. *Am J Psychiatry*2000 Jun;157(6):1024-5.
44. Salvatore P, Bhuvanewar C, Ebert D, Maggini C, Baldessarini RJ. Cycloid psychoses revisited: case reports, literature review, and commentary. *Harv Rev Psychiatry*2008;16(3):167-80.
45. Kendler KS, Tsuang MT. Nosology of paranoid schizophrenia and other paranoid psychoses. *Schizophr Bull*1981;7(4):594-610.
46. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res*1997 Dec 19;28(2-3):111-25.
47. Carpenter WT, Jr. The schizophrenia paradigm: a hundred-year challenge. *J Nerv Ment Dis*2006 Sep;194(9):639-43.
48. Lieberman JA, Drake RE, Sederer LI, Belger A, Keefe R, Perkins D, Stroup S. Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatr Serv*2008 May;59(5):487-96.

49. Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, Parnas J. The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophrenia Bulletin*2008;34(1):137-54.
50. Ortuno F, Bonelli RM. Relevance of Schneider's first-rank symptoms. *Br J Psychiatry*2000 Jul;177:85.
51. Uhlhaas PJ, Mishara AL. Perceptual anomalies in schizophrenia: integrating phenomenology and cognitive neuroscience. *Schizophr Bull*2007 Jan;33(1):142-56.
52. Snowden A. Classification of schizophrenia. Part one: the enduring existence of madness. *Br J Nurs*2009 Oct 22-Nov 11;18(19):1176-80.
53. Mullen PE. A modest proposal for another phenomenological approach to psychopathology. *Schizophr Bull*2007 Jan;33(1):113-21.
54. Bovet P, Parnas J. Schizophrenic delusions: a phenomenological approach. *Schizophr Bull*1993;19(3):579-97.
55. Mishara AL. Klaus Conrad (1905-1961): delusional mood, psychosis, and beginning schizophrenia. *Schizophr Bull*2010 Jan;36(1):9-13.
56. Clegorn JM, Zipursky RB, List SJ. Structural and functional brain imaging in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*1991 Jul;16(2):53-74.
57. Kelley ME, Haas GL, van Kammen DP. Longitudinal progression of negative symptoms in schizophrenia: a new look at an old problem. *Schizophr Res*2008 Oct;105(1-3):188-96.
58. Ceccherini-Nelli A, Crow TJ. Disintegration of the components of language as the path to a revision of Bleuler's and Schneider's concepts of schizophrenia. Linguistic disturbances compared with first-rank symptoms in acute psychosis. *Br J Psychiatry*2003 Mar;182:233-40.
59. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull*1985;11(3):471-86.
60. Andreasen NC. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull*1985;11(3):380-9.

61. Chemerinski E, Nopoulos PC, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, Magnotta V. Morphology of the ventral frontal cortex in schizophrenia: relationship with social dysfunction. *Biol Psychiatry* 2002 Jul 1;52(1):1-8.
62. Spinks R, Nopoulos P, Ward J, Fuller R, Magnotta VA, Andreasen NC. Globus pallidus volume is related to symptom severity in neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 Mar 1;73(2-3):229-33.
63. Andreasen NC, Pierson R. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008 Jul 15;64(2):81-8.
64. Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Manoach DS, O'Leary DS, Ho BC, Andreasen NC, Lauriello J, Schulz SC. Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2009 Oct 29.
65. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L. Positive and negative schizophrenic symptoms, attention, and information processing. *Schizophr Bull* 1985;11(3):397-408.
66. Moller HJ. Systematic of psychiatric disorders between categorical and dimensional approaches: Kraepelin's dichotomy and beyond. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008 Jun;258 Suppl 2:48-73.
67. Harris LJ. Early theory and research on hemispheric specialization. *Schizophr Bull* 1999;25(1):11-39.
68. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008 Mar;34(2):312-21.
69. Chance SA, Esiri MM, Crow TJ. Ventricular enlargement in schizophrenia: a primary change in the temporal lobe? *Schizophr Res* 2003 Jul 1;62(1-2):123-31.
70. Chance SA, Esiri MM, Crow TJ. Macroscopic brain asymmetry is changed along the antero-posterior axis in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 May 1;74(2-3):163-70.
71. Crow TJ. The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophr Res* 2008 Jul;102(1-3):31-52.

72. Crow TJ. Auditory hallucinations as primary disorders of syntax: an evolutionary theory of the origins of language. *Cogn Neuropsychiatry*2004 Feb-May;9(1-2):125-45.
73. Crow TJ. March 27, 1827 and what happened later--the impact of psychiatry on evolutionary theory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*2006 Jul;30(5):785-96.
74. Crow TJ. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis. *Am J Psychiatry*2007 Jan;164(1):13-21.
75. Keller SS, Crow T, Foundas A, Amunts K, Roberts N. Broca's area: nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain Lang*2009 Apr;109(1):29-48.
76. Ceccherini-Nelli A, Turpin-Crowther K, Crow TJ. Schneider's first rank symptoms and continuous performance disturbance as indices of dysconnectivity of left- and right-hemispheric components of language in schizophrenia. *Schizophr Res*2007 Feb;90(1-3):203-13.
77. Jalili M, Meuli R, Do KQ, Hasler M, Crow TJ, Knyazeva MG. Attenuated asymmetry of functional connectivity in schizophrenia: A high-resolution EEG study. *Psychophysiology*2010 Jan 22.
78. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*2008 Jul;102(1-3):1-18.
79. Andreasen NC. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry*1997 Feb;42(1):27-33.
80. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*1999 Aug;56(8):749-54.
81. van Praag HM. Kraepelin, biological psychiatry, and beyond. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*2008 Jun;258 Suppl 2:29-32.
82. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*1999 Summer;11(3):487-508.

83. Modestin J, Huber A, Satirli E, Malti T, Hell D. Long-term course of schizophrenic illness: Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry* 2003 Dec;160(12):2202-8.
84. Lecrubier Y. Refinement of diagnosis and disease classification in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2008;258:6-11.
85. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B. The New York High-Risk Project: a followup report. *Schizophr Bull* 1987;13(3):451-61.
86. Moldin SO, Erlenmeyer-Kimling L. Measuring liability to schizophrenia: progress report 1994: editors' introduction. *Schizophr Bull* 1994;20(1):25-9.
87. Freedman LR, Rock D, Roberts SA, Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: attention, anhedonia and social outcome. *Schizophr Res* 1998 Feb 27;30(1):1-9.
88. Ott SL, Roberts S, Rock D, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. Positive and negative thought disorder and psychopathology in childhood among subjects with adulthood schizophrenia. *Schizophr Res* 2002 Dec 1;58(2-3):231-9.
89. Erlenmeyer-Kimling L, Hans S, Ingraham L, Marcus J, Wynne L, Rehman A, Roberts SA, Auerbach J. Handedness in children of schizophrenic parents: data from three high-risk studies. *Behav Genet* 2005 May;35(3):351-8.
90. Snowden A. Classification of schizophrenia. Part 2: The nonsense of mental health illness. *Br J Nurs* 2009 Nov 12-25;18(20):1228-32.
91. Gaebel W, Zielasek J. The DSM-V initiative "deconstructing psychosis" in the context of Kraepelin's concept on nosology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008 Jun;258 Suppl 2:41-7.