

1 - Approccio multidimensionale alla valutazione dei farmaci antidepressivi
Rivista di Psichiatria III, 6,1968, pp.724-35 (in collaborazione con N. Lalli, P. Pancheri, G. Vella),

APPROCCIO MULTIDIMENSIONALE ALLA VALUTAZIONE DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

NICOLA LALLI • CLAUDIO NERI • PAOLO PANCHERI • GASPARE VELLA

RIASSUNTO- Viene descritto un approccio multidimensionale per la valutazione delle variazioni della sintomatologia indotta da un timolettico. Vengono descritti i primi risultati ottenuti attraverso un esame a mezzo di quattro differenti tipi di rilevazione condotte da quattro gruppi di psichiatri indipendenti tra loro

I principali metodi usati in psichiatria per l'esame del paziente dal punto di vista psicologico e psicopatologico si possono riassumere in tre gruppi:

- 1) metodo di osservazione introspettiva
- 2) metodo di osservazione obiettiva con ausilio eventuale di tests
- 3) metodo psicoanalitico che presenta sue caratteristiche particolari.

Dall'esame di questi metodi appare chiaro che eliminato il terzo gruppo perché si occupa di problemi decisamente soggettivi e quindi estranei ad un'analisi quantitativa, è dall'equilibrio del primo e del secondo metodo che si possono estrarre i dati utili alla nostra ricerca,

Appare chiaro comunque che qualunque sia il metodo scelto un maggiore sforzo di quantificazione e di « *scientificità* » risulta inversamente proporzionale all'angolo di visuale sotto il quale viene esaminato il soggetto.

Nostro sforzo è stato, in una ricerca articolata, di cui qui presentiamo la parte preliminare, di offrire un'approccio multidimensionale al problema della valutazione della variazione sintomatologica, attraverso metodi che avendo ognuno un alto grado di validità nel suo ambito specifico, offrirono nel loro complesso, un'immagine il più possibile vicino alla multiforme immagine del soggetto sotto trattamento.

Il piano delle ricerche prevede una serie di tappe dopo ognuna delle quali il materiale viene raccolto ed i dati ottenuti vengono sottoposti ad un'analisi critica.

Le tappe essenziali della ricerca sono le seguenti:

- 1) selezione e valutazione primaria di un vasto numero di metodi di osservazione attraverso l'intervalvalidazione degli stessi. Abbiamo preferito il metodo dell'intervalvalidazione dei vari mezzi di rilevazione rispetto a quello della validazione di una serie di questi rispetto ad uno ritenuto in via di ipotesi, provvisoriamente valido per motivi legati da una parte al nostro intento multidimensionale e dall'altra alla mancanza di un metodo obiettivamente valido;
- 2) esame critico dei dati ottenuti, modifica degli strumenti, sostituzione di alcuni di essi, creazione di nuovi strumenti maggiormente rispondenti;
- 3) dopo una seconda valutazione critica dei dati, definitiva messa a punta dei metodi complessivi e prova degli stessi presso diversi ambienti ospedalieri ed universitari.

I dati che riportiamo qui appresso sono quelli che riguardano la prima parte della ricerca. A questa prima parte della ricerca hanno collaborato quattro gruppi di sperimentatori, ognuno dei quali era all'oscuro e dei risultati ottenuti dagli altri gruppi, e dagli altri sperimentatori del suo stesso gruppo e dell'elaborazione dei dati ottenuti da lui stesso in precedenza.

I quattro gruppi di sperimentatori utilizzavano strumenti diversi. La prima osservazione clinica fenomenologica era condotta da uno psichiatra di lunga esperienza ed utilizzava un

elenco di sintomi bersaglio che era stato elaborato secondo i criteri psicopatologici della nostra scuola (Istituto di Psichiatria dell'Università di Roma).

L'elenco comprendeva 20 items divisi in 5 gruppi. Lo sperimentatore doveva constatare unicamente la presenza o l'assenza dei singoli items.

La seconda rilevazione era condotta da due psichiatri i quali utilizzavano la scala di valutazione dei sintomi di WECHSLER. In questo caso non si trattava soltanto di valutare la presenza o l'assenza di un item, ma di valutarne anche l'intensità, con punteggio che andava da 1 a 3, da 1 a 4 per alcuni altri sino a 6 per altri.

Questa scala in un certo senso riunisce la scala del BECK e la scala dell'HAMILTON in quanto in essa una prima parte riguarda le attitudini e le sensazioni del paziente, in un certo senso quindi ha il valore di una *self depression rating scale*, la seconda parte riguarda i rilievi dell'osservatore.

In essi sono valutati sia i dati psicologici, sia una valutazione psicologica di dati somatici. (Questa scala è stata appositamente tradotta in italiano per questa ricerca).

Il terzo gruppo di osservazione si avvaleva di una complessa batteria di reattivi mentali comprendenti il Color naming; il M.M.P.I.; il Rorschach; i Questionari S.A. IPAT di Cattell, i Cubi di Kohs, il MP 38 di Raven.

La quarta osservazione infine si avvaleva della scala di Wittenborn che come è noto è una scala di valutazione comportamentale e prevede una serie di 59 sintomi in 9 scale. Il punteggio va da 0 a 3. Il mutamento sintomatologico eventualmente avvenuto, era valutato attraverso questo mezzo di osservazione, dalla caposala del reparto che aveva la possibilità di seguire i pazienti durante tutto l'arco della giornata.

Tutte le rilevazioni venivano effettuate una volta alla settimana.

Con questa metodologia che come si vede è estremamente complessa, sono stati seguiti tre pazienti. Gli stessi dovevano essere donne di età compresa tra i 35 ed i 45 anni diagnosticate come casi di depressione endogena in fase di depressione unipolare. La diagnosi doveva essere confermata all'accettazione da almeno uno psichiatra estraneo all'equipe di sperimentazione.

Le ragioni della scelta di questo tipo di pazienti sono da ricercare nella relativa omogeneità e sistematizzazione della sintomatologia, unitamente alla generalmente accettata facile influenzabilità della sintomatologia in senso positivo con l'uso di timolettici.

Il farmaco che è stato scelto per questa prima parte dell'esperimento è il Tofranil di tutti i timolettici il più conosciuto e sperimentato. La posologia secondo uno schema rigido prevedeva un periodo di osservazione senza farmaco, un aumento di 25 mg al giorno per 10 giorni; un plateau di 10 giorni; una diminuzione di 25 mg al giorno per 10 giorni; un secondo periodo di osservazione senza farmaco.

Di tutti i dati ottenuti sono stati valutati i risultati globali ed è stato seguito un item analysis di ogni protocollo di rilevazione.

I dati sono stati confrontati sia per quello che riguarda gli spans sia per quello che riguarda le curve sia per quello che riguarda il confronto dell'item analysis delle varie rilevazioni.

Per procedere ad una validazione rigorosa dei quattro gruppi di osservazione, è necessario partire da alcuni presupposti senza i quali non è possibile esprimere in termini matematici i risultati ottenuti.

Questi presupposti riguardano:

- 1) Il sistema di rilevazione adottato
- 2) la classe di soggetti esaminati
- 3) la situazione in cui l'osservazione è stata effettuata. Esaminiamo ora analiticamente quali di queste esigenze sono state soddisfatte dalla nostra ricerca e quindi sino a che punto l'intervalidazione che ci accingiamo a fare sarà valida.

LIMITAZIONE DELLE POSSIBILITÀ DI CONFRONTO DATI I METODI DI RILEVAZIONE ADOTTATI

Perché i metodi di osservazione adottati possano essere espressi in termini numerici dovrebbero essere calcolate per ognuno di essi le seguenti costanti:

- 1) costanza e fedeltà, ossia l'Idoneità a fornire sempre lo stesso risultato quando viene ripetuta la valutazione del medesimo soggetto (supposto invariabile nel tempo) da esaminatori diversi; la costanza quindi garantisce anche l'uniformità di criterio della valutazione nell'esame di soggetti diversi;
- 2) validità, ossia la capacità di valutare integralmente e quanto più possibile esclusivamente quelle caratteristiche o dimensioni psichiche che l'Autore del reattivo si propone di valutare;
- 3) selettività, cioè la capacità di discriminare nei diversi individui o nello stesso, supposto variabile nel tempo, valori anche prossimi della qualità psichica da valutare;
- 4) latitudine d'impiego, cioè la possibilità di applicare i reattivi ad individui diversi per età, cultura, ecc, quali tono quelli che è necessario sottoporre ad esame in una stessa occasione.

All'inizio della nostra ricerca per nessuno dei metodi usati avevamo dati sicuri riguardo all'osservanza dei requisiti suddetti: né per l'elenco dei sintomi clinico-fenomenologici, né per la Depression Rating Scale del WECHSLER, né per il WITTENBORN; solo in una certa misura eravamo a conoscenza di dati per i reattivi mentali più specifici che sono stati impiegati di volta in volta: M.M.P.I., il RORSCHACH, il COLOR NAMING, l'IPAT.

In sostanza non avevamo a nostra disposizione un solo test da poter prendere come base per valutare le variazioni delle altre rilevazioni rispetto ad esso.

Di qui la necessità non di effettuare la validazione di alcuni tests rispetto ad uno supposto come base, ma di affrontare il metodo più indaginoso ed anche meno rigorosamente quantificabile di un'intervalidazione dei dati ottenuti. La prima limitazione che risulta dall'analisi dei dati è che i tests da noi impiegati misurano con molta probabilità parametri diversi:

- 1) l'osservazione clinico-fenomenologica dipende essenzialmente dall'osservazione eseguita con metodo intuitivo di un rapporto interpersonale;
- 2) la D.R.S. del WECHSLER consta di tre parti. Nella prima dovuta alle attitudini del paziente sul proprio stato psicologico intervengono tre fattori: l'introspezione del paziente, le capacità semantiche, del linguaggio del paziente e dell'osservatore, nonché i rapporti interpersonali; la seconda parte, basata sulle osservazioni del paziente riguardo alla propria condizione fisiologica, si può ricondurre soprattutto all'osservazione di fenomeni obiettivi; la terza infine, riguardante le impressioni del medico sulle condizioni del paziente, si presenta come la rilevazione soprattutto di un rapporto interpersonale;
- 3) il formulario del WITTENBORN si basa sull'osservazione del comportamento del paziente; si tratta quindi di dati oggettivi (parlare ad alta voce, muoversi, dormire) che dipendono però in buona parte dall'osservazione e dall'ambiente;
- 4) i test mentali in senso stretto osservano ognuno una funzione diversa. Possiamo dividerli in due grandi gruppi: i reattivi mentali del tipo carta-penna, in cui cioè il paziente si trova di fronte al proprio formulario e quelli in cui in una maggiore o minore misura vi è un rapporto interpersonale tra paziente ed esaminatore.

Nel primo gruppo l'M.M.P.I. ed in misura minore l'IPAT sono generalmente compilati su criteri statistici, vale a dire basandosi sull'osservazione che una determinata classe di soggetti, diagnosticati affetti di una determinata malattia mentale, risponde in un modo statisticamente significativo a dati quesiti. Solo qualche volta possiamo in pratica far

risalire le risposte date ai sintomi ed alla personalità del malato, ma in genere le motivazioni delle risposte ci sfuggono.

I test del secondo gruppo prevedono sempre la presenza di un osservatore che raccolga i dati e li interpreti. Il RORSCHACH che noi abbiamo eseguito a tutte le nostre pazienti si basa sulla percezione di figure in macchie di inchiostro eseguite ad arte e rileva quindi processi di proiezione non interamente chiariti, mentre l'altra parte la siglatura e la quantificazione dipendono in larga misura anche dall'osservatore. Il test del Color Naming si basa essenzialmente sul tempo di percezione dei colori e quindi su un'altra funzione che non sappiamo in quale misura sia riportabile alla sintomatologia depressiva.

Riassumendo, riguardo ai reattivi mentali abbiamo delle limitazioni da porre quanto alla possibilità di confrontarli l'uno con l'altro, limitazioni dovute alla presenza o meno di un osservatore ed al fatto che ognuno misura meccanismi e funzioni diverse con metodi suoi peculiari non sempre del tutto chiariti.

Passando alla selettività delle varie osservazioni risulta dall'analisi dei dati che l'M.M.P.I. ed il RORSCHACH valutano soprattutto la personalità di base della paziente, mentre l'elenco dei sintomi clinico-fenomenologici, la DRS, il Wittenborn ed il Color Naming rilevano la sintomatologia nel momento specifico e solo in minima parte la personalità di base (per il Color Naming però probabilmente intervengono anche fattori relativi all'apprendimento). Un'ultima limitazione riguarda la nostra reale possibilità di misurare il sintomo depressione con i metodi usati. Dall'esame degli items dei tests verbali (scala clinico-fenomenologica, Depression Rating Scale del WECHSLER e formularlo del WITTENBORN) appare chiaro che, pur essendo dei metodi che mirano a valutare il sintomo depressione (ad esclusione dell'IPAT, che è specificamente per l'ansia) essi sono tutti più o meno carichi del fattore ansia. (Nulla possiamo dire a proposito dei testi non verbali).

Ne segue quindi che rimane aperto il problema della quantificazione dell'ansia, perché come è evidente, i due fenomeni sono strettamente correlati e si presentano in uno stesso paziente talora sommandosi, talora rendendosi l'uno più evidente con il diminuire dell'altro.

LIMITAZIONE DOVUTA ALLA CLASSE DEI SOGGETTI ESAMINATI

Nei tests il dato grezzo ottenuto acquista significato e valore solo dal confronto con i dati ottenuti nelle stesse condizioni sperimentali da altri individui le cui caratteristiche somatopsichiche siano già altrimenti note. Per questa ragione la valutazione degli items si basa sempre su giudizi comparativi rispetto ad un campione rappresentativo di individui aventi le stesse caratteristiche (stessa età, stessa efficienza fisica, stesso livello culturale, stesso sesso ecc).

All'inizio della ricerca si rendeva quindi necessario poter eseguire la taratura dei nostri metodi su un gruppo di pazienti altamente omogeneo; sia per tutti i dati fisiologici sopra elencati (sesso, età, ecc). sia per la sintomatologia. In questo modo avremmo potuto stabilire con un numero di rilevazioni sufficienti l'indice di tendenza per ognuno dei tests, cioè il sigma di ognuna delle osservazioni usate.

Noi ci siamo sforzati di ottemperare quanto più possibile a queste condizioni: abbiamo scelto pazienti di sesso femminile, aventi tutte un'età tra i 30 ed i 55 anni, che presentavano chiaramente i caratteri sintomatologici di una psicosi maniaco-depressiva in fase unipolare depressiva. Dobbiamo però osservare che anche i casi esaminati non sono stati assolutamente puri nella sintomatologia, ma si presentarono tutti inficiati da vari screzi nevrotici. Il nostro proposito d'altra parte non era di mettere a punto uno strumento la cui latitudine d'impiego fosse così limitata da essere ridotta alla psicosi maniaco-depressiva in fase unipolare depressiva; intendevamo ottenere uno strumento che ci potesse dare informazioni su tutti i casi in cui era presente il sintomo depressivo come

sintomo centrale, qualunque fosse il resto della sintomatologia o della personalità di base del paziente.

LIMITAZIONI DOVUTE ALLA SITUAZIONE SPERIMENTALE IN CUI SI SVOLGEVA L'OSSERVAZIONE

Possiamo dividere questo gruppo in:

- 1) cause di errore soggettive, dovute cioè all'osservatore quali associazioni ideative, pregiudizi e stereotipi sociali, equazione personale e fenomeni di proiezione;
- 2) cause di errore oggettive, dovute cioè alla durata ed alla situazione specifica dell'osservazione, ai rapporti interpersonali, ecc.

Le cause di errore ora elencate sono difficilmente eliminabili in una ricerca del tipo di quella che abbiamo condotto. Gli psichiatri che hanno preso parte alla ricerca erano stati avvertiti del pericolo derivante dalle cause suddette, come pure di quello derivante dall'iter o ipovalutazione sistematica e dell'effetto di alone.

D'altra parte noi crediamo che proprio dalla pluralità delle osservazioni derivi un fattore benefico che renderà possibile individuare e correggere gli errori per il futuro.

In questa fase preliminare della ricerca si sono evidenziati tre ordini di dati:

1) *Dati metodologici*

- a) ci siamo resi conto come un uso così estensivo di mezzi di valutazione portasse di per sé stesso un elevato errore di tale metodo, a causa dell'interferenza di una prova su quella successiva;
- b) come il confronto tra i dati ottenuti con metodi tanto diversi fosse solo grossolanamente confrontabile;
- c) come tutta una serie di fattori, così detti secondari ineliminabili e propri della vita quotidiana influenzassero i risultati delle rilevazioni anche a distanza di poche ore. Quindi a maggior ragione essendo grande il numero di prove a cui era sottoposto il paziente si allargava di conseguenza l'arco di tempo di sperimentazione e quindi il margine di errore.

2) *Dati psicopatologici*

E' apparso evidente attraverso un approccio multidimensionale come il rigido inquadramento dei pazienti in classi nosografiche fosse largamente arbitrario. Questo, specie attraverso la rilevazione sia del fatto che la scala che offriva il massimo margine di errore era proprio quella psicopatologica elaborata sulla base della nosografia classica sia dalla constatazione che anche quei 3 pazienti che erano stati selezionati attraverso le molte centinaia che affluivano all'accettazione della nostra clinica, avevano a prova dei fatti, dimostrato di avere una sintomatologia in cui « screzi » nevrotici e di altre categorie nosografiche, coloravano ampliamente il quadro clinico. Inoltre abbiamo notato come la differenza tra l'ansia e la depressione non fosse facilmente delimitabile.

3) *Dati riguardanti i singoli metodi di rilevazione*

La scala clinico fenomenologica è risultata la più inadeguata sia a causa della vaghezza delle definizioni sia a causa del fatto che essendo basata unicamente sulla presenza e assenza di soli 20 items gli sbalzi che si offrivano di volta in volta erano molto ampi.

La depressione rating scale di WECHSLER è stata tra tutti i metodi impiegati quella che ha dato i migliori risultati sia nella sua globalità sia nelle sue singole parti. La concordanza dei dati tra i due osservatori essendo pressoché assoluta.

Tra i reattivi mentali di scarsa utilità si sono dimostrati il Color Naming ed il Rorschach, di nessuna utilità i tests di efficienza (Cubi di Kohs e PM 38; di qualche utilità il M.M.P.I. ed i questionari S.A. IPAT di Cattell).

La scala di Wittenborn si è dimostrata come un mezzo abbastanza valido nel suo complesso, mentre di nessuna utilità appare la suddivisione in scale. Segnatamente le due scale dell'ansia e della depressione, per le quali è stato eseguito un *item analysis* appaiono completamente inutili.

Nel complesso possiamo dire che la depression rating scale del Wechsler e il Wittenborn danno risultati abbastanza omogenei tra di loro specie se si fa la media tra la scala della depressione e quella dell'ansia del Wittenborn.

L'MMPI scala D e IPAT specie se si fa la media tra scala di ansia manifesta e scala di ansia latente, danno risultati abbastanza omogenei tra di loro. Questo ci ripropone, anche sul piano testo-logico, come già sul piano psicopatologico, la difficoltà di una delimitazione tra ansia e depressione. I risultati di tutti gli altri metodi usati appaiono assai variabili e contraddittori. Appare possibile avanzare l'ipotesi che questa discrepanza tra Wittenborn e DRS da un lato MMPI e IPAT dall'altro pur nella relativa omogeneità dei dati e nella buona omogeneità dei dati nell'interno dei due gruppi è forse da ricollegarsi all'importanza maggiore o minore che assume l'osservatore nei due tipi di rilevazione: appare possibile avanzare, in via di ipotesi, che la presenza dell'osservatore possa incidere sui risultati ottenuti e per la presenza stessa e per l'elaborazione che fa dei dati raccolti, complicando ulteriormente il già difficile problema metodologico.

CONCLUSIONI

Da quanto sopra si è ritenuto necessario elaborare un nuovo strumento clinico e metodologico. In un prossimo futuro della ricerca, questa rilevazione non verrà più affidata ad un solo psichiatra ma almeno a tre o cinque psichiatri: di questi uno condurrà il colloquio mentre gli altri rileveranno i dati. Gli psichiatri non saranno della stessa scuola. Dati i risultati omogenei ottenuti col DRS del Wechsler, la rilevazione con questo metodo verrà affidata ad un solo osservatore. Per quello che riguarda i reattivi mentali ne verrà valutata una nuova serie e degli antichi verrà conservato unicamente il MMPI. La scala del Wittenborn verrà conservata. Si rileva altresì la necessità di raccogliere nel tempo più breve possibile, le rilevazioni tenendo presente l'ordine e le modalità con cui vengono eseguite. Come ultimo dato che a noi pare particolarmente interessante, si rileva la pratica inutilità di adottare un sistema rigido di selezione dei pazienti da un punto di vista nosografico; è opportuno invece limitarsi a valutare il sintomo depressione indipendentemente dalla configurazione sindromica.

SUMMARY

The Authors describe a multidimensional approach for the evaluation of symptomatology variations caused by a thymoleptic drug.

They describe the first results achieved through an examination carried out by four independent groups of psychiatrists by means of four different observation types.

BIBLIOGRAFIA

Dal punto di vista farmacologico

GIURGEA C. DAUBY J.: *Correlations between experimental and clinical results with antidepressant drugs*, Med. Pharmacol. Exp., 12, 399-412, 1965.

Buch W., THEOBALD: *Vergleichende pharmakologische interzuehungen mit Tofranil Petrofan und insidion*. Arch. Intern. Pharmacodyn., 148, 560-596, 1964.

Vernier V. C: *The Pharmacologic of antidepressant agents*. Dis. Nerv. Syst., 7-13, 1961.

WEBB J. L.: *Pharmacologic aspects of monoamine oxidase inhibition*. The American Jnl. Cardiology, Dec. 1112-1116, 1960.

RANDALL L. O., BAGDAN R. E.: *Pharmacology of Iproniazid and other amine oxidase inhibitors*. American Jnl of the N. I. Academy of Science, March., 626-642, 1959.

BURNS B. H.: *Preliminary evaluation of a new antidepressant trimipramine by a sequential method*. British Jnl. of Psychiatry 8, 1155-1157, 1965.

LAPINE I. P.: *Caractéristiques Pharmacologiques de l'imipramine*. *Thérapie* XIX, 1107-1133, 1964.

Dal punto di vista del metabolismo dei farmaci

CASSANO C. B., SJOSTRAND S. E., HAUSSEN E.: *Distribution of C¹⁴ labelled amitriptyline in the cat brain*, *Psychopharmacologia-Berlin*, 8, 12-22, 1965.

CASSANO G. B., SJOSTUND S. E., HAUSSEN E.: *Distribution and fate of C¹⁴ amitriptyline in mice and rats*. *Psychopharmacologia Berlin*, 8, 1-11, 1965.

Dal punto di vista clinico:

Clinical Psychiatry Commettes of the Medical Research Council England: *Clinical trial of the treatment of depressive illness*. *British Medical Jour.* 1, 881-886. 1965.

GAYRAL L.I *Note sul l'attività de la trimipremine (Suromontil) en confrontation avec l'effet placebo*. *Thérapie* 20, 639-653, 1965.

ANGST J.: *Vergleich der Antidepressiven elgenschaften von Antriptilin und Imipramm*. *Psychopharmacologia*, 4, 389-401, 1963.

KUHN R.: *5 jahre medicamentoser behandlungen depressiven zustraende mit ' imminolbenziderivate*. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 17, 590-601, 1964.

SIEGLER P. E., et al.: *A comparative study of the effects of methylphenidat and a new piperidine compound (Sch 5472-Ritalin)*. *Current Therapeutic Research* 2, 543-553, 1960.

CAZZULLO C. L, DE MARTIS D.: / *farmaci psicostimolanti proprietà biologiche, ed applicazioni cliniche*. *Atti delle giornate Internazionali sui farmaci psicostimolanti selettivi*, Roma, 25-1-1963

ANGST J.: *A clinical analysis of the effects of tofranil In depression longitudinal and fallow up studies, treatment of blood, relations*. *Psychopharmacologia*, 2. 381-401, 1961.

DE CAROLIS, GILBERTI; *Rilievi catamnestic nella terapia Imipraminica ed elettroconvulsivante delle depressioni*. *Sistema Nervoso*, 1, 43-52, 1964;

ANDERSON M.; *Trattamento farmacologico degli stati depressivi con un nuovo farmaco ad azione antimonioaminoossidase (Namid-Pfizer)*. *Minerva Medica*, 50, 4461-4468, 1959.

HARDER A.: *Probleme der pruefung vox atnidepressiva am belspiel eines neuen dibenzodiazepim derivats*, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 96,185-190, 1966.

HUERLIMANN A., et al. *Methods of evaluating antidepressant drugs*, *Proceedings of the Int. Symposium held in Milano*, pag. 238-250, 20-23 sept. 1965-1966.

BERNDORF U : « *Laroxil* » *ein neunes antidepressivum mit sedlender wirkung*. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 8, 244-246, 1962.

FAZIO, Gilberti, Rossi, DE CAROLIS: *Imipramine et électrochoc dans le traitment des depressions*. *Annales medico-psychologique*, Paris, 2, 731-741, 1964.

WOLFSON B.: *A double blind comparison of doxapram, ethamiran and methylphenidate*.

American Jnl of Medical Science, 249, 391-398, 1965. Council on Drugs of the American Medical Association. CENTRAL NERVOUS SYSTEM STIPULANTS. *New and Nonofficial Drugs*, 509-534, 1963.

SIEGLER P. E., M. D.: *Current status of drug treatment In the depressive state*.

The Medical Clinics of North America, 48, 483-500, March. 1964.

LUBIN B.: *Adjective checklists for measurement of depression*. Arch. Gen. Psychiat. Chicago, 12, 163-171, 1965.

Riferendoci più strettamente all'elaborazione del nostro metodo clinico, sono stati consultati;

per l'osservazione A clinico fenomenologica i testi psichiatrici classici;

per l'osservazione B comportamentale;

WITTENBORN J. R., WEISS W.: *Patients diagnosed maniac depressive psychosis, maniac state*. J. Consult Psychol., 16, 193-198, 1952.

WITTENBORN J. R.: *The behavioral symptoms for certain organic psychoses*, Jnl. Consult Psychol., 16, 104-106, 1952.

per l'osservazione C psicologico clinica sono stati consultati:

GUTEWA J.: *Der wert psuichologischer tests fuer die unterschung der wirkung von medikamenten auf psychische funktionen*. Psychiatria et Neurologia, 134. 224-235. 1957

PRIMO GIORGIO LEVI: *Etude rorschach de l'action psychostimulante de l'ether methylique de l'acide phenyl-piperidil (2), acétique (ritaline)*. Rorschachiana VI, vol. 35, pag. 52-65, 1958.

REMONDINO C, SIBOUR F., GAMMA G.: *Il color naming come mezzo d'Indagine psichiatrica; modificazioni indotte dal ritamit*. Annali di Frenatria e Scienze Affini, Minerva Medica, 1961.

DUNLOP EDWIN, M. D.: *Clinical techniques for evaluation antidepressants*. Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in drugs evaluation, 334-338, 1964.

MILANI B.: *Contributo al problema della valutazione psicometrlica dei farmaci psicostimolanti*. Atti delle giornate Internazionali sui farmaci psicostimolanti selettivi, Roma, 1963.

LUBIN D.: *Adjective checklists for measurement of depression*. Arch. Gen. Psychiat. (Chicago), 11, 163-171, 1965.

FERRIO L., BESUZZO P., GANDIGLIO G.i *La weckanalisi negli stati depressivi*. Neuropsichiatria, 14, 411-426, 1958.

per l'osservazione D:

WECHSLER H.: *The depression rating scale: A quantitative Approach to the Assessment of depressive Symptomatology*. (Arch. Gen, Psychiat (Chicago), 9, 334-334, 1963.

altri lavori:

NERI C: *Intervalidazione di quattro metodi di valutazione di un timolettico*.

Tesi di Laurea In Medicina, Roma, 1966-67.

CIUCCI D., PANCHERI P., PASTENA L; *Scheda psichiatrica per la valutazione meccanografica*. Roma, 1968.