

Cotard: l'uomo e la sindrome

Cotard: the man and the syndrome

Summary

Aim

Cotard's syndrome was originally described in 1880 by the French psychiatrist Jules Cotard; this relatively rare disorder is characterized by the presence of nihilistic delusion (*délire des négations*). Typically, patients believe they have lost their organs, blood or body parts, or even they are dead; the delusion is accompanied by guilt as well as the belief to be immortal. This highly impressive psychopathological condition exists in patients with depression, schizophrenia, and other psychotic disorders but it may also occur in neurological practice.

A propos of one case seen in our hospital, we present an overview of the historical aspects, classification, neurological characteristics (neurostructural, neurophysiological and neuropsychological), etiology and the more recent view of pathogenesis of Cotard's syndrome.

Methods

We searched electronic databases and key journals using appropriate search terms: Jules Cotard; Cotard syndrome; Cotard's delusion; nihilistic delusion; internalising attributional style and depression.

Results

Various organic conditions such as multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, brain tumors, brain injuries, and migraine have been reported in association with Cotard's syndrome. The most commonly reported neurological abnormalities in these patients include structural brain changes (bilateral cerebral atrophy, enlarged interhemispheric fissure), functional brain changes (hypoperfusion in the frontal and parietal cortices) and neuropsychological abnormalities (impaired face recognition, impaired executive functions and internalising attributional style) (Fig. 1).

The pharmacological treatment must be congruent with the underlying disorder. There are several reports of successful pharmacologic treatment of Cotard's syndrome, most often regarding monotherapy with antidepressant agents or with combinations strategies.

Conclusions

The presented case set the issue of the differential diagnosis between dementia and Cotard's syndrome. Fast cognitive and psychopathological symptom progression combined with substantially negative clinical investigations (brain NMR, EEG, blood chemistry) and the response to administered drug treatment prompted us to diagnose Cotard's syndrome in the context of a major depressive episode.

G. Cipriani, L. Picchi,
C. Dolciotti, U. Bonuccelli*

U.O. di Neurologia,
Ospedale della Versilia;
* Dipartimento di Neuroscienze,
Università di Pisa

Key words

Jules Cotard • Cotard's syndrome • Cotard's delusion • Nihilistic delusion • Internalising attributional style and depression

"Essere o non essere"

William Shakespeare. *Amleto*, atto III

Introduzione

La sindrome di Cotard, descritta per la prima volta 130 anni fa, raro disturbo caratterizzato dalla presenza del così detto delirio di negazio-

Corrispondenza

G. Cipriani, Ospedale della Versilia, via Aurelia 335, Lido di Camaiore (LU), Italia • Tel. 0584 6059536 • Fax 0584 6059537
• E-mail: cprgrl@gmail.com

ne, è stata al centro di un lungo dibattito di inquadramento nosografico. Se il DSM IV-TR nega al quadro clinico l'autonomia diagnostica, la sindrome continua ad essere descritta nel contesto di variegati disturbi psichiatrici e neurologici. È stato effettuato un numero limitato di ricerche neurobiologiche sul disturbo per potere trarre delle valide conclusioni ma i risultati dovrebbero stimolare altri ricercatori ad indagare ulteriormente.

Questo lavoro ha lo scopo di effettuare una review della letteratura intorno a questo raro fenomeno psichiatrico partendo da un caso clinico giunto alla nostra osservazione e di valutare gli aspetti storici, le caratteristiche neurologiche (neurostrutturali, neurofisiologiche, neuropsicologiche) e l'eziologia della sindrome.

Il caso

EC è un uomo di 82 anni senza alcuna storia familiare di disturbi psichiatrici. Operaio meccanico in pensione, ha goduto di buona salute fino all'età di 72 anni quando ha iniziato a presentare disuria e pollachiuria notturna come sintomi di ipertrofia prostatica benigna. Vive in famiglia con la moglie ed una figlia coniugata. Operoso e partecipa a tutte le attività familiari, il paziente è stato profondamente colpito dalla malattia e dalla morte di una sorella verificatasi sei mesi prima di giungere alla nostra osservazione. Due mesi dopo l'evento luttuoso il paziente ha iniziato a verbalizzare vaghe rachialgie. Il medico curante, considerata l'inefficacia di un trattamento farmacologico con antiinfiammatori non steroidei somministrati per dieci giorni, provvedeva a fare effettuare esami ematochimici comprensivi dei marker tumorali che risultarono nella norma ad eccezione di un modesto incremento del colesterolo ematico (258 mg/dl). La radiografia del rachide *in toto* aveva evidenziato alterazioni compatibili con artrosi margino-somatica. Progressivamente l'anziano era divenuto inquieto, preoccupato per il persistere della sintomatologia dolorosa, iporessico ed insonne; aveva abbandonato l'abitudine di fare lunghe passeggiate e si era rifiutato di recarsi al supermercato per le compere quotidiane rispondendo faticosamente e con parole imprecise alle domande dei familiari. Un mese prima della nostra valutazione, gradualmente, EC aveva manifestato deficit di attenzione, di memorizzazione e di esecuzione di calcoli aritmetici. Nel contempo l'uomo era divenuto, su un

fondo di ansietà, perplesso, come spaventato, perseverante su previsioni di morte. Successivamente aveva avvertito che il suo corpo era cambiato. Infine si era rifiutato di nutrirsi ritenendosi morto. Il paziente è stato inviato al nostro ambulatorio per i disturbi cognitivi nel sospetto di una sindrome dementigena a decorso sub-acuto. L'anamnesi orientava verso un quadro cotardiano nell'ambito di una depressione maggiore con manifestazioni psicotiche. La famiglia si opponeva alla proposta di ricovero ospedaliero quindi, a domicilio, veniva intrapresa terapia farmacologica con olanzapina (7,5 mg/die), venlafaxina (225 mg/die) e valproato (500 mg/die). La RMN del cranio con gadolinio mostrava una modesta atrofia corticale bilaterale e segni di leucoencefalopatia vascolare cronica di tipo ischemico. L'EEG non evidenziava alterazioni del ritmo di fondo né grafoelementi parossistici. Non è stato possibile effettuare la valutazione neuropsicologica per l'atteggiamento oppositivo del paziente. Gli esami ematochimici comprensivi di emocromo, funzionalità renale ed epatica, dosaggio della vitamina B 12 e folati, Ft3, Ft4, TSH, VDRL, ricerca anticorpi anti HIV erano nella norma ad eccezione della colesterolemia (263 mg/dl). Il quadro clinico ha mostrato una progressiva risoluzione sintomatologica dalla seconda settimana di terapia fino a remissione totale con reintegrazione nel ruolo familiare e nel contesto sociale del soggetto dopo circa quaranta giorni di trattamento farmacologico. Le visite di controllo si sono susseguite alla frequenza di una volta al mese per dodici mesi. Il paziente permane asintomatico assumendo olanzapina (2,5 mg/die), venlafaxina (150 mg/die), valproato (300 mg/die).

L'uomo

Jules Cotard, nato il 1° giugno 1840 a Issoudun, 220 chilometri a sud di Parigi, situato nella Prefettura di Indre, crebbe in una famiglia semplice e severa. Il padre, di religione protestante, esercitava il mestiere di tipografo e libraio.

Bambino serio e riflessivo, Jules frequentò la scuola primaria al collegio del paese natale quindi si iscrisse al Lycée Charlemagne e, successivamente, alla Facoltà di Medicina di Parigi dove fu studente di Pierre Paul Broca (1824-1880), grande studioso dei disturbi del linguaggio. Nel 1864 entrò, come interno, a Le Salpêtrière sotto la guida di Martin Charcot (1825-1893) e di Edmé-Felix-Alfred Vulpian (1826-

1887) appassionandosi allo studio del sistema nervoso. Nel 1868 discusse la tesi di dottorato dal titolo *Étude sur l'atrophie partielle du cerveau*¹.

Nel 1865 alcuni eminenti studiosi come Claude Bernard (1813-1878) fondarono la *Société de Biologie de Paris* che costituiva un prestigioso forum di discussione e formulazione di nuove idee: Cotard iniziò a frequentare e a seguirne regolarmente le sessioni e presentò, sotto l'egida di Charcot, una comunicazione su un caso di herpes zoster del collo².

Nel maggio del 1868 la stessa Società gli attribuì un premio per la Medicina e Chirurgia per il suo *Études physiologiques et pathologiques sur le ramollissement cérébral*³.

Nel 1870, allo scoppio della guerra Franco-Prussiana, Cotard si arruolò in un battaglione di artiglieria dove servì come chirurgo⁴.

Firmata la pace, nel 1871, rientrò a Parigi: qui beneficiò dell'insegnamento del prof. Ernest-Charles Laseguè (1816-1883) all'infermeria speciale della prefettura dove afferivano malati mentali da ogni angolo della città. Il professore apprezzò la diligenza e la curiosità del giovane allievo tanto che, quando Jules Faret chiese consiglio per assumere un collaboratore per la direzione del manicomio della città di Vanves (ora un sobborgo di Parigi), egli non tardò a raccomandarlo. Qui Cotard, divenendo medico alienista (1874) trascorse 15 anni e scrisse i lavori scientifici che lo renderanno celebre: *Du délire hypocondriaque dans une forme grave de mélancolie anxieuse*⁵, *Du délire des négations*⁶, *Du délire d'énormité*⁷.

Nell'agosto del 1889 la figlia di Cotard si ammalò di difterite: per 15 giorni il padre si prodigò in premurose cure contagiandosi egli stesso. Il 19 agosto Jules Cotard morì: la tracheotomia, effettuata nel tentativo di salvarlo dall'ostruzione delle vie aeree, servì solo a prolungare per alcune ore la sua agonia. Aveva 49 anni.

Fu uomo umile e modesto tanto che l'amico Falret lo accusava spesso di "non essere abbastanza ambizioso"⁴. Appassionato di studi filosofici conobbe personalmente il filosofo francese Auguste Comte con cui intrattenne rapporti di amicizia.

Nel 1891 fu pubblicata l'opera postuma *Étude sur les maladies cérébrales et mentales*⁸.

Il dott. Jules Cotard fu, verosimilmente, modello per un personaggio letterario dell'opera di Marcel Proust *All'ombra delle fanciulle in fiore*, secondo volume de *Alla ricerca del tempo perduto*: il Professor Cottard⁹.

La sindrome

Il 28 giugno 1880 Jules presenta, alla Société Médico-Psychologique, una comunicazione che lo renderà celebre dal titolo *Du délire hypocondriaque dans une forme grave de mélancolie anxieuse*⁵ dove riporta il caso di una donna di 43 anni che sostiene "di non avere cervello, nervi, torace, stomaco o intestino; tutto quello che le era rimasto erano la pelle e le ossa". La malattia era iniziata due anni e mezzo prima quando la signora aveva manifestato una grande spossatezza e ansia affermando di sentirsi "come un'anima persa" e cominciando ad interpellare medici e sacerdoti. Dopo essere stata ammessa a Vanves la paziente pensò, dal momento che la sua vita era intessuta di bugie e crimini, di meritare di essere punita in eterno da Dio e di soffrire per sempre. Riteneva, a causa dello stato del suo corpo, di non doversi nutrire, di non potere più morire di morte naturale pensando che l'unico mezzo per porre fine ai suoi giorni fosse quello di essere bruciata viva: in più occasioni tentò quindi di darsi fuoco. Nel contempo la paziente principiò a mettere in atto manifestazioni di violenza (che definiva "atti di verità") contro coloro che le stavano intorno.

Cotard era consapevole del fatto che descrizioni simili erano già state riportate in precedenza da Esquirol (1814), Leuret (1834), Macario (1842), Morel (1853), Baillanger (1860) e Krafft-Ebing (1878).

Riguardo al caso da lui presentato riteneva trattarsi di una forma di "lypemia", termine introdotto da Esquirol per significare un disturbo cerebrale apiretico caratterizzato da deliri cronici incentrati su tematiche fisse. Cotard conclude affermando di avere descritto una nuova varietà clinica di melanconia ansiosa grave le cui caratteristiche sono costituite da: 1) melanconia ansiosa; 2) idee di dannazione o possessione; 3) tendenza al suicidio e alle automutilazioni; 4) analgesia; 5) delirio ipocondriaco di non-esistenza o di devastazione di alcuni organi o del corpo intero; 6) delirio di immortalità.

L'ideazione delirante di immortalità è, talora, associata ad altri contenuti ideici come il delirio di enormità (*délire d'énormité*)⁷ per cui la persona sente ed afferma che il proprio corpo è immenso, non ha più limiti, si è espanso a tutto l'universo. Due anni dopo, Cotard, parlando della medesima condizione clinica, la definisce *délire des négations*⁶.

Nel 1863 Emil Regis, affermando che il quadro clinico, oltre che nella melanconia, può essere os-

servato in altre condizioni psicopatologiche, conia l'eponimo di "sindrome di Cotard" (*délire de Cotard*)¹⁰ reso famoso da Jules Séglas¹¹.

Nel 1900 un italiano, Obici, introdusse l'ipotesi che il delirio cotardiano presenti componenti organiche e sia sostenuto da un processo involutivo e degenerativo¹². Nel 1906 fu proposto di dividere il quadro sindromico in due tipi: uno melanconico dove il delirio nichilistico risulta secondario alla componente affettiva ed un tipo ipocondriaco dove i contenuti ideativi inerenti il corpo risultano di natura primaria¹³. Nel 1968 Saavedra ha descritto dieci casi suddividendoli in tre tipi: depressivi (quattro casi), misti (tre casi), schizofrenici (tre casi)¹⁴.

In tempi più recenti Bourgeois ha ritenuto la sindrome di Cotard come vestigia dell'istituzionalizzazione e dell'era pre-terapeutica¹⁵ mentre Enoch e Trethowan hanno pensato valutarla come un quadro dotato di una sua specificità poiché si concretizza in una forma pura e completa e, anche quando sia sintomatica di un'altra malattia mentale come la depressione endogena, il delirio di negazione domina la scena¹⁶.

Comunque lo si interpreti questo delirio appare come assoluta antitesi della logica cartesiana formulata con la famosa asserzione del *cogito ergo sum* secondo la quale Descartes esprime la certezza indubitabile dell'esistenza dell'uomo in quanto essere pensante.

Se Cotard nei suoi lavori scientifici sostiene l'ipotesi che il delirio di negazione sia espressione di un disturbo depressivo è pur vero che la sindrome che porta il suo nome è stata osservata nel corso di disturbi psicotici^{17 18}, di depressione unipolare¹⁶, di disturbo bipolare^{19 20} e di numerose condizioni organiche come traumi cranici²¹, tumori cerebrali²², epilessia del lobo temporale²³, trombosi del seno sagittale superiore²⁴, grave insufficienza mentale²⁵, demenza²⁶, emicrania²⁷, sclerosi multipla²⁸, febbre tifoide²⁹.

È stata descritta l'associazione della sindrome con altri rari disturbi psichiatrici come la licanthropia³⁰, l'idrofobia³¹ e la *folie à deux*³².

Inoltre il disturbo è stato valutato nei bambini³³, negli adolescenti³⁴, negli adulti e negli anziani³⁵. Ne è stato descritto un caso anche in una donna gravida³⁶.

Berrios e Luque³⁷ hanno proposto di distinguere, nell'ambito della sindrome di Cotard, tre sottogruppi denominandoli:

- a. depressione psicotica dove le manifestazioni melanconiche sovrastano l'aspetto del delirio nichilistico. È presente marcata ideazione depressiva con ansia, deliri di colpa, allucinazioni uditive;
- b. Cotard tipo I dove il delirio di negazione ed ipocondriaco sono preminenti rispetto al quadro depressivo;
- c. Cotard tipo II. I pazienti si presentano ansiosi, depressi e palesano allucinazioni uditive, delirio di immortalità e di negazione e comportamento autolesionista.

Yamada et al.³⁸ distinguono tre stadi: germinale che rappresenta la fase prodromica, florido espressione del pieno sviluppo sindromico e cronico. Il primo stadio, in cui non è possibile formulare la diagnosi, si caratterizza per la presenza di cenestopatie, ipocondria, umore depresso. Lo stadio florido è quello in cui emerge il delirio nichilistico e le idee di immortalità oltre a marcata quota ansiosa e negativismo. Lo stadio cronico si può presentare in due forme, una di tipo depressivo ed una di tipo paranoide che si struttura come cronica sistematizzazione dei deliri. Lo stadio germinale corrisponde alla depressione psicotica della classificazione di Berrios, quello florido al Cotard tipo II, il cronico al Cotard tipo I. La nosografia psichiatrica corrente concettualizza la sindrome di Cotard come parte di un sottostante disturbo: il sistema classificativo dell'*American Psychiatric Association* – DSM IV TR –³⁹ cita il delirio nichilistico nel capitolo dei Disturbi dell'Umore (come delirio congruo all'umore nel corso di un episodio depressivo con manifestazioni psicotiche) ma non fa menzione della sindrome in sé e per sé così come l'ICD-10⁴⁰.

Le basi neurobiologiche

Sono stati eseguiti alcuni studi nel campo delle neuroscienze per analizzare l'esistenza di correlati neurobiologici (neurostrutturali, neurofisiologici, neuropsicologici) del quadro clinico in questione. Nonostante il campione dei soggetti esaminati non sia numericamente elevato, i risultati ottenuti dovrebbero incoraggiare i clinici ed i ricercatori a rivisitare questa area di interesse.

L'assetto neuropsicologico e psicologico

Per quel che riguarda l'aspetto psicologico/neuropsicologico, alcuni studi^{41 42} hanno evidenziato nei pazienti con sindrome di Cotard una disposi-

zione psicologica individuale definibile come stile attribuzionale introiettivo. Tale stile risulta associato ai vissuti depressivi e la connessione dei due è emersa dall'analisi neuropsicologica dei processi di riconoscimento delle facce familiari e di interpretazione delle emozioni.

McKay e Cipollotti⁴³ riportano l'assessment neuropsicologico di una paziente con sindrome di Cotard sottoposta ad una batteria completa per la valutazione delle funzioni cognitive. Nella batteria è compreso il Test di Riconoscimento di facce di Warrington. Il profilo neuropsicologico non evidenzia deficit a carico di funzioni cognitive quali le capacità di ragionamento, la memoria visuo-spaziale per i luoghi, la memoria di riconoscimento verbale. Le prove dove la paziente ottiene un punteggio indicativo di deficit riguardano il riconoscimento di facce e le stime cognitive (funzioni esecutive).

I risultati ottenuti da questa paziente sono in linea con quelli rilevati in 3 pazienti di Young et al.^{21 44 45} che, mentre ottengono prestazioni nella norma nei test di riconoscimento di parole, risultano significativamente deficitari nelle prove di riconoscimento dei volti.

La spiegazione che gli Autori danno di un tale pattern è legata ad un probabile danno delle componenti emotive del riconoscimento dei volti per cui:



FIGURA 1.

Spiegazione del delirio di Cotard secondo Young et al. *The Young et al. explanation of the Cotard delusion.*

Ciò è in linea con la spiegazione data da Ramachandran e Blakeslee⁴⁶ secondo cui la disconnessione globale di tutte le aree sensoriali dal sistema limbico, e quindi la perdita del significato emotivo di ogni esperienza sensoriale, determinerebbe il delirio di negazione, ovvero "lo sono morto",

quale unica spiegazione per la totale mancanza di emozioni.

Nello studio di McKay e Cipollotti⁴³ si è poi indagata la presenza di una correlazione tra pattern neuropsicologico, stile attribuzionale (individuato con la scala *Internal Personal and Situational Attributions Questionnaire*) e misura della depressione (attraverso la sub scala del *Depression Anxiety Stress Scales*). I risultati hanno evidenziato la presenza di una relazione tra il deficit di riconoscimento di facce, il *bias* di attribuzione interna e il vissuto depressivo. Tale correlazione rimanda alla spiegazione data da Young et al. secondo cui anomalie percettive, in particolare per i volti, causate dal deficit neurologico di elaborazione emotiva del riconoscimento visivo interagiscono con lo stile attribuzionale interno determinando un vissuto depressivo importante che, a sua volta, è alla base del delirio di negazione.

È di grande interesse quindi indagare la presenza di eventuali anomalie strutturali e funzionali che sottendono in particolare il disturbo neuropsicologico di prosopagnosia e più ancora di analisi delle funzioni esecutive e dei processi di riconoscimento dell'espressione facciale delle emozioni.

Il neuroimaging

Joseph ha studiato con la tomografia assiale computerizzata otto pazienti ed otto controlli evidenziando che nel gruppo dei pazienti erano più frequenti l'atrofia cerebrale bilaterale, l'ampliamento della scissura silviana e del solco interemisferico, l'atrofia parietale e temporale⁴⁷. Drake, adoperando la metodica di risonanza magnetica nucleare, ha mostrato lesioni nelle regioni fronto temporali⁴⁸. In generale sembra che il circuito fronto-temporo-parietale svolga un ruolo significativo nella genesi del disturbo ma in molti pazienti non sono state documentate rilevanti alterazioni strutturali al brain imaging⁴⁹.

Young et al.²¹ hanno individuato il caso di un soggetto con trauma cranico che, a distanza di diversi mesi dall'evento, presentava lesioni temporo-parietali dell'emisfero non dominante associate a danno bilaterale dei lobi frontali.

La medicina nucleare

Petracca⁵⁰, osservando un quadro cotardiano in un uomo di 56 anni con una depressione maggiore, ha constatato, con la tecnica del *single photon emission computed tomography* (SPECT), una

riduzione di flusso cerebrale nella regione fronto-parietale mediale, nella corteccia fronto-dorso-laterale, nei gangli della base, nei talami. Il paziente, trattato con beneficio con terapia elettroconvulsivante, dopo un mese ripeteva l'indagine che mostrava riperfusione delle regioni menzionate.

Hashioka ha dimostrato, in una donna di 57 anni che presentava le tipiche manifestazioni della sindrome nel contesto di una depressione maggiore, una ipoperfusione frontale alla SPECT. Il controllo effettuato dopo sei mesi era sostanzialmente invariato pur presentando la paziente una totale remissione clinica. A quindici mesi lo studio SPECT evidenziava un miglioramento perfusionale ⁵¹.

De Risio ha adoperato la medesima metodica per valutare il flusso cerebrale regionale ed il binding dei recettori D2 in un caso di Cotard prima e dopo il trattamento favorevole con clozapina, fluvoxamina ed imipramina: non sono state riscontrate alterazioni perfusionali, ma il binding recettoriale dei D2 striatali risultava ridotto; la SPECT ripetuta a tre mesi dopo remissione clinica mostrava una ulteriore riduzione di tale binding ⁵².

La neurofisiologia

Tra le valutazioni elettroencefalografiche inerenti il disturbo in questione alcune non documentano anomalie ^{17 27 50}, mentre altre rilevano alterazioni elettriche diffuse ma non specifiche ³³ oppure anomalie espressione del sottostante disturbo organico ^{28 29}.

Prognosi e trattamento

Qualora il disturbo sia associato a malattia psico-organica ad insorgenza acuta è possibile osservare la remissione completa della sintomatologia anche nei casi gravi; se esso si accompagna ad una depressione non è raro verificarne la cronicizzazione o la ricaduta dopo remissione in funzione del sottostante disturbo timico. Se la condizione psicopatologica si manifesta in corso di schizofrenia può migliorare quando gli altri sintomi rispondono alla terapia ¹⁶.

Il trattamento farmacologico ha indotto significativi miglioramenti sia con farmaci adoperati in monoterapia – amitriptilina ⁵³, paroxetina ⁵³, fluoxetina ³⁵, duloxetina ⁵⁴, venlafaxina ⁵⁵, olanzapina ⁵⁶, sulpiride ⁵⁷ – sia in associazione – risperidone-citalopram ⁵⁸, risperidone-sertralina ⁵⁹, risperidone-fluoxetina ⁶⁰, venlafaxina-quetiapina ⁶¹, alopri-dolo-clomipramina ⁵³, alopri-dolo-mirtazapina ³⁶,

clomipramina-amitriptilina ¹⁶, pimozide-amitriptilina ⁵³, venlafaxina-zuclopentixolo ⁶² –.

È stata descritta l'efficacia della bromocriptina in aggiunta a clomipramina e litio per la remissione della sintomatologia delirante e depressiva in caso di sindrome di Cotard sostenuta da disturbo dell'umore ⁶³.

Conclusioni

Il caso di sindrome di Cotard da noi presentato si prestava alla diagnosi differenziale fra demenza ad insorgenza subacuta ed episodio depressivo maggiore: il raro quadro psicopatologico mostra, talora, correlati organici evidenziati dalle opportune indagini (neuroradiologiche, neuropsicologiche, neurofisiologiche). Ciò dovrebbe stimolare i ricercatori a studiarne ulteriormente i meccanismi patofisiologici.

Bibliografia

- 1 Cotard J. *Étude sur l'atrophie partielle du cerveau*. In: *Étude sur les maladies cérébrales et mentales*. Paris: Ballière 1891.
- 2 Cotard J. *Sur un cas de zona du cou avec altération des nerfs du plexus cervical et des ganglions correspondants des racines postérieures*. Paris: Société de biologie 1865.
- 3 Cotard J. *Études physiologiques et pathologiques sur le ramollissement cérébral*. Paris: Société de biologie 1865.
- 4 Ritti A. *Eloge du Docteur Jules Cotard* [da una relazione effettuata nel corso della Lettura Annuale Pubblica della Société Médico-Psychologique, 30 aprile 1894]. Paris: Imprimerie de la Cour d'Appel, 1894: 1-10, 15-19, 21, 22, 25, 27, 32.
- 5 Cotard J. *Du délire hypocondriaque dans une forme grave de mélancolie anxieuse*. Ann Med Psy 1880;38:168-70.
- 6 Cotard J. *Du délire des négations*. Arch Neurol 1882;4:152-70.
- 7 Cotard J. *Du délire d'énormité*. Ann Med Psy 1888;7:465-87.
- 8 Cotard J. *Études sur les maladies cérébrales et mentales*. Paris: Baillié 1891.
- 9 Pearn J, Gardner-Thorpe C. *A biographical note on Marcel Proust's Professor Cottard*. J Med Biogr 2003;11:103-6.
- 10 Régis E. *Note historique et clinique sur le délire des négations*. Gaz Med 1893;2:61-4.
- 11 Ségla J. *Note sur un cas de mélancolie anxieuse (délire des négations)*. Arch Neurol 1884;22:56-68.

- 12 Obici G. *Sul così detto "delirio di negazione"*. Riv Speriment Freniat 1900;26:291-323.
- 13 Deny G, Camus P. *Etudes nosologique et pathologique du délire des négations*. Ann Med Psychol 1906;64:423-43.
- 14 Saavedra V. *El síndrome de Cotard. Consideraciones psico-patológicas y nosográficas*. Rev Neuropsiquiatria 1968;31:145-74.
- 15 Bourgeois M. *Jules Cotard et son syndrome-Cent ans après*. Ann Med Psychol 1980;138:1171-80.
- 16 Enoch MD, Trethowan W. *Cotard's syndrome (le délire des négations)*. In: *Uncommon psychiatric syndromes*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann 1991, pp. 162-183.
- 17 Caliyurt O, Vardar E, Tuglu C. *Cotard's syndrome with schizophreniform disorder can be successfully treated with electroconvulsive therapy: case report*. J Psychiatry Neurosci 2004;292:138-41.
- 18 Shiraishi H, Ito M, Hayashi H, et al. *Sulpiride treatment of Cotard's syndrome in schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:607-9.
- 19 Consoli A, Soultanian C, Tanguy ML. *Cotard's syndrome in adolescent and young adults associated with an increased risk of bipolar disorder*. Bipolar Disord 2007;9:665-8.
- 20 Baeza I, Salva J, Bernardo M. *Cotard's syndrome in a young male bipolar patient*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000;12:119-20.
- 21 Young AW, Robertson IH, Hellawell DJ, et al. *Cotard delusion after brain injury*. Psychol Med 1992;22:799-804.
- 22 Bathia MS. *Cotard syndrome in parietal lobe tumor*. Indian Pediatr 1993;30:1019-21.
- 23 Greenberg DB, Hochberg FH, Murray GB. *The theme of death in complex partial seizures*. Am J Psychiatry 1884;141:1587-9.
- 24 Hu WT, Diesing TS, Maissner I. *Cotard syndrome in a patient with superior sagittal sinus thrombosis*. Biol J Psychiatry 2006;56:263S.
- 25 Kearns A. *Cotard's syndrome in a mentally handicapped man*. Br J Psychiatry 1987;150:112-4.
- 26 Conchiglia G, Della Rocca G, Grossi D. *When the body image becomes "empty": Cotard's delusion in a demented patient*. Acta Neuropsychiatr 2008;20:283-4.
- 27 Bhatia MS, Agrawal P, Malik SC. *Cotard syndrome in migraine*. Ind J Med Sci 1993;47:152-3.
- 28 Gardner-Thorpe C, Pearn J. *The cotard syndrome. Report of two patients with a review of the extended spectrum of "délire des négations"*. Eur J Neurol 2004;11:563-6.
- 29 Campbell S, Volow MR, Cavernar JO. *Cotard's syndrome and the psychiatric manifestations of typhoid fever*. Am J Psychiatry 1981;138:1377-8.
- 30 Nejad AG, Toofani K. *Co-existence of lycanthropy and Cotard's syndrome in a single case*. Acta Psychiatr Scand 2005;1113:250-2.
- 31 Nejad AG. *Hydrophobia as a rare presentation of Cotard's syndrome: a case report*. Acta Psychiatr Scand 2002;106:156-8.
- 32 Wolff G, McKenzie K. *Capgras, Fregoli and Cotard's syndromes and Koro in folie à deux*. Br J Psychiatry 1994;165:842.
- 33 Allen JR, Pfefferbaum B, Hammond D, et al. *A disturbed child's use of a public event: Cotard syndrome in a ten-year-old boy*. Psychiatry 2000;63:208-13.
- 34 Cohen D, Cotias C, Basquin M. *Cotard syndrome in a 15-year-old girl*. Acta Psychiatr Scand 1997;95:164-5.
- 35 Chiu HF. *Cotard syndrome in psychogeriatric patients in Hong Kong*. Gen Hosp Psychiatry 1995;17:54-5.
- 36 Wani ZA, Khan AW, Baba AA, et al. *Cotard's syndrome and delayed diagnosis in Kashmir, India*. Int J Ment Health Syst 2008;2:1.
- 37 Berrios GE, Luque R. *Cotard's syndrome: analysis of 100 cases*. Acta Psychiatr Scand 1995;91:185-8.
- 38 Yamada K, Katsuragi S, Fujii I. *A case study of Cotard's syndrome: stages and diagnosis*. Acta Psychiatr Scand 1999;100:396-9.
- 39 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, TR, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 40 World Health Organisation. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical description and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO 1992.
- 41 Blair RJR, Cipollotti L. *Impaired Social response reversal. A case of "acquired sociopathy"*. Brain 2000;123:1122-41.
- 42 McKay R, Langdon R, Coltheart M. *Paranoia, persecutory delusions and attributional biases*. Psychiatry Res 2005;136:233-45.
- 43 McKay R, Cipollotti L. *Attributional style in a case of Cotard delusion*. Conscius Cogn 2007;16:349-59.
- 44 Wright S, Young AW, Hellawell DJ. *Sequential Cotard and Capgras delusions*. Br J Clin Psychol 1993;323:345-9.
- 45 Young AW, Leafhead KM, Szulecka TK. *The Capgras and Cotard delusions*. Psychopathology 1994;27:226-31.
- 46 Ramachandran VS, Blakeslee S. *Phantoms in the brain: human nature and the architecture of the mind*. London: Fourth Estate 1998.

- 47 Joseph AB, O'Leary DH. *Brain atrophy and inter-hemispheric fissure enlargement in Cotard's syndrome*. J Clin Psychiatry 1986;4710:518-20.
- 48 Drake ME. *Cotard's syndrome and temporal lobe epilepsy*. Psychiatr J Univ Ottawa 1988;131:36-9.
- 49 Swamy NCK, Sanju G, Jaimon M. *An overview of the neurological correlates of Cotard syndrome*. Eur J Psychiatr 2007;21:99-116.
- 50 Petracca G, Migliorelli R, Vazquez S, et al. *SPECT findings before and after ECT in a patient with major depression and Cotard's syndrome*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;74:505-7.
- 51 Hashioka S, Monji A, Sasaki M, et al. *A patient with cotard syndrome who showed an improvement in single photon emission computed tomography findings after successful treatment with antidepressants*. Clin Neuropharmacol 2002;255:276-9.
- 52 De Risio S, De Rossi G, Sarchiapone M, et al. *A case of Cotard syndrome: 123I-IBZM SPECT imaging of striatal D2 receptor binding*. Psychiatry Res Neuroimaging 2004;130:109-11.
- 53 Soultanian C, Perisse D, Révah-Levy A, et al. *Cotard's syndrome in adolescents and young adults: a possible onset of bipolar disorder requiring a mood stabilizer?* J Child Adolesc Psychopharmacol 2005;154:706-11.
- 54 Kozian R. *Brief case report. Duloxetine in Cotard syndrome*. Psychiatr Prax 2005;32:412-3.
- 55 Ruiz-Doblado S, Rueda-Villar T, Casillas-Lara L. *High-dose venlafaxine in delusional and severely depressed patients*. J Psychopharmacol 2009;237:859-60.
- 56 Butler PV. *Diurnal variation in Cotard's syndrome (copresent with Capgras delusion) following traumatic brain injury*. Aust NZJ Psychiatry 2000;344:684-7.
- 57 Shiraishi H, Ito M, Hayashi H, et al. *Sulpiride treatment of Cotard's syndrome in schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;283:607-9.
- 58 Walloch JE, Klauwer C, Lanczik M, et al. *Delusional denial of pregnancy as a special form of Cotard's syndrome: case report and review of the literature*. Psychopathology 2007;40:61-4.
- 59 Van den Eynde F, Debruyne H, Portzky M, et al. *The syndrome of Cotard: an overview*. Tijdschr Psychiatr 2008;50:89-98.
- 60 Christensen RC. *Cotard's syndrome in a homeless man*. Psychiatr Serv 2001;52:1256-7.
- 61 Chan JH, Chen CH, Robson D, et al. *Case report: Effective treatment of Cotard's syndrome: quetiapine in combination with venlafaxine*. Psychiatry Clin Neurosci 2009;631:125-6.
- 62 Vaxevanis A, Vidalis S. *Cotard's Syndrome. A three care report*. Hippokratia 2005;9:41-4.
- 63 Kondo S, Hayashi H, Equchi T, et al. *Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:719-21.