

Esquizofrenia y migración neuronal.

I. Bases estructurales y de neuropsicofarmacológicas que apoyan un neurodesarrollo anormal

Dr. Alfonso Escobar

RESUMEN: A pesar de la enorme cantidad de contribuciones clínicas, neuropatológicas, bioquímicas, moleculares y genéticas, la esquizofrenia continúa siendo una entidad nosológica controversial y su fisiopatología sigue siendo tema de controversia y discusión. La diversidad de síntomas que la caracteriza incluye anomalías en las funciones conductuales, cognoscitivas y los mecanismos afectivos y del pensamiento, en otras palabras, es una afección de todas las funciones de la mente. En la década de los 50s, la observación casual (serendipia) de que la clorpromazina y la reserpina mostraban efectos benéficos significativos en la sintomatología de la esquizofrenia, los conocimientos científicos de los neurotransmisores, específicamente sobre la dopamina y la enfermedad de Parkinson, y de las psicosis tóxicas secundarias al uso crónico de amfetaminas y cocaína, llevó a formular la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia y se originaron nuevos y más eficaces neurolépticos con efecto específico sobre los receptores dopaminérgicos D². Nuevas técnicas de neuroimagen-TAC, IMR, SPECT, PET confirmaron anomalías macroscópicas antes descritas y añadieron otras en el tálamo, atrofia neocortical en áreas prefrontales, temporales, parietales y en vermis cerebeloso; y se describió la "hipofrontalidad" funcional. Los síntomas se clasificaron en positivos y negativos con el fin de hacer el diagnóstico clínico más preciso. Subsecuente a las descripciones neuropatológicas hasta antes de los 70s nuevos estudios confirman las lesiones diencefálicas y límbicas ya descritas y se identificaron alteraciones citoarquitectónicas en prácticamente todas las áreas neocorticales asociativas heteromodales, formación hipocámpica, cuerpo estriado, amígdala y formación reticular. Estudios sobre incidencia y frecuencia en gemelos monocigóticos mostraron concordancia del 45 por ciento, y en gemelos dicigóticos sólo el 10 por ciento y los casos de esquizofrenia familiar, fueron datos indicativos que la esquizofrenia posiblemente obedece a una carga genética. Sin embargo, hasta ahora no se ha obtenido evidencia irrefutable sobre el gen o genes que pueden estar involucrados en la esquizofrenia. Otros estudios consideran que la relación intrafamiliar puede deberse a un agente infeccioso. Los hallazgos neuropatológicos, el efecto de los neurolépticos, las anomalías de neurotransmisores, la sintomatología y evolución clínica de la psicosis, han llevado a considerar que la esquizofrenia es una enfermedad cerebral, cuyas bases neurobiológicas consisten en trastorno del neurodesarrollo con anomalías de migración neuronal durante la gestación, que afecta múltiples áreas corticales y núcleos encefálicos, con conectividad neuronal alterada que se refleja en regulación defectuosa de la información aferente en el cerebro, lo que clínicamente se manifiesta como pensamiento, emociones, conducta y funciones cognoscitivas anormales.

Palabras clave: Esquizofrenia, psicosis orgánica, trastornos en la migración neuronal, neurodesarrollo.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(3): 154-158

Schizophrenia and neuronal migration. I. Structural and neuropsychopharmacological bases that support abnormal neurodevelopment

ABSTRACT: Schizophrenia remains at present the most debatable of the organic psychoses in its pathophysiological mechanisms and structural substratum. The concept of schizophrenia was delineated early in the 20th century: the disease was known to appear with a diversity of symptoms including abnormal cognitive processes, thought processing, behavior and emotion, in other terms a disease of the mind. Research and serendipity contributed to shed light concerning brain mechanisms underlying the disease. In the early 50s chlorpromazine and reserpine were found to improve the symptomatology and evolution of the disease; this was followed by the formulation of the dopaminergic theory based in new knowledge of neurotransmitters and neurochemistry in Parkinson's disease, and in clinical observations of toxic psychoses induced by chronic use of amphetamines and cocaine. The discovery of dopamine receptors led to new and more effective neuroleptics acting over receptors D². The introduction of neuroimaging techniques such as CAT, MRI, SPECT, PET confirmed old and identified other structural and functional brain anomalies in thalamus, neocortical atrophy in lateral prefrontal orbitofrontal, temporal, parietal and cerebellar vermis; one interesting finding was that of functional "hypofrontality". The symptoms were grouped into positive and negative to a more precise diagnostic criteria. In a wealth of neuropathologic studies the known neuronal deficits and astrocytic gliosis in limbic and diencephalic structures were confirmed and descriptions of cytoarchitectonic derangement in neocortical heteromodal associative areas, hippocampal formation, striatum, amygdala and reticular formation have been added. The fact that schizophrenia also runs in a familial fashion, the finding that monozygotic twins show concordance of 45 per cent, while dizygotic twins in only 10 per cent, imply a genetic component. Research done in the last decades of the 20th century has not disclosed the gene or genes involved in schizophrenia. Others have suggested that the familial factor may be associated with an infectious agent. Based on the neuropathologic abnormalities, the pharmacological effects of neuroleptics and neurotransmitters involved it is now accepted that schizophrenia is a neurodevelopmental polygenetic cerebral disease due to a disorder of neuronal migration topographically affecting multiple neocortical areas and nuclei with abnormal neural connectivity that misregulates the information processing in the brain, and manifests clinically as abnormalities in thought processing, emotion, behavior and cognition.

Key words: Schizophrenia, organic psychosis, disorders of neuronal migration, neurodevelopment.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(3): 154-158

Depto. de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.
*Investigador Emérito UNAM

Correspondencia a: Dr. Alfonso Escobar
Dpto. de Biología Celular y Fisiología Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510 México, DF
Tel & Fax: (5255) 5622 3850 Email: alesiz@servidor.unam.mx

De las psicosis orgánicas la esquizofrenia es la más común de las enfermedades mentales. La esquizofrenia constituye un problema de salud pública, el más importante en la sociedad humana, pues es una de las diez causas capaces de producir incapacidad en el ser humano. Afecta al 1 por ciento de la población mundial que incluye todas las razas y grupos culturales; usualmente se inicia en la adolescencia o al principio de la vida adulta. El suicidio ocurre aproximadamente en el 10 por ciento de los casos. Aunque actualmente existen medicamentos que mejoran a los pacientes en forma significativa, todavía un 63 por ciento requiere de asistencia de los servicios sociales de salud, ya que en su mayoría son personas incapacitadas con afección de toda actividad mental¹.

Desde la descripción clásica de Emilio Kraepelin, al comienzo del siglo XX, se empezó a tratar de establecer las bases anatómicas de la esquizofrenia pero con resultados negativos². Solamente se describieron lesiones neuronales inespecíficas y no hubieron anomalías macroscópicas en el cerebro (véase revisión en referencia #3). Fue debido a eso que, en la primera mitad del siglo XX y dado que hubo fuerte influencia de los conceptos animísticos imperantes en la psiquiatría de ese entonces, se consideró a la esquizofrenia como una psicosis funcional asociada a factores ambientales. Sin embargo, al principio de la década de los 50 ocurrió el primer avance en el estudio de la fisiopatología y la bioquímica de la esquizofrenia, cuando se descubrió el efecto benéfico de la Clorpromazina, fenotiazina cuya administración redujo significativamente la sintomatología de la psicosis esquizofrénica; otro medicamento que igualmente mostró efecto benéfico fue la Reserpina, alcaloide de la *Rauwolfia serpentina*. Ambos medicamentos fueron eventualmente descartados ya que pronto se conocieron los efectos colaterales indeseables, por ejemplo episodios de hipotensión arterial y, sobre todo, la aparición de parkinsonismo secundario por bloqueo de las vías dopaminérgicas. Coincidentemente, nuevos conocimientos sobre los neurotransmisores y la neuroquímica cerebral condujeron a formular la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia^{4,5}, ya que en ese entonces se había confirmado que la enfermedad de Parkinson se debía a déficit de dopamina en el cuerpo estriado⁶. Se consideró, por lo tanto, que la esquizofrenia se debía a un exceso de dopamina. Asimismo, el conocimiento de que el uso prolongado de las anfetaminas y de la cocaína, que conllevan aumento de la dopamina extracelular, se manifiesta como una psicosis tóxica con síntomas esquizofrenoides, conocimiento que también vino en apoyo a la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. En las sub-

secuentes dos décadas, hubo avances en la terapéutica médica que incluyó el descubrimiento de psicofármacos poseedores de notables propiedades para mejorar o aún detener la sintomatología de la esquizofrenia. Estudios bioquímicos y moleculares subsecuentes comprobaron que la clorpromazina y otros fármacos con efectos antiesquizofrenia poseen afinidad por alguno de los cinco receptores dopaminérgicos que se han identificado, por ejemplo, la clorpromazina y otras fenotiazinas se unen a receptores D₁ y D₂, mientras que el haloperidol y otras butirofenonas sólo se unen a los D₂ y no a los D₁⁷⁻¹⁰. Snyder⁸ comprobó que la efectividad de los neurolépticos se halla en razón directa a la afinidad por receptores D₂ para suprimir los síntomas de esquizofrenia. La hipótesis etiológica de la dopamina asocia los síntomas de esquizofrenia a sobreactividad dopaminérgica con aumento de los receptores D₂ sobre todo en el núcleo accumbens.

Esos avances científicos constituyeron una indicación clara de la participación de estructuras cerebrales en la fisiopatología de los trastornos mentales y estimuló el interés por la investigación del substrato neural de la esquizofrenia. Con el advenimiento de la tecnología no invasiva se pudieron hacer investigaciones de la esquizofrenia en pacientes tanto en fase aguda como crónica; la TAC, IRM, RME, PET y SPECT han dado imágenes muy valiosas sobre las anomalías morfológicas y funcionales del cerebro en la esquizofrenia¹¹. Los hallazgos ventriculográficos, que en el pasado habían permitido identificar dilatación ventricular y ensanchamiento de los surcos, fueron confirmados por la TAC y la IRM, lo que permitió añadir otros que incluyeron anomalías talámicas, atrofia cortical en los lóbulos frontal, temporal, parietal y vermis cerebeloso, así como ausencia de la asimetría entre los lóbulos occipitales y frontales^{11,12}. A principios de la década de los 80 el PET y la captación del marcador radiactivo deoxiglucosa (glucografía) se añadió al armamentario diagnóstico y de investigación¹³⁻¹⁵. Los resultados obtenidos de los primeros estudios fueron concordantes con lo que se describió como "hipofrontalidad", aunque otros estudios resultaron contradictorios¹⁴. Con el estudio de la RME los pacientes esquizofrénicos mostraron niveles significativamente reducidos de fostomonoesteres y de ortofosfato inorgánico que indicaron hipoactividad funcional de la neocorteza prefrontal dorsal^{16,17}. Con técnicas de mapeo cerebral se ha detectado pérdida progresiva de sustancia gris cortical en casos de esquizofrenia de inicio temprano; el seguimiento de esos casos por medio de IRM en períodos de hasta cinco años demostró que el déficit se inicia en la corteza parie-

tal y se extiende progresivamente a cortezas temporal, prefrontal dorsolateral y ocular frontal (área 8) hasta igualar el patrón de déficit cortical que se observa en el adulto esquizofrénico¹⁸.

También en la década de los 80 la Asociación Psiquiátrica Americana diseñó el manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, el que en su 4ª edición (DSM IV)¹⁹, estableció los criterios para un diagnóstico más preciso, ya que la esquizofrenia tiene un fenotipo muy variado que refleja múltiples procesos mentales: alucinaciones, anomalías de percepción, ilusiones, anomalías de lenguaje, conducta desorganizada, conducta carente de control y de autocrítica, todo lo cual constituye los denominados síntomas positivos. Los síntomas negativos comprenden la psicofarmacología que se manifiesta por reducción de ideas y del lenguaje, aplanamiento afectivo con incapacidad para expresar emociones, abulia, incapacidad de iniciar o llevar a cabo metas, anhedonia o incapacidad de sentir placer, y carencia de atención al ambiente que le rodea^{1,20}. Se había hecho evidente que, además de la multiplicidad de signos y síntomas, existe también multiplicidad de factores involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia en los que se incluyen factores de riesgo tales como complicaciones del embarazo-infecciones bacterianas o virales, efectos tóxicos de alcohol o fármacos, factores endócrinos, de riesgo ambiental, estacionales, urbanos, ambiente familiar, baja clase social, malnutrición y principalmente genéticos que conducen a la agregación familiar de la esquizofrenia²¹ así como factores perinatales asociados a fenómenos hipóxicos y parto prolongado.

Los estudios neuropatológicos recientes han permitido describir alteraciones en la citoarquitectura cortical, no descritas previamente y a corregir interpretaciones previas, erróneas, de otros hallazgos. En artículos de revisión reciente²²⁻²⁴ se han validado las lesiones diencefálicas y límbicas descritas a principios de los 70³, y se describen las alteraciones citoarquitectónicas de la corteza granular prefrontal en las áreas laterales y orbitarias, las que asociadas a las encontradas en las áreas neocorticales asociativas heteromodales temporal, parietal y occipital, circunvolución del cíngulo, hipocampo, tálamo, cuerpo estriado, globus pallidus, formación reticular, llevan a considerar que la esquizofrenia muestra un substrato anatómico global que afecta múltiples estructuras cerebrales. Por lo tanto, se puede decir que la neuropatología de la esquizofrenia no es focal o "localizable" a una región específica. Los hallazgos de IRM y otras técnicas de neuroimagen^{11-15,25} han contribuido a establecer la relación clínico patológica tanto de los hallazgos neuropatológicos, y las imágenes de IRM con la sin-

tomatología de la esquizofrenia. Las alteraciones citoarquitectónicas, disminución y aumento de la densidad neuronal en áreas asociativas heteromodales y estructuras allocorticales del sistema límbico, conducen a interpretar estas alteraciones como de etiología asociada al desarrollo ontogénico cerebral²⁶, un problema seguramente debido a desajuste del programa de migración neuronal²⁷, tanto en la red glial radial como en la glicoproteína astrotactina²⁸ que provee el receptor para la migración neuronal en la red radial glial. Por lo tanto, la difusa topografía de las alteraciones indica de manera indudable que el substrato neuropatológico de la esquizofrenia conlleva un problema de conectividad neuronal alterada, con el deterioro funcional consecuente. Por ello es necesario, que con el fin de dejar en claro el papel que esas lesiones múltiples desempeñan en la fisiopatología de la esquizofrenia, se han propuesto circuitos neuronales cuya desconexión entre sus elementos pueda explicar la correlación con las manifestaciones de la enfermedad²⁹. No debe olvidarse que el desarrollo y crecimiento del cerebro humano es un proceso continuo desde la ontogenia a la adultez temprana, lo cual sugiere que la esquizofrenia obedece a mecanismos moleculares que participan en la maduración cerebral, de tal modo que la adolescencia es el momento crítico en el que esos mecanismos ejercen su influencia. Dado que la enfermedad predomina en el sexo masculino también sugiere que cuando menos uno de los mecanismos moleculares está ligado al cromosoma X.

Desde el punto de vista neuroquímico se ha podido establecer que, además del sistema dopaminérgico también el serotoninérgico participa en la fisiopatología de la esquizofrenia. La idea de que la serotonina participa en la esquizofrenia se inició por la similitud de la psicosis que produce la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y por la acción farmacológica de algunos compuestos antipsicóticos atípicos, p.ej. la Clozapina, que no tiene afinidad por los receptores D₂, no produce parkinsonismo secundario, y ejerce su efecto farmacológico sobre los receptores 5HT_{2A}³⁰⁻³³. Finalmente, el neurotransmisor Glutamato también ha sido implicado en la producción de sintomatología en la esquizofrenia, ya que la Fenciclidina, antagonista de los receptores NMDA, produce una psicosis esquizofrenóide^{34,35}.

Es conveniente hacer mención breve de otro hecho relacionado con mecanismos etiológicos de la esquizofrenia. Los estudios llevados a cabo a lo largo del siglo XX demostraron de manera contundente que la esquizofrenia también aparece en forma familiar, hecho que sugiere la existencia indudable de un componente genético. En la primera evidencia científica sobre este aspecto se demos-

tró que el índice de concordancia de la esquizofrenia en gemelos monocigóticos es de 45 por ciento, mientras que en gemelos dicigóticos la concordancia es sólo del 10 por ciento³⁶. Estudios más recientes no han logrado identificar el gene o los genes implicados en el desarrollo de la psicosis; es posible que esto se deba a que la esquizofrenia no se expresa de acuerdo con los patrones de la herencia mendeliana, lo que lleva a concluir que la esquizofrenia, como trastorno genético, es "compleja" y no puede ser explicada por un gene o sólo por factores genéticos^{37,38}. Esto ha llevado a otros a considerar que el factor familiar pueda estar asociado a un agente infeccioso que sea más importante que el factor genético hasta ahora no identificado³⁸.

Los datos expuestos en este trabajo confirman que en el substrato etiológico de la esquizofrenia

se asocia importantemente un problema cerebral del neurodesarrollo con migración neuronal alterada, que afecta globalmente a sus estructuras, sobre todo neocorticales, límbicas y diencefálicas, con conexiones neuronales anormales entre ellos y los distintos sistemas de neurotransmisión, todo lo cual contribuye significativamente en la fisiopatología de esta devastadora enfermedad hasta ahora incurable, ya que el procesamiento de la información sensorial y los mecanismos intrínsecos en el cerebro resultan en interpretación anormal. Debe hacerse mención que la integridad y la eumorfología del sistema nervioso constituyen los factores imprescindibles en que se basan la expresión y el funcionamiento conductual, afectivo, cognoscitivo y de pensamiento normales^{39,40}.

REFERENCIAS

- Andreasen NC. Schizophrenia. The fundamental questions. *Brain Res Rev* 2000; 31: 106-112.
- Kraepelin E. *Psychiatrie, Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1913, Band 3.* (quoted in ref. 2).
- Nieto D, Escobar A. Major psychoses. In: Minckler J (Ed). *Pathology of the Nervous System.* Mc Graw Hill, New York, 1972; 3:2654-2665.
- Snyder S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on dopamine receptor. *Am J Psychiat* 1976;133:197-202.
- De Lecuona JM, Joseph KS, Iqbal N, Asnis GM. Dopamine hypothesis of schizophrenia revisited. *Psychiat Ann* 1993;23:179-185.
- Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236-1239.
- Jernigan TL, Zatz LM, Moses JA, Berger PA. Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:765-773.
- Creece I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-483.
- Snyder SH. Neuroleptic drugs and neurotransmitter receptors. *J Clin Exper Psychiat* 1978; 133: 21-31
- Hartmann DS, Civelli O. Dopamine receptor diversity: molecular and pharmacological perspectives. *Progr Drug Res* 1997; 48: 173-194
- Reveley MA, Trimble MR. Application of imaging techniques. *Brit Med Bull* 1987;43:616-633.
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze II V et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 1994;266:294-298.
- Buchshaus JS, Ingvar DH, Kessler R, et al. Cerebral glucose metabolism with positron tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:251-259.
- Wolkin A, Jaeger J, Brodie JE, et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985; 142:564-571.
- Kling AS, Metter EJ, Riege WH, Kuhl DE. Comparison of PET measurement of local brain glucose and CAT measurement of brain atrophy in chronic schizophrenia and depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 175-180.
- Pettersgrew JW, Keshavan MS, Kanagasabai P, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:563-568.
- Winn P. Schizophrenia research moves to the prefrontal cortex. *Trends Neurosci* 1994; 17: 265-268.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci* 2001; 98: 1165-11655.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Amer Psychiat Assn. Washington 1994; pp 273.
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC. et al. Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia. A PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 2001; 286: 427-435.
- Mortensen PB, Pederson CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place of season of birth on the risk of schizophrenia. *New Engl J Med* 1999; 340: 603-608.
- Powers RE. The neuropathology of schizophrenia. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999; 58: 679-690.
- Arnold SE, Trojanowski JQ. Recent advances in the finding of neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 217-231.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122:593-624.
- Frith C, Dolan RJ. Images of psychopathology. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 259-262.
- Raedler TJ, Knable MB, Weiberger DR. Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 157-161.
- Hatten ME. Central nervous system neuronal migration. *Ann Rev Neurosci* 1999; 22: 511-539.
- Fink J, Hirsch B, Zheng C, Dietz G, Hatten M, Rose M. Astrotactin (ASTN), a gene for glial-guided neuronal migration, maps to human chromosome 1q25.2. *Genomics* 1997; 40: 202-205.
- Escobar A, Weidenheim KM. Schizophrenia: A proposal for a neural circuitry model. (Abstract). Society for Neuroscience 2001 Annual Meeting, San Diego, CA, Nov 14, 2001.
- Heinze-Martin G, Páez-Agraz F. Biología de la esquizofrenia una visión general. *Salud Mental (Méx)* 1994; 17:7-15.
- Owen F, Simpson MDC. The neurochemistry of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds) *Schizophrenia.* Oxford, Blackwell Science; 1995, pp358-378.
- Reynolds GP. Neurotransmitter systems in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 1995; 38: 305-339.
- Arranz MJ, Muro J, Sham P, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophre Res* 1998; 32: 93-99.
- Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine

- model of schizophrenia. *Amer J Psychiat* 1991; 148: 1301-1308.
35. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1995; 52: 998-1007.
36. Kallman FJ. The genetic theory of schizophrenia: an analysis of 691 schizophrenic twin index families. *Am J Psychiat* 1946; 103: 309-322.
37. Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1989; 46: 867-872
38. Fuller Torrey E, Yolken RH. Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000; 31: 113-117.
39. Escobar A. Bases físicas de la mente. En: Velázquez-Moctezuma J (Ed.) *Temas Selectos de Neurociencias II*. UAM-PUIS, México, 2001; pp. 233-245.
40. Andreasen NC. Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for scientific psychopathology. *Science* 1997; 275: 1586-1593.

