

Juan J. López-Ibor^{1,2}
María-Inés López-Ibor¹

Hacia nuevas estrategias de investigación en los trastornos mentales. Segunda parte: La luz al final del túnel

¹Departamento de Psiquiatría,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense.
CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud
Mental).
Fundación Juan José López-Ibor. Madrid. Spain.

²Instituto de Investigación Sanitaria del
Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

Resumen. A continuación consideraremos las estrategias a seguir para superar la situación descrita en un artículo previo (López-Ibor JJ, López-Ibor MI. Hacia nuevas estrategias de investigación en los trastornos mentales. Primera parte: La crisis recurrente de la psiquiatría. *Actas Esp Psiquiat.* 2013;41(1);33-43.) centrándonos en la psicopatología en lugar de en la clasificación, en las funciones más que en los criterios diagnósticos, teniéndolos en cuenta en el progreso de las perspectivas monistas neurocientíficas e importando los métodos de la conectómica emergente. La medicina está sufriendo profundos cambios. La creación de redes se está convirtiendo en el nuevo paradigma y consideramos que este debería ser el punto de inflexión de la futura psiquiatría, tanto en investigación como en la práctica.

Palabras clave: Clasificación, Trastornos mentales, Dualismo, Conectómicas, Creación de redes

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(2):67-75

Paving the way for new research strategies in mental disorders. Second part: The light at the end of the tunnel

Abstract. Following we consider strategies to overcome the situation described in a previous article (López-Ibor JJ, López-Ibor MI. Paving the Way for New Research Strategies in Mental Disorders. First part: the recurring crisis of psychiatry. *Actas Esp Psiquiat.* 2013;41(1):33-43), by putting emphasis on psychopathology instead than in classification, in functions rather than in diagnostic criteria, to be aware in the progress in neuroscientific monistic perspectives and by importing the methods of the emerging connectomics. Medicine is undergoing deep changes. Networking is becoming the new paradigm and we consider that it should be the turning point of the future psychiatry, both in research and in practice.

Key words: Classification, Mental disorders, Dualism, Connectomics, Network medicine

Correspondencia:
Juan José López-Ibor.
Fundación Juan José López-Ibor
C/Dr. Juan José López Ibor, nº2
28035 Madrid
Tlf: +34913739119
Correo electrónico: secretariat@fundacionlopezibor.es

INTRODUCCIÓN

En un artículo previo, analizamos la actual, pero al mismo tiempo ya antigua, crisis de la psiquiatría en torno a tres áreas paradigmáticas: la clasificación, el dualismo y el localizacionismo¹. A continuación consideraremos las posibles vías para superar la presente situación. Las agruparemos según las tres áreas descritas con anterioridad. Por supuesto, no son únicas ni exclusivas, se solapan entre ellas, y la mayoría necesitan ser investigadas en profundidad.

EL RENACIMIENTO DE LA PSICOPATOLOGÍA

Se ha sugerido que podría ser necesario un "renacimiento de la psicopatología"². Pero ¿de qué psicopatología? Seguro que de una diferente, más allá del dualismo y asociada a nuevas perspectivas como la adaptación y los endofenotipos. López Ibor ha publicado su última conversación con K. Schneider³, en la cual, en cierto momento, Schneider confesó que la psicopatología había llegado al final y que ya no existían nuevas alternativas que explorar. López Ibor le contradujo señalando que era *el final de la psicopatología que él había fomentado con éxito y que había que buscar nuevas vías*. Después de esto la conversación continuó por otros derroteros.

Por ejemplo, en un proyecto de investigación sobre la percepción de caras de personas desconocidas, con una expresión emocional neutra, decidimos seleccionar una muestra de pacientes muy delirantes con bajas puntuaciones en alucinaciones⁴. El objetivo fue investigar la atribución de significados a experiencias sensoriales complejas pero relativamente no significativas en pacientes que sufren ideas delirantes. De hecho, todos los pacientes cumplían los criterios para un primer episodio psicótico. El método seguido fue un paradigma de potenciales evocados evaluados mediante magnetoencefalografía (MEG). Esencialmente, encontramos, que la actividad generada por los estímulos a través progresivamente varias estructuras cerebrales de forma que cada una desempeñaba una tarea diferente, las cuales que estaban hipotéticamente relacionadas con rasgos específicos de la actividad delirante. Las principales diferencias con los controles fueron:

1. BA 17 (áreas visuales primarias) a < 100ms: sin diferencias con los controles, lo que significa que los estímulos visuales se reconocen con normalidad.
2. BA 37 (*gyrus fusiformis*, área facial fusiforme de Kanswisher) a 200ms: sin diferencias con los controles: una cara es reconocida como una cara.
3. BA 21, 41 y 42 (córtex auditivo) a 100–700ms: actividad significativamente mayor que en los controles. Las áreas BA 41 y 42 procesan características básicas de la audición (tono y volumen) y ambas tienen conexiones con centros superiores e inferiores. Se piensa que la región BA 21 juega una parte importante en el procesamiento auditivo y del lenguaje, y tiene abundantes conexiones con la corteza auditiva de Wernicke (BA 22, 39 y 40). El hecho de que estímulos visuales, una vez reconstruidos en las áreas visuales primarias y reconocidos como caras en el *gyrus fusiformis* activen áreas auditivas y del lenguaje es algo notable. Volveremos a ello más tarde.
4. BA 38 (área temporopolar) hemisferio derecho: 300–400ms: actividad significativamente más alta que los controles (8,3 vs 0,4, $p < 0,5$).
5. BA 38 (área temporopolar) hemisferio izquierdo: 300–400ms: la actividad es significativamente más baja que en los controles (71,5 vs 7,7, $p < 0,5$). Analizamos a continuación la interpretación de estos resultados.
6. No pudimos registrar ninguna actividad de la amígdala, al no ser detectada por el MEG debido a la arquitectura de este núcleo, ni tampoco del lóbulo frontal, puede que debido al pequeño tamaño de la muestra.

¿Qué hacen realmente las áreas "auditivas"?

En este punto tenemos que considerar conceptos filosóficos que son esenciales en psicopatología⁵. La psicopatología es una rama de las humanidades, quizá la de mayor rango, porque trata sobre la propia esencia de la naturaleza humana.

En un artículo que publicamos sobre la etimología de la palabra ansiedad incluimos reflexiones sobre el origen de la palabra griega *Logos*⁶. Aunque la palabra sobrevive principalmente como un sufijo (p.e., psico-logía) y se mantiene en algunos idiomas en su mayor parte como un cultismo, pero se ha perdido su significado original. La palabra griega *Logos*, deriva del sustantivo *lego* y este del verbo *légein* 'elegir', 'armar', 'contar', 'calcular', 'decir' y 'hablar'. El significado original se dividió en dos o incluso en tres (el tercero aparece en el diccionario de Oxford y en el diccionario Webster, pero no en otros, ni en otros idiomas):

1. Palabra, discurso.
2. Razón, pensamiento, proporción, medida, cálculo.
3. La sabiduría divina manifestada en la creación, gobierno y redención del mundo y frecuentemente identificado con la segunda persona de la Trinidad.

En filosofía el *Logos* es el principio racional que creó y gobierna el universo. Para los filósofos presocráticos es el

principio que gobierna el cosmos. Los filósofos neoplatónicos usaban este término en el sentido metafísico y teológico, el *Logos* es el intermediario entre Dios y el cosmos. En el Evangelio de San Juan, *Logos* es la palabra de Dios hecha carne, como el modo supremo de alianza entre Dios, la naturaleza y los seres humanos. En el Fausto de Goethe *Logos* se traduce como 'voluntad'.

También consideramos en el artículo citado el significado en el proto-indo-europeo y el nostrático, dos raíces que tienen en común una tercera más antigua:

1. Legh- 'acostarse', 'sedimentar', 'depositar' (de donde deriva *to lie* en inglés, y *yacer* en castellano).
2. Leg^- 'recoger', 'recolectar', 'armar', 'contar' (que deviene en *ecléctico*, *recolectar*, *leyenda*, *legión*, *inteligencia*, *ley*, *colega*, *colegio*).

Heidegger en su comentario al Fragmento B 50 de Heráclito conocido como "*Logos*"⁷ escribe: "*O Lógos, tó legein*, es el *yacer recogido*". Pero al mismo tiempo *légein* siempre significa para los griegos *mentir*, *exhibir*, *decir*, *contar*. *O Lógos* entonces podría ser el nombre griego para *hablar*, *decir* y el *lenguaje*. Más aún, *Lógos* es también lo que se ha dicho, la *leyenda*, el *mito*. "*Mito* significa la *palabra reveladora*. Para los griegos, *decir* es *poner al descubierto* y *hacer aparecer* –tanto la *apariciencia* como lo que tiene su *esencia* en la *apariciencia*, su *epifanía*. *Mito* es aquello cuya *esencia* es el *decir*– lo que se hace *aparente* en lo *escondido* bajo el *misterio* de su *llamada*. El *mito* es aquello que *apela* a la *preocupación* más *importante* y *radical* de todos los *seres humanos*, lo que *hace* que el *hombre* *piense* en lo que se *presenta* ante él, lo que *está* *siendo*. *Mito* y *Logos* no se *contraponen*, como *claman* los *actuales* *historiadores* de *filosofía*, por el *contrario*, los *primeros* *pensadores* *griegos* (*Parménides*, *fragmento* 8) son *precisamente* los que *usaron* *mito* y *logos* con un *mismo* *sentido*". El *legein* de *logos* es interpretado por Heidegger de modo *transitivo* (modo de *decir* *delante* de *otros* con *objeto* de *comunicar*), nosotros *preferimos* la *forma* *intransitiva* (las *cosas* *están* *puestas* *delante* de *nosotros* para que las *recolectemos*) pero esto es *secundario* al *hecho* de que se *crea* que el *Logos* es al *mismo* *tiempo* *pensamiento* y *discurso*.

Nuestra hipótesis es que como no es posible separar el lenguaje del pensamiento, el hablar del pensar, las áreas "auditivas" deberían ser consideradas como esenciales no sólo para la audición sino para dar un significado a la experiencia. Pensar consiste en una serie de acciones: *identificar*, *reunir*, *recoger*, *nombrar* y *categorizar* los *objetos* de la *naturaleza* para *almacenar* los *conceptos* en *nuestras* *mentes*. Pero al *Logos* también pertenece a la *comunicación* y al *compartir* del *resultado* del *proceso* del *pensamiento*. Esa es la *lógica* del *pensamiento*. El *Logos* debe ser *traducido* como *pensamiento* y *lenguaje*. *Intellectus ex sua natura est locuturus*⁸ (la *naturaleza* del *pensamiento* es el *discurso*).

El papel de los polos temporales

Hasta la excelente revisión de Olson et al.⁹, las funciones de la parte más anterior de los lóbulos temporales fueron un

enigma. Ahora se piensa que juegan un importante papel en los procesos emocionales y sociales, incluyendo el reconocimiento de caras y la teoría de la mente.

El polo temporal anterior derecho parece estar asociado con la emoción y la memoria socialmente relevantes. El polo temporal derecho es el almacén¹⁰ o lugar donde se guardan¹¹ los recuerdos personales y episódicos. La extirpación del polo temporal derecho produce dificultades para la recuperación de recuerdos personales relevantes para reconocer las caras, disminuyendo la capacidad para reconocer o recordar cualquier información sobre caras famosas o familiares para la persona^{12,13}.

Por el contrario, el polo temporal izquierdo está más íntimamente asociado con la memoria semántica. La extirpación quirúrgica deja intacta la capacidad para generar información sobre las personas, pero hace que la habilidad de nombrarlas adecuadamente¹³ y el aprendizaje asociativo cara-nombre se destruya¹⁴.

Estos hallazgos sugieren que la función del polo temporal derecho sea conectar las representaciones sensoriales superiores con las respuestas emocionales y la memoria social. Las funciones del polo temporal izquierdo serían conectar las representaciones sensoriales complejas, como por ejemplo una cara, con información semántica.

De nuevo nuestra hipótesis es que la actividad incrementada del polo temporal izquierdo, que conecta las representaciones de significado que están distribuidas por toda la corteza¹⁵ y que están implicadas en el reconocimiento de personas⁹ proporciona una respuesta a la pregunta de a quién pertenece esa cara, una mayor actividad podría interpretarse en nuestros pacientes delirantes como el hecho de que una imagen de una cara no familiar es reconocida como una persona ya conocida y se le da un nombre a esa cara, por ejemplo un (supuesto) perseguidor.

La disminución de la actividad del polo temporal derecho en los pacientes delirantes tiene una interpretación totalmente diferente. Una actividad reducida deteriora los recuerdos episódicos personales y dificulta el recuerdo de memorias personales relevantes para las caras percibidas. Responde a la pregunta ¿con quién? La hipoactividad en las caras delirantes puede estar en la base del hecho de que las caras familiares sean privadas de emociones y recuerdos de experiencias pasadas, llevando al retraimiento social, al autismo y a la desconfianza.

Reconocemos la alta naturaleza especulativa de estas explicaciones, pero creemos que la tarea de la investigación futura debería ir en esta dirección y esta es la tarea para una generación.

SUPERANDO EL DUALISMO

El dualismo ha sido cuestionado por la neurociencia. De nuevo nos referimos a nuestro artículo sobre experiencia corporal e identidad¹⁶ en el que hemos analizado varias

propuestas. Por supuesto es fácil simplificar los conceptos del alma, la psique o la mente y considerarlos como simples actividades productos del cerebro. Esta es la postura radical de Crick que la ha expresado así:

La ciencia le ha demostrado que "Vd.", sus alegrías y sus penas, sus recuerdos y sus ambiciones, su sentido de identidad y de libertad son, de hecho, nada más que el comportamiento de un amplio conjunto de células nerviosas y sus moléculas asociadas. Parafraseando a la Alicia de Lewis Carroll, "Vd" no es más que un manojo de neuronas; y el mecanismo es lo que importa; el resto no son más que juegos de palabras¹⁷.

Monismo radical quiasmático janusiano.

Nuestra propuesta tiene dos ramas: quiasmática y janusiana:

1. Quiasmo, quíástico o estructura circular es una figura del lenguaje usada en giros de frases o narrativas, especialmente en textos políticos y religiosos. El quiasmo es una disposición transversal de conceptos o palabras que se repiten en orden inverso, cruzándose uno con otro como los dos brazos de la letra griega X. Un ejemplo es suficiente para ver lo que significa: *O la humanidad pone fin a la guerra, o la guerra pondrá fin a la humanidad* (John F. Kennedy).

El quiasmo es utilizado por Merleau-Ponty para designar la "dualidad unitaria en sí misma", lo que viene a significar que es la estructura del pensamiento la que obliga a considerar el fenómeno del cuerpo humano, del cuerpo propio, desde dos perspectivas y no de que se trate de dos realidades:

El quiasmo es un esquema de pensamiento que nos permite concebir las relaciones de una dualidad en términos de reciprocidad, entrecruzamiento, complementariedad, sobreposición, acabalgamiento, reversibilidad, referencia mutua [...] Todo lo contrario de los esquemas dicotómicos, dualistas, que conciben las relaciones en términos de exclusión, exterioridad, causalidad mecánica y lineal, jerarquía y prioridad. El esquema del quiasmo es lo que nos permite considerar a la dualidad como una unidad en proceso, en devenir¹⁸.

Janismo se refiere al dios romano Jano. De acuerdo con el mito, Jano ayudó a Saturno, que había sido expulsado del paraíso por Júpiter. Jano, con gran hospitalidad, se hizo cargo de él por un tiempo, en agradecimiento, Saturno le otorgó el poder de ver con toda claridad y simultáneamente el pasado y el porvenir, para así obrar sabiamente en cualquier circunstancia. Por eso Jano se representa con dos caras vueltas en sentidos opuestos. Una no puede ver a la otra y tampoco el mundo que la contraria está viendo. Una esta vuelta hacia el pasado, la otra hacia el futuro, una hacia el interior (*Janus Clusivus*), la otra al exterior (*Janus Paltusius*), una hacia el principio y la otra hacia el final, puerta de entrada y salida De hecho, Jano

era el dios de las puertas de entrada, de los comienzos y de los finales. El primer mes del año estaba dedicado a él y por eso llevaba su nombre: *Ianuarius* de donde deriva enero. Jano, él solo, custodia el universo (*me penes est unum vasti custodia mundi* (mi único poder es la custodia del vasto del mundo))¹⁹, mantiene la armonía, en especial en los momentos críticos de transición. En definitiva, Jano es el dios de las transiciones, de los momentos críticos de los pasos que no pueden darse sin su divina, poderosa y sabia protección.

La necesidad de saber, de aprender a vivir y sobrevivir, nos lleva a la conclusión de que el mundo real es captado desde dos perspectivas diferentes, algo que se debe a las limitaciones del conocimiento humano, se trata de un dualismo metodológico, por el que independientemente de cómo sea la realidad, la única vía para aproximarse a ella desde dos perspectivas diferentes que usa dos métodos diferenciados e irreconciliables, el físico y el mental. En una realidad tenemos que movernos, medir nuestros pasos, en la otra, tenemos que relacionarnos con otros seres humanos, vivir juntos, y competir. Los seres vivos unicelulares necesitan únicamente una información sobre las características y variaciones físicas del entorno en que se encuentran para poder sobrevivir, alimentarse y reproducirse. De la misma manera los animales más evolucionados, entre otros los de nuestra especie, necesitan ese conocimiento para poder desplazarse o asentarse, evitar peligros, alimentarse o reproducirse. Si yo no percibiera el calor de la vela como en el grabado con el que Descartes ilustra su dualismo, me quemaría, o me caería por una escalera si no pudiese medir las distancias. Pero los animales más evolucionados son animales con un alto grado de socialización y aquí el conocimiento es de otra naturaleza. Reconocer amigos de enemigos, identificarse con unos o con otros, cooperar para los fines del grupo, integrarse en una jerarquía, buscar oportunidades para reproducirse y criar la prole exige conocer algo más que unas dimensiones físicas, las de una *res extensa*.

La neurociencia ha defendido una posición similar, particularmente en relación a la teoría de doble aspecto por la cual el cerebro construye las dos formas de conocimiento, racional y empírico, y por lo tanto de dos realidades, la física y la mental²⁰.

Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que el monismo radical es posible, compatible con un aspecto esencial más, que es el valor adaptativo de un doble valor cognitivo, empírico y personal. Es un *monismo quiasmático janicular*. El reto para el futuro es investigar cómo estas dos formas de aproximación o construcción de la realidad están integradas una en la otra de forma espontánea y fácil.

CONECTIVIDAD Y CREACIÓN DE REDES

La alternativa a la frenología es buscar la interacción entre centros, investigar cómo se comunican unos con otros y su integración en redes a diferentes niveles de complejidad. Esta es una cuestión que se ha soslayado una y otra vez. Eludida por mucho tiempo, tanto en psicopatología como en neurobiología.

Conectividad y creación de redes en esquizofrenia

Si volvemos la mirada a Kraepelin y Bleuler vemos inmediatamente que la noción de pérdida de conexiones, de disociación se repite una y otra vez al describir la enfermedad:

*La demencia precoz se caracteriza por la destrucción de las conexiones internas de la personalidad y la pérdida de la unidad interna de las actividades del intelecto, de la emoción y la volición en sí misma y entre ella*²¹.

La definición de esquizofrenia de Bleuler²² es, en este aspecto, idéntica:

En cualquier caso hay una división más o menos clara de las funciones mentales; una vez que la enfermedad se manifiesta, la personalidad pierde su unidad; de repente uno de esos complejos mentales representa la persona: la interferencia mutua de los distintos complejos y esfuerzos son insuficientes o faltan de forma absoluta, los complejos mentales se unen ya no como en las personas sanas, a un conjunto de esfuerzos con resultados consistentes, sino que un complejo domina la personalidad temporalmente, mientras que su otro grupo o esfuerzo imaginativo se "divide" (en alemán original: "abgespalten") inválido de forma total o parcial.

Digámoslo de otro modo, lo que es importante es la disarmonía entre funciones psicológicas y no tanto la alteración específica de cualquiera de ellas. No hay parálisis, sino una "ataxia de sentimiento" también llamada "ataxia intrapsíquica" (Stransky^{23,24}) es por lo tanto inútil localizar en la enfermedad aquello que se ve afectado en los centros nerviosos. No es de extrañar que se produzcan los siguientes comentarios: las psicosis endógenas son el Oráculo de Delfos de la psiquiatría^{25,26}, la esquizofrenia es el cementerio de la neuropatología²⁷ y de la genética molecular²⁸.

*Stransky ha ..., dicho que en nuestros pacientes no hay tanto una devastación del humor, sino una "ataxia de sentimientos", la pérdida de relaciones de los procesos psicológicos con otros. Me inclino a suponer que esta confusión está causada en la vida emocional principalmente por debilitación de lo más importante, los sentimientos duraderos, aquellos cuyo trabajo es por un lado amortiguar los cambios bruscos de las emociones y por otro para dar incluso una tensión duradera y calor con el fin de garantizar la coherencia de nuestras relaciones emocionales con el mundo exterior*²¹.

El núcleo clínico de la esquizofrenia

El núcleo clínico de la esquizofrenia ha desaparecido de la CIE-10 y del DSM-III y el IV, que son simplemente herramientas estadísticas basadas en definiciones operacionales que no dicen nada sobre lo que son las enfermedades en sí mismas²⁹. Las descripciones en ambos manuales corresponden a un subgrupo de pacientes, los afectados por una esquizofrenia paranoide alucinatoria delirante.

Los síntomas específicos de la esquizofrenia interfieren en los procesos de pensamiento, pérdida asociativa de conexión, existe entonces un *Spaltung*, una ruptura de la asociación de ideas.

Entre los cientos de hilos asociativos que guían nuestro pensamiento, parece que esta enfermedad los interrumpe caprichosamente, a veces un sólo hilo, a veces todo un conjunto y a veces fragmentos de ellos²².

Las ideas de Bleuler sobre la esquizofrenia estuvieron influenciadas por el test de asociación de palabras desarrollado por Jung y Riklin en Burghölzli porque creía que algún tipo de trastorno de asociación subyacía a los síntomas de la demencia precoz. Esto llevó al concepto de pérdida de asociaciones.

Desde Kraepelin y Bleuler y a la CIE-8 hay una noción persistente de la esquizofrenia que se define por la presencia de:

1. Manifestaciones clínicas fundamentales, consideradas como rasgo, que está presente en un espectro (esquizoide y esquizofrenia latente), que afecta a todos los dominios de la conciencia (experiencia subjetiva, expresión, cognición, emociones, comportamiento y disposición), cuyas características específicas sólo pueden ser entendidas a un nivel comprensivo gestáltico y no comprensibles como un conjunto de características aisladas. Estas manifestaciones de lo que se ha llamado de distintos modos: *Zerstörung*, autismo, *Spaltung*. La investigación de las características fundamentales de la esquizofrenia ha dado lugar a una larga serie de observaciones e interpretaciones como: *Zerstörung* (devastación, Kraepelin²¹), ataxia intrapsíquica²³; '*disjunction*' (demencia sejunctiva, Wernicke³⁰ y Gross³¹), *Spaltung* (ruptura, disociación, Bleuler), *dynamische Entleerung* (vaciamiento dinámico, Janzarik³²), alteración de la experiencia del yo (Wyrsh³³, López Ibor³⁴), trastorno del yo o alteración de la ipseidad (Sass y Parnas³⁵), etcétera.
2. Características psicóticas positivas (estado). Queremos llamar la atención sobre el hecho de que la enfermedad afecta a todos los ámbitos de la vida mental y que sus características pueden ser sólo comprendidas en su totalidad, ya que no se alteran funciones específicas, porque lo que falla son las conexiones entre ellas. Ahora podemos entender las afirmaciones de Hofer³⁶ y Tellenbach³⁷ sobre la naturaleza de las manifestaciones de las psicosis endógenas como fenómeno y no como meros síntomas o disfunciones aisladas mencionadas más arriba.

Conectoma y conectómica

En 2005, casi simultáneamente Olaf Sporns y Patric Hagmann propusieron dos términos nuevos y equivalentes: conectoma y conectómica, nombres que han dado lugar a una perspectiva en neurociencia que abre nuevas posibilidades.

El objetivo de la conectómica es conseguir la descripción de la totalidad de las conexiones interneuronales cerebrales. El conectoma lo abarca todo, desde un mapa detallado de neuronas y sinapsis a la descripción macroscópica de la conectividad funcional de todas las áreas corticales y de las estructuras subcorticales. Más aún, la neuroanatomía no ha sido muy sensible a la importancia de los circuitos cerebrales. La primera descripción de circuitos cortico-subcorticales e incluso de cerebro visceral es de Christfried Jakob en sus estudios llevados a cabo entre 1908 y 1911³⁸. Estos circuitos no volvieron a mencionarse hasta 1937 por James Papez³⁹ que describió los circuitos emocionales que llevan su nombre (transformado por muchos en circuito de Papez-Jakob) y por Paul McLean en 1949 con la descripción del sistema límbico o el cerebro emocional.

El conectoma puede estudiarse mediante una combinación de técnicas histológicas (disección y tinción de fibras de sustancia blanca, estudios de degeneración axonal) de neuroinformática (gestión de bases de datos), neuro imagen funcional (DTI, tractografía). El conectoma es un mapa dinámico, que varía con las aferencias sensoriales, el estado general del cerebro, el aprendizaje, el desarrollo o las tareas a realizar.

Hay varios niveles de conectividad:

1. Una escala macro (resolución de milímetros) investigada en áreas o nodos con distintas vías de conectividad, que pretende construir un mapa funcional y estructural del cerebro humano mediante la combinación de diferentes técnicas de neuroimagen de distinta resolución, como se está llevando a cabo en el proyecto de conectoma humano de los National Institutes of Health, o el consorcio dirigido por la universidad de St. Louis de Washington y la Universidad de Minnesota.
2. Una escala meso (resolución de cientos de micras) que estudia poblaciones de neuronas en circuitos locales (p.e., las columnas corticales), o técnicas invasivas de alta resolución⁴⁰.
3. Una escala micro (neurona a neurona) usando técnicas de microscopía electrónica, considerando que las 1010 neuronas de cada cerebro están conectadas a través de 1014 sinapsis. El proyecto *Open Connectome Project* es un proyecto científico en abierto en Internet⁴¹, a cualquiera que tenga acceso a un ordenador, independientemente de su conocimiento o educación.

Es muy importante subrayar, que la terminología conectómica no es neurocientífica. Pertenece a las ciencias sociales, particularmente a la economía. Hay conceptos como: red (entidad que establece un patrón específico de relaciones entre ellas), la conectividad de un sistema, la extensión de aquellos agentes (entidades) sistemas que interactúan, el coste de una red, el coste de la construcción de conexiones entre nudos (vértices) de una red (independientemente de las conexiones físicas que puedan existir entre ellos, definido como el número total de finales dividido por el máximo número posible de bordes).

Van Horn et al.⁴² han reconsiderado el famoso caso hipotético de daño cerebral de Phineas Gage que habían analizado previamente Damasio et al.⁴³ concluyendo que la barra que había penetrado en el cráneo del trabajador del ferrocarril, destruyó sobre el 4% de materia gris y un 11% de materia blanca, y fueron capaces de identificar las conexiones perdidas cuyos efectos se sintieron a distancia.

Creación de redes en ciencia

Las disciplinas científicas son la "infraestructura de la ciencia". Toman vida en las revistas científicas, los libros de texto y los manuales de laboratorio, los currícula académicos, en los departamentos de las universidades y en las sociedades profesionales. Pero, según varios autores contemporáneos⁴⁴⁻⁴⁹ las disciplinas científicas pueden concebirse mejor como discursos ideológicos de poder, así como instrumentos de producción de conocimiento desde la perspectiva de la economía de la práctica. Las disciplinas científicas han nacido y se han desarrollado, no como consecuencia de un proceso racional de toma de decisiones, sino más bien como las consecuencias de los mecanismos institucionales que regulan las relaciones de mercado entre los consumidores y los productores de conocimiento. Además, las disciplinas determinan las relaciones científicas con otros contextos, científicos y no científicos y por lo tanto, las identidades académicas son ante todo identidades de disciplina⁵⁰.

Las disciplinas científicas generan conocimiento pero al mismo tiempo son herramientas poderosas: "*Las disciplinas son estructuras dinámicas para ensamblar, canalizar y replicar las prácticas técnicas y sociales esenciales para el funcionamiento de la economía política y el sistema de relaciones de poder que lo actualiza.*"⁴⁶

Según Foucault⁴⁷ en cada disciplina o campo, tanto los objetos y los conceptos son coproducidos en el discurso, lo que en sí mismo está inmerso en un proceso históricamente condicionado, donde tiene lugar la configuración, la coexistencia y la agrupación de afirmaciones. Estas afirmaciones no poseen un significado por referencia a un conjunto anterior de objetos, por el contrario, el significado se constituye en un "espacio complejo de yuxtaposiciones, asociado a ámbitos y campos limítrofes, conectados no por la lógica inmanente o por un desarrollo histórico progresivo, sino genealógicamente, es decir, por una serie de contingencias históricas relacionadas por la constancia de uso"

Por otro lado, el desarrollo de argumentos, está asociado directamente a la estructura de la noción de verdad, lo que en sí mismo está relacionado con la noción de poder. Cada sociedad se basa en lo que Foucault⁴⁷ llamó régimen de verdad, definido como: "*un sistema de procedimientos ordenados de producción, regulación, distribución, circulación y operación de las afirmaciones*". En otras palabras, las disciplinas son estructuras para "*sistematizar, organizar e incorporar las prácticas sociales e institucionales sobre las que depende tanto el discurso coherente como el legítimo ejercicio del poder*"⁴⁶.

Si, en cierta forma, nadie crea disciplinas y las disciplinas científicas son realidades culturalmente determinadas, la economía con un enfoque práctico debería ayudar a clarificar el problema de la génesis de disciplinas⁴⁹. Una de las conclusiones de esta perspectiva es que un campo científico es un caso particular de un campo cultural más general, es un "lugar de lucha competitivo", en el que el tema específico en juego es monopolio de la autoridad científica, definida simultáneamente como la capacidad técnica y como el poder social.⁴⁹ Por esta razón, el campo científico y la economía práctica están tan imbricados uno con la otra que la lucha política por dominar los recursos es inseparable de la tarea cognitiva de definir lo que constituye la ciencia legítimamente aceptada. En consecuencia, los científicos tratan ante todo de legitimar su poder para definir los ámbitos del campo (científico) en el que tienen intereses (de manera que puedan obtener reconocimiento por sus resultados). Así, las disciplinas científicas son "instituciones políticas que demarcan las áreas del territorio académico, asignan privilegios y responsabilidades sobre el conocimiento, y asumen las reclamaciones sobre la estructura de los recursos". Mientras tanto, los programas de las disciplinas se describen en este contexto como "estrategias para organizar las partes del campo científico a través de canales en desarrollo para la contratación, el establecimiento de roles, la educación y la construcción de alianzas políticas con campos vecinos."⁴⁶

Desde esta perspectiva, no hay unidad en la ciencia y si es así, las implicaciones para la argumentación de este artículo son gigantescas y deben ser consideradas para desarrollar e implementar las estrategias de creación de redes. En términos económicos, tratando la práctica científica como una lucha política por el control del capital (en forma de credibilidad, recursos materiales, productos intelectuales, etc.) la ciencia se presenta como una empresa social disgregada, donde los patrones de racionalidad científica y la coherencia están asociadas a factores externos y elementos irracionales de interés socio-político⁴⁶.

Medicina en red

La medicina en red (*networking medicine*) es un concepto reciente⁵¹⁻⁵³ que está cambiando las raíces de la medicina moderna. Como ya hemos mencionado, la clasificación contemporánea de las enfermedades data de finales del siglo XVIII y es la consecuencia del método anatomo-clínico que correlacionó de los síntomas y signos clínicos y con los hallazgos anatomo patológicos. A lo largo del último siglo, este enfoque se hizo más objetivo al identificarse las bases moleculares de muchos trastornos y al lograr que las pruebas de laboratorio más precisas se convirtieran en una parte esencial del paradigma diagnóstico general.

Con la realidad de una secuencia completa del genoma humano y con un cuerpo creciente de conjuntos de datos transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos tanto en la salud y como en la enfermedad, la medicina está en la situación de definir las enfermedades de manera precisa y sin lugar a dudas, con una sensibilidad y especificidad óptimas⁵⁴.

Así, el concepto de red revela un número de conexiones sorprendentes entre las enfermedades, lo que nos obliga a replantearnos la forma como las clasificamos y las dividimos. A la larga, las redes pueden afectar a todos los aspectos de la investigación y práctica médica^{51,55}.

Hoy en día las necesidades de la asistencia sanitaria, de la investigación e incluso de la enseñanza, cortan transversalmente las disciplinas y se han implementado nuevas especialidades (p.e., geriatría). La construcción de redes es la tendencia emergente que está transformando la medicina como ciencia y como práctica.

La enfermedad es raramente una consecuencia de la anomalía en un solo gen, sino que refleja las alteraciones de una red intracelular compleja. Dadas las interdependencias funcionales entre los componentes moleculares en la célula humana, las herramientas emergentes de la medicina en red ofrecen una base para explorar sistemáticamente no sólo la complejidad molecular de una enfermedad en particular, sino también las relaciones moleculares entre (pato)fenotipos aparentemente distintos⁵⁶. Los avances en esta dirección son esenciales para identificar los genes de nuevas enfermedades, para descubrir el significado biológico de las enfermedades asociadas a mutaciones identificadas por los estudios de la asociación del genoma y su secuenciación completa y por la identificación de dianas terapéuticas y biomarcadores para enfermedades complejas.

La mayoría de los componentes celulares ejercen sus funciones mediante la interacción con otros componentes celulares, la totalidad de estas interacciones representa el **interactoma humano**. La complejidad de esta red es abrumadora: alrededor de 25.000 genes codificadores de proteínas, aproximadamente un millar de metabolitos, y un número aún no definido de distintas proteínas funcionales y moléculas de RNA y los distintos componentes celulares que sirven como nodos del interactoma exceden los cien mil. El número de interacciones funcionalmente relevantes entre los componentes de esta red, que representa los enlaces del interactoma, se espera que sea aún mayor y en gran medida sigue siendo desconocido⁵⁷.

Esta interconectividad subcelular implica que el impacto de una anomalía genética específica no se restringe a la actividad del producto génico que lleva, sino que puede extenderse a lo largo de los enlaces de la red, y modificar la actividad de los productos génicos que de lo contrario no acarrearían defectos. Por lo tanto, el impacto fenotípico de un defecto no está determinado únicamente por la función conocida del gen mutado, sino también por las funciones de los componentes con los que el gen y sus productos interactúan y de sus compañeros de interacción, es decir, por su contexto de red.

Una enfermedad es raramente una consecuencia de una anomalía en un sólo gen efector. En lugar de eso, el fenotipo de enfermedad es un reflejo de varios procesos patobiológicos que interactúan en redes complejas.

El interactoma humano consiste en redes moleculares (redes de interacción de proteínas), redes metabólicas, redes reguladoras (relaciones regulatorias entre un factor de transcripción y un gen) o modificaciones post-transcripcionales (es decir, entre una quinasa y su sustrato) y redes de RNA (que reflejan el papel de las interacciones RNA-DNA como pequeños microRNAs no codificados y siRNAs en la regulación de la expresión genética).

También hay redes fenotípicas (redes de co-expresión, en las que se vinculan genes con patrones similares de co-expresión) y genéticas.

La creación de redes se apoya en una serie de avances de la teoría de redes⁵⁹⁻⁶³ que han proporcionado información sobre las propiedades de las redes biológicas en general. Las proteínas hub deben jugar un papel biológico especial. De hecho, los hallazgos sobre modelos de organismos indican que las proteínas hub tienden a ser codificadas por genes esenciales⁶⁴, y que los genes que codifican proteínas hub son más antiguos y evolucionan más lentamente que los genes que codifican proteínas no hub.

La hipótesis es que una vez que se reconocen unos pocos componentes de la enfermedad, los otros componentes relacionados con ella estarán con toda la probabilidad en su red vecina. Esto es, es de esperar que cada enfermedad pueda conectarse con una red vecina del interactoma bien definida, llamada con frecuencia *módulo de la enfermedad*. Hay tres fenómenos distintos pero relacionados entre sí: Un *módulo topológico* (un conjunto localmente denso en una red, de tal manera que los nodos tienen una mayor tendencia a ligarse a los nodos dentro de la vecindad local más que a los nodos fuera de ella); un *módulo funcional* (la agregación de nodos de funciones similares o relacionadas en la misma red vecindario) y un *módulo de enfermedad* (un grupo de componentes de red que contribuyen juntos a la función celular cuya disrupción resulta en un fenotipo de enfermedad determinado).

A menudo, la tasa limitante en la creación del mapa del módulo de enfermedad es la pequeña cobertura de los mapas de interacción celular disponibles en las cercanías de los componentes de enfermedad conocidos, lo que requiere esfuerzos experimentales adicionales para identificar interacciones relevantes. Este enfoque ha sido aplicado de forma exitosa en varias enfermedades, incluida la esquizofrenia⁶⁴.

La naturaleza altamente interconectada del interactoma significa que, a nivel molecular, es no sólo difícil, sino también ilógico, considerar las enfermedades como totalmente independientes unas de otras. De hecho, los diferentes módulos de enfermedad pueden solaparse, de tal manera que las alteraciones causadas por una enfermedad pueden afectar a otros módulos. La cartografía sistemática de tales dependencias basadas en la red entre los patofenotipos y sus módulos de enfermedad ha culminado en el concepto de la *diseasoma*, que representa los mapas de la enfermedad cuyos nodos son enfermedades y cuyas conexiones representan varias relaciones moleculares entre los componentes celu-

lares asociados a la enfermedad. Investigar esas conexiones entre las enfermedades no sólo ayuda a entender como los diferentes fenotipos, a menudo en sub-disciplinas médicas diferentes, están conectados a nivel molecular, sino también puede ayudarnos a comprender por qué ciertos grupos de enfermedades aparecen asociadas. La comorbilidad de condiciones seleccionadas del *diseasoma* ofrece nociones que pueden proporcionar nuevos enfoques para la prevención de enfermedades, el diagnóstico y el tratamiento.

Los enfoques contemporáneos de las clasificación de las enfermedades están se basan en la observación de las correlaciones observacionales entre los síndromes clínicos y los hallazgos anatómicos y fisiológicos. De momento, las herramientas del moderno diagnóstico molecular han mostrado los límites de esta metodología, lo que se refleja tanto en la falta de sensibilidad para la identificación preclínica de la enfermedad y la falta de especificidad para la definición de la enfermedad de forma inequívoca.

La clasificación actual de las enfermedades, en general, tiende a negar la naturaleza interconectada de muchas de ellas. Este error es en parte el responsable de la naturaleza centralizada de la formación médica, así como el paradigma reduccionista que ha impulsado el diagnóstico médico en la era moderna. En un esfuerzo por corregir esta deficiencia, hemos propuesto un marco de sistemas basados en redes para definir de las enfermedades humanas⁵⁴. Los enfoques basados en red a la enfermedad tienen el potencial, por lo tanto, de proporcionar un nuevo marco, útil para la clasificación de las enfermedades, la definición de vulnerabilidad a la enfermedad, la predicción de la evolución de la enfermedad y la identificación de estrategias terapéuticas individualizadas.

La idea es que la mayoría de las enfermedades humanas no son independientes unas de otras, ya que están asociadas a la ruptura de módulos funcionales que se describen mejor como sub-redes de un complejo de factores genéticos, reguladores, metabólicos y de interacciones proteína - proteína en una red celular que está en el núcleo de la fisiopatología de las enfermedades humanas. Por encima de esto encontramos dos niveles más. El de en medio es una red de enfermedad en la que dos enfermedades estén conectadas si tienen el mismo origen genético o funcional. Funcional debe ser interpretado como relevante para objetivos adaptativos. Barabási cita como ejemplo que los genes implicados en la obesidad están conectados a al menos otras 7 enfermedades (diabetes, asma y resistencia a la insulina). El tercer nivel es la red social, que abarca todas las interacciones humano-humano (p.e., familiar, amistosa, sexual y contactos basados en proximidad) lo que tiene su papel en la diseminación de los patógenos.

CONCLUSIÓN

En la primera parte hemos recorrido la crisis de la psiquiatría en torno a tres elementos principales: la clasificación, el dualismo y el localizacionismo. Por supuesto, hay otros elementos que podrían haber sido considerados, pero los tres escogidos nos parecen nucleares y ayudan a encarar

estrategias dentro de la psicopatología y de la neurociencia en general.

Las limitaciones de la investigación clínica puede superarse si se enfatiza la psicopatología y en el valor adaptativo de los síntomas y disfunciones y el localizacionismo puede superarse. Al progresar como lo hemos hecho, de repente advertimos que la crisis de la psiquiatría no es única. La medicina moderna al completo está superando su tradición más radical. Las enfermedades no pueden seguir siendo investigadas *per anatomen* ni se puede buscarlas *sedis et causae* en los órganos. El nuevo paradigma es la creación de redes, el estudio del interactoma humano y el *diseasoma*. La conectómica es la nueva disciplina que abarca la neurociencia y la realidad social, en un proceso de crear un nuevo lenguaje. Curiosamente las descripciones principales de Kaepelin, Bleuler y muchos otros de los grandes maestros, insisten, una y otra vez, sobre la ruptura de los vínculos entre las funciones que configuran la personalidad.

La creación de redes en medicina y psiquiatría abre nuevas avenidas para la investigación. Son una gran oportunidad y un gran reto. Esperemos que sean el fin de la *sisifización* de la psiquiatría, tanto como disciplina científica, como especialidad médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Ibor JJ, López-Ibor MI. Paving the Way for New Research Strategies in Mental Disorders. First part: the recurring crisis of psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41(1):33-43.
2. Maj M. Critique of the DSM-IV operational diagnostic criteria for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998;172:458-60.
3. López Ibor JJ. Mi última conversacion con Kurt Schneider. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*. 1968 Jan;27(1):1-4.
4. López-Ibor JJ, López-Ibor MI, Méndez MA, Morón MD, Ortiz-Terán L, Fernandez A, et al. The perception of emotion-free faces in schizophrenia: a magneto-encephalography study. *Schizophr Res*. 2008 Jan;98(1-3):278-86.
5. Parnas J, Sass LA, Zahavi D. Recent developments in philosophy of psychopathology. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Nov;21(6):578-84.
6. López-Ibor JJ, López-Ibor MI. Anxiety and logos: toward a linguistic analysis of the origins of human thinking. *J Affect Disord*. 2010 Jan;120(1-3):1-11.
7. Heidegger M. Gesamtausgabe, Band 55, Heraklit. Frankfurt am Main: Vittorio Klostermann GmbH, 1979.
8. Juan de Santo Tomás. *Cursus Theologicus (1637-67)*. Verdad trascendental y verdad formal. Pamplona: Eunsa, 2001.
9. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 2007 Jul;130(Pt 7):1718-31.
10. Nakamura K, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Toma K, Fukuyama H, et al. Participation of the left posterior inferior temporal cortex in writing and mental recall of kanji orthography: A functional MRI study. *Brain*. 2000 May;123(Pt 5):954-67.
11. Markowitsch HJ. Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Res Brain Res Rev*. 1995 Sep;21(2):117-27.
12. Tsukiura T, Fujii T, Fukatsu R, Otsuki T, Okuda J, Umetsu A, et al. Neural basis of the retrieval of people's names: evidence from brain-damaged patients and fMRI. *J Cogn Neurosci*. 2002 Aug 15;14(6):922-37.
13. Glosser G, Salvucci AE, Chiaravalloti ND. Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003 Jul

- 8;61(1):81-6.
14. Tsukiura T, Namiki M, Fujii T, Iijima T. Time-dependent neural activations related to recognition of people's names in emotional and neutral face-name associative learning: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003 Oct;20(2):784-94.
 15. Douville K, Woodard JL, Seidenberg M, Miller SK, Leveroni CL, Nielson KA, et al. Medial temporal lobe activity for recognition of recent and remote famous names: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia*. 2005;43(5):693-703.
 16. López-Ibor JJ, Ortiz T, López-Ibor MI. Perception, experience and body identity. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011 Dec;39(Suppl 3):3-118.
 17. Crick F. *The astonishing Hypothesis*. New York: Scribners, 1994.
 18. Ramírez Cobián MT. *El cuerpo y arte para una estética merleupontiana*. México: Universidad Autónoma del Estado de México, 1996.
 19. Publio Ovidio Nasón. *Fastos*. Madrid: Editorial Gredos, 1988.
 20. Nagel T. What is it like to be a bat? *The Philosophical Review*. 1974;LXXXIII(4):435-50.
 21. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Fünfte Auflage. Leipzig: Barth, 1896.
 22. Bleuler E. *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Handbuch der Psychiatrie. Herausgegeben von Äschaffenburg, G. Spezieller Teil, 4 Abteilung, 1 Hälfte. Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1911.
 23. Stransky E. *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Psychiatrie*. I. Allg. Teil. Leipzig: F.C. Vogel, 1914.
 24. Stip E. From intrapsychic ataxia to cognitive dysmetria: from Stransky to Andreasen. *Can J Psychiatry*. 1997 Sep;42(7):777.
 25. Kolle K. *Die endogenen Psychosen*. Das delphische Orakel der Psychiatrie. München: Lehmanns, 1955.
 26. Kolle K. *Die endogenen Psychosen—das delphische Orakel der Psychiatrie*. Münch Med Wschr. 1955;97:135.
 27. Plum F. Prospects for research on schizophrenia. 3. Neurophysiology. Neuropathological findings. *Neurosci Res Program Bull*. 1972 Nov;10(4):384-8.
 28. Owen MJ. Will schizophrenia become a graveyard for molecular geneticists? *Psychol Med*. 1992 May;22(2):289-93.
 29. Parnas J. A disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011 Nov;37(6):1121-30.
 30. Wernicke C. *Grundriss der Psychiatrie*. 2nd Edition. Leipzig: Thieme, 1906.
 31. Gross O. Zur Nomenclatur. *Neurologisches Zentralblatt*. 1904;23:11446.
 32. Janzarik W. *Schizophrene Verläufe*. Eine strukturdynamische Interpretation. Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr. 1968;126:1-149.
 33. Wyrsh J. *Über die Freiheit bei Störung von Gemüt und Geist*. Psychiatr Clin (Basel). 1979;12(3):117-39.
 34. López Ibor JJ. *Symposium sobre Esquizofrenia*. Madrid: Ed. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1957.
 35. Sass LA, Parnas J. Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):427-44.
 36. Hofer G. *Phänomen und Symptom*. *Nervenarzt*. 1954;25:342.
 37. Tellenbach H. *Melancholie*. Berlin, New York: Springer Verlag, 1976.
 38. Jakob B. *Das Menschenhirn*. (eine Studie über den Aufbau und die Bedeutung seiner Grauen und Rinde). I. Teil. Tafelwerk nebst Einführung in den Organisations plan der menschlichen Zentralnervensystems. München: J. F. Lehmann'sVerlag, 1911.
 39. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995 Winter;7(1):103-12.
 40. Axer M, Amunts K, Grässel D, Palm C, Dammers J, Axer H, et al. K. A novel approach to the human connectome: ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage*. 2011;54(2):1091-101.
 41. www.humanconnectomeproject.org/
 42. Van Horn JD, Irimia A, Torgerson CM, Chambers MC, Kikinis R, Toga AW. Mapping connectivity damage in the case of Phineas Gage. *PLoS One*. 2012;7(5):e37454. doi:10.1371/journal.pone.0037454.
 43. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994 May 20;264(5162):1102-5.
 44. Oleson A, Voss J. *The Organization of Knowledge in Modern America 1860-1920*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979.
 45. Kohler K. *From Medical Chemistry to Biochemistry: The Making of a Biomedical Discipline*. Cambridge: Cambridge University Press, 1982.
 46. Lenoir T. *Instituting science*. The cultural production of scientific disciplines. Stanford: Stanford University Press, 1997.
 47. Foucault M. *The Archaeology of Knowledge*. New York: Harper and Row, 1972.
 48. Foucault M. *Power / Knowledge: Selected Interviews and other Writings, 1972-1977*, Colin Gordon ed. New York: Random House, 1980.
 49. Bourdieu P. The Specificity of the Scientific Field and the Social Conditions of the Progress of Reason. *Social Science Information*. 1975;14(6):19-47.
 50. Rosenberg CE. Toward an ecology of knowledge: on discipline, context and history" In: Oleson A, Voss J, eds. *The Organization of Knowledge in Modern America 1860-1920*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1979.
 51. Barabási A-L. Network Medicine - From Obesity to the "Diseasome". *NEJM*. 2007;357:404.
 52. Pawson T, Linding R. Network medicine. *FEBS Lett*. 2008;582:1266-70.
 53. Zanzoni A, Soler-López M, Aloy P. A network medicine approach to human disease. *FEBS Lett*. 2009;583:1759-65.
 54. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi A-L. Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol*. 2007;3:124;1-11.
 55. Loscalzo J, Barabási A. Human diseases Classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology*. *Mol Syst Biol*. 2007; 3:124.
 56. Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network Medicine: A Network-based Approach to Human Disease. *Nat Rev Genet*. 2011 January;12(1):56-68.
 57. Venkatesan K, et al. An empirical framework for binary interactome mapping. *Nature Methods*. 2008;6:83-90.
 58. Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med*. 2009;360:1696-8.
 59. Barabasi A-L, Oltvai Z. Network biology: Understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics*. 2004;5:101.
 60. Barabasi A-L. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys*. 2002;74:47-97.
 61. Zhu X, Gerstein M, Snyder M. Getting connected: analysis and principles of biological networks. *Genes and Development*. 2007;21:1010-24.
 62. Caldarelli G. *Scale free networks*. Oxford: Oxford University Press, 2007.
 63. Jeong H, et al. Lethality and centrality in protein networks. *Nature*. 2001;411:41-2.
 64. Camargo LM, et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2007;12:74-86.
 65. Goh K-I, et al. The human disease network. *PNAS*. 2007;104:8685-90.