

Esquizofrenia. Circuitos nerviosos anormales

Escobar A,¹ Weidenheim K²

RESUMEN

La patogenia y la fisiopatología de la compleja sintomatología que se observa en la esquizofrenia permanecen imprecisas; dado que se sabe de la existencia de conectividad aberrante que afecta a varias estructuras del sistema nervioso en este trabajo se intenta dar una explicación de la compleja sintomatología que la caracteriza por medio de un esquema que muestra la presencia de circuitos nerviosos anormales. La esquizofrenia se manifiesta clínicamente por síntomas positivos (desorganización del pensamiento, alucinaciones e ideas delirantes) y síntomas negativos (aplanamiento de las emociones –anhedonia– y motivación anómala); otras funciones básicas cognitivas tales como la atención, planeación y memoria de trabajo, generalmente se afectan antes de que se desarrolle el síndrome clínico, y son parcialmente responsables de los trastornos de conducta e incapacidad funcional. Aunque la etiología precisa permanece oscura se acepta que la esquizofrenia es un trastorno poligénico cuya génesis está relacionada a estímulos ambientales adversos, complicaciones de la gestación y obstétricas, infecciones, toxinas, anomalías endocrinas y nutrición inadecuada. Por medio de estudios de neuroimagen y neuropatológicos se han descrito anomalías neuroanatómicas, de organización y citoarquitectónicas, en múltiples áreas del sistema nervioso que apoyan un origen telencefálico para la esquizofrenia. Entre las estructuras cerebrales afectadas se hallan la corteza prefrontal granular, las cortezas temporal y parietal asociativas heteromodales, la corteza del cíngulo, hipocampo, tálamo, cuerpo estriado, globo pálido y formación reticular. Además, se describe la ausencia de la asimetría usual de los lóbulos frontal y occipital y atrofia del vermis cerebeloso, hallazgos que hasta ahora son de controversia. En el caso de la esquizofrenia los impulsos sensoriales aferentes a su paso por las vías retículo-límbicas hacen impacto por medio de conectividad aberrante en la neocorteza citoarquitectónicamente desorganizada, lo cual genera respuestas carentes de emoción, interpretación cognoscitiva errónea y conductas anómalas, desproporcionadas e incongruentes con la calidad de los estímulos sensoriales aferentes.

Palabras clave: sistema límbico, conectividad aberrante, substrato neural, neuropatología.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(1): 50-55

Schizophrenia. Abnormal neural connectivity

ABSTRACT

In an attempt to explain the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia complex symptomatology, a functional interpretation of the multiple defects in neural connectivity is proposed. Schizophrenia is clinically manifested by both positive symptoms (delusions, hallucinations and thought disorganization) and negative symptoms (impaired motivation, decreased emotions). Basic cognitive processes such as attention, executive functions and working memory are affected prior to onset of the clinical syndrome and are partly responsible for the behavioral disturbances and functional disability. While the precise etiology remains obscure, schizophrenia is a polygenic disorder whose occurrence is related to adverse environmental stimuli including gestational and obstetrical complications, infections, toxins, endocrine abnormalities, and malnutrition. Identification of abnormalities in multiple neuroanatomic areas by both neuroimaging and neuropathological studies supports a telencephalic origin for schizophrenia. Affected brain structures include granular prefrontal cortex, heteromodal association cortex temporal and parietal cortices, anterior cingulate, hippocampus, thalamus, striatum, globus pallidus and reticular formation. Absence of the usual asymmetry of frontal and occipital lobes and atrophy of cerebellar vermis remain controversial. Afferent sensory input volleys along reticulo-limbic pathways impinging on cytoarchitectonically deranged neocortex generate emotional responses, cognitive interpretative difficulty and behaviors both abnormal and disproportionate to stimulus quality.

Key words: Limbic system, aberrant connectivity, neural substratum, neuropathology.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(1): 50-55

1. Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

2. Division of Neuropathology, Montefiore Medical Center, Albert Einstein Medical School, Yeshiva University, Bronx, NY, USA.

Correspondencia: Dr. Alfonso Escobar

Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia, una de las psicosis más comunes en el amplio espectro de las enfermedades mentales, fue ampliamente estudiada y mejor definida al comienzo del siglo XX. En su clásica descripción de la esquizofrenia, Emil Kraepelin, además de proponer una clasificación clínica, también postuló claramente que esa psicosis se debía a un trastorno orgánico cerebral.¹ Desde ese entonces se han llevado a cabo estudios cuidadosos y detallados de los cerebros de esquizofrénicos en un intento de identificar con precisión el substrato anatómico y establecer las bases neuropatológicas que pudiesen caracterizar a la enfermedad. Sin embargo, en esos estudios sólo se describieron lesiones neuronales inespecíficas y los cerebros no mostraron anomalías morfológicas macroscópicas (véase la referencia 2 para una revisión del tema). Durante la primera mitad del siglo XX, dada la falta de evidencia neuropatológica bien definida, la Psiquiatría, influida por conceptos basados en el animismo, postuló que la esquizofrenia era una psicosis funcional debida a factores psíquicos y ambientales.

Al principio de la segunda mitad del siglo XX hubo relevantes avances científicos en el campo de la Medicina que condujeron a un cambio radical de los conceptos prevalecientes, hasta ese entonces, en la Psiquiatría. El desarrollo de la psicofarmacología trajo consigo la síntesis de nuevos medicamentos capaces de mejorar o hacer desaparecer la sintomatología psicótica de la esquizofrenia, y dio sólido apoyo para reconsiderar la existencia de un substrato cerebral para las enfermedades mentales. Al mismo tiempo se generaron nuevos conocimientos sobre los neurotransmisores y la neuroquímica cerebrales, los que también contribuyeron significativamente a postular la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia.^{3,4}

Esos conocimientos que claramente indicaron que en la fisiopatología de las enfermedades mentales había participación cerebral constituyeron fuerte estímulo que reavivó el interés en la búsqueda del substrato neural de la esquizofrenia. En las décadas de los años 70 y 80 con el desarrollo de las nuevas tecnologías de neuroimagen fue obvio que éstas se aplicasen a la investigación morfológica y funcional en la esquizofrenia, ya que en sí las imágenes que se obtienen con tomografía computada (TC), resonancia magnética funcional (RMF), resonancia magnética por espectroscopia (RME), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computada por espectroscopia de fotón único (SPECT) constituyen de hecho neuropatología en vivo.^{5,6}

Las imágenes y la información obtenidas han sido un extraordinario aporte al conocimiento de lo que

ocurre en el cerebro del esquizofrénico. De hecho, el ensanchamiento del sistema ventricular y de los surcos, anteriormente descritos con técnicas radiológicas ahora primitivas, fueron ampliamente confirmados con el uso de la TC. Sin embargo, dado que no se tenían controles adecuados, hubo dudas sobre los hallazgos. Seguidamente, con metodología más precisa de RM^{6,7} no solamente se confirmaron los hallazgos previos sino que se añadieron otros, tales como atrofia cortical en los lóbulos frontales, temporales, parietales y el vermis cerebeloso, así como la ausencia de la asimetría común entre los lóbulos frontales y occipitales.

En el caso de la esquizofrenia el diagnóstico y la investigación adquirieron mejor precisión y aportes nuevos, más amplios, por medio del SPECT y el PET, este último con la introducción y el uso de la captación del marcador radiactivo, la 6-deoxiglucosa (glucografía), en el año 1980.⁸⁻¹⁰ Los primeros resultados fueron concordantes con la sintomatología clínica descrita como de "hipofrontalidad"; sin embargo, otros estudios con la misma técnica dieron hallazgos contradictorios.¹⁰ Ulteriormente, por medio de estudios metabólicos con RME se comprobó la hipofuncionalidad frontal;¹¹ los pacientes esquizofrénicos mostraron bajos niveles de ésteres monofosfóricos y de ortofosfato inorgánico, lo cual indicó hipoactividad funcional de la neocorteza prefrontal dorsal.

En los años 80 la Asociación Psiquiátrica Norteamericana publicó el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales, que en su cuarta edición (DSM IV)¹² dejó establecidos los criterios para la clasificación y el diagnóstico preciso de las variedades clínicas de esquizofrenia.

Ha quedado bien claro que, aparte de la multiplicidad de signos y síntomas, de los cuales uno sólo no se halla en todos los pacientes, existe también multiplicidad de factores asociados a la fisiopatología de la esquizofrenia. Se consideran factores de riesgo las complicaciones obstétricas maternas como los fenómenos hipóxicos; que ocurren durante el embarazo debidos a infecciones bacterianas o virales, efectos tóxicos del alcohol u otras drogas, así como problemas perinatales asociados a parto prolongado; endocrinos y factores de riesgo ambiental tales como estación de nacimiento, sitio de nacimiento o el lugar en donde el paciente se desarrolló, baja clase social, nutrición deficiente, y sobre todo factores genéticos que conducen a la agregación familiar de la esquizofrenia.¹³

Las técnicas modernas que se utilizan en el estudio neuropatológico han permitido nuevos descubrimientos y la identificación precisa de alteraciones estructurales en el cerebro antes no descritas y,

asimismo, corregir otras que previamente habían sido erróneamente interpretadas. De hecho han aparecido recientemente varios trabajos de revisión sobre la neuropatología de la esquizofrenia¹⁴⁻¹⁷ en los que se analizan y reinterpretan lesiones diencefálicas y límbicas previamente descritas y confirmadas, y también las anomalías citoarquitectónicas de la neocorteza prefrontal, tanto en la superficie dorsal como en la orbitofrontal, conjuntamente con las lesiones en la neocorteza asociativa heteromodal en los lóbulos temporal, parietal y occipital.¹⁸⁻²⁰ Estas anomalías indican claramente que el substrato neuroanatómico/neuropatológico de la esquizofrenia es multifocal. De manera concomitante se ha intentado establecer la correlación que puede existir entre esas anomalías cerebrales significativas tanto con las características clínicas de la enfermedad como con las anomalías que se visualizan en las imágenes de TC, RM, SPECT y PET. Es interesante señalar que esas anomalías que se acepta forman parte del substrato neural de la esquizofrenia tienden a ser globales.

Una comparación más precisa permite relacionar los hallazgos neuropatológicos con los síntomas negativos y los positivos. De ese modo las alucinaciones han sido relacionadas con las alteraciones en el lóbulo temporal; el trastorno de pensamiento a las anomalías en el hipocampo, y los síntomas negativos a las alteraciones de la neocorteza prefrontal. Los fenómenos que conciernen a la información y a la atención se han relacionado con el tálamo y los circuitos neuronales de la línea media. Es interesante señalar que la mayoría de esas correlaciones se han logrado por medio de evidencia visual obtenida en los estudios con RM.¹⁴⁻²⁰ Estas contribuciones recientes apoyan los hallazgos descritos en los años 50s y 70s de lesiones diencefálicas en los cerebros de esquizofrénicos que no habían sido sometidos a tratamiento con psicofármacos.² Esas lesiones identificadas con el uso de técnicas clásicas de impregnación argéntica consistieron en gliosis astrocítica en los núcleos anterior y dorsomedial talámicos, áreas anterior y posterior hipotalámicas, y en la sustancia gris periacueductal.² Debe hacerse mención que estudios cuantitativos más recientes sobre la gliosis astrocítica presentan datos que hacen dudar de la validez de la proliferación glial como fenómeno secundario en la esquizofrenia. Sin embargo, si se toma en consideración que muchas de las lesiones en la esquizofrenia son indicativas de que se trata de un trastorno del neurodesarrollo y no de tipo neurodegenerativo²² entonces la gliosis tiende a atenuarse y eventualmente desaparecer con el paso del tiempo.²³

Las alteraciones citoarquitectónicas y de la densidad neuronal que puede hallarse disminuida o

umentada, en casi todas las áreas asociativas neocorticales y en las estructuras allocorticales límbicas, principalmente en el hipocampo, son indicativas de que un trastorno de migración neuronal debe ser considerado como factor etiológico en la esquizofrenia. En vista de que también el factor genético es importante en la patogenia de la esquizofrenia, no cabe duda que las tres etapas que ocurren en el programa de la migración neuronal, o aunque sólo sea una, todo el programa podría ser alterado.²⁴ En ese sentido se sabe que gracias a la actividad local de los factores peptídicos de crecimiento, la localización de las diferentes regiones cerebrales se inicia en el eje que corre en sentido antero posterior para dirigir a las neuronas a colocarse en posiciones dorsal o ventral. Este programa de expresión genética se inicia desde los periodos tempranos del desarrollo embrionario y, por ende, puede sufrir daño tanto en la dirección migratoria neuronal como en la laminación cortical apropiada. Tanto el factor de crecimiento glial como la proteína lipídica cerebral son de primordial importancia en la génesis de la red glial radial que permite la migración neuronal normal. Asimismo, la astrotactina, glicoproteína neural, tiene a su cargo formar el sistema de receptores necesario para la migración neuronal a lo largo de las fibras radiales.²⁴ Por medio de la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) la astrotactina ha sido localizada en el ser humano en el cromosoma 1 y en el gene de la banda 1q 25.2.²⁵

La fisiopatología de la esquizofrenia ha sido también relacionada con factores neuroquímicos con la participación de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico.²⁶ La hipótesis dopaminérgica relaciona los síntomas de la esquizofrenia al aumento de actividad de los receptores dopaminérgicos D2. Se sabe que, indirectamente, también la serotonina participa, ya que existe similitud con los efectos que se observan por la acción de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y por los de algunos medicamentos antipsicóticos atípicos, como en el caso de la Clozapina sobre los receptores 5HT2A.²⁷⁻³⁰ Mas recientemente el glutamato ha sido también asociado con la sintomatología de la esquizofrenia,³¹ ya que la fenciclidina, un antagonista de los receptores NMDA induce un síndrome esquizofrenóide.³²

La pérdida de las experiencias placenteras –anhedonia– constituye una característica clínica de la esquizofrenia,³³ ya que los pacientes muestran notable disminución en el procesamiento de los estímulos emocionales, ya sean simples experiencias sensoriales o interacciones sociales complejas. Dado que la interacción social humana depende del procesamiento hedónico de las emociones,³⁴ la disfunción neurofisiológica básica que constituye el substrato

de la anhedonia debe ser responsable del aislamiento social que aparece en la esquizofrenia. En un estudio reciente³³ se hizo la comparación de las reacciones emocionales desencadenadas por olores agradables y olores desagradables en pacientes esquizofrénicos (PEs) y sujetos normales voluntarios (SNs); las imágenes del PET y del flujo sanguíneo cerebral (CBF) mostraron resultado paradójico, los PEs mostraron capacidad normal para experimentar emociones desagradables y, al mismo tiempo, incapacidad para las emociones agradables. No hay que olvidar que el olfato y el sistema límbico comparten varias de las estructuras anatómicas participantes.^{35,36} Los pacientes esquizofrénicos mostraron incapacidad para activar las estructuras límbicas y paralímbicas subcorticales; en cambio, activaron rCBF en una amplia extensión de la corteza frontal. La comparación de PEs con SNs ante olores desagradables mostró que los rCBF estuvieron disminuidos en los PEs en regiones límbicas claves para las respuestas emocionales: n. accumbens derecho, corteza insular izquierda, circunvolución temporal superior izquierda, las circunvoluciones parahipocámpica y lingual, y el vermis cerebeloso. La ínsula es una corteza de integración sensorial multimodal; el n. accumbens se halla inmerso en respuestas adversivas y apetitivas y forma parte de los mecanismos neurales de la esquizofrenia. La circunvolución parahipocámpica participa en los procesos mnemónicos, el izquierdo codifica eventos que deben ser recordados ulteriormente, mientras que el derecho participa en recobrar información de estímulos inesperados durante una valoración novedosa. El vermis cerebeloso se conecta con las estructuras límbicas y participa importantemente en funciones cognoscitivas diferentes de su función motora. El complejo hipocampo-amígdala-accumbens participa en la interpretación de los estímulos afectivos. El hecho de que todas esas estructuras, interconectadas entre sí, directa o indirectamente, que se sabe se hallan involucradas en los mecanismos neurales de la esquizofrenia, constituye evidencia suficiente para confirmar que la esquizofrenia obedece a un problema cerebral global, que afecta corteza cerebral, tanto neocorteza como paleocorteza, estructuras diencefálicas –tálamo e hipotálamo–, cerebelo y tallo cerebral, así como los varios neurotransmisores (dopamina, serotonina y glutamato) que conjuntamente participan en la génesis del pensamiento y conducta normales.

Los patrones de conducta normal, génesis del pensamiento, respuestas afectivas y viscerales, y la motivación para la atención, dependen todos de la conformación y conectividad correctas de circuitos neurales, y lo mismo puede decirse de las funciones cognoscitivas, las llamadas funciones cerebrales superiores. Los circuitos neurales comienzan a for-

marse durante las etapas embrionarias tempranas y continúan así por varios años durante la vida extrauterina, como se sabe ocurre en los mamíferos altricios. Se requiere de la participación de múltiples estructuras para que la información necesaria sea sujeta a un complejo procesamiento en el meollo de nuestro sistema nervioso central, lo cual va dar como resultado conducta (respuesta motriz), pensamiento y lenguaje (función cognoscitiva), emoción (respuesta afectiva), y todas las otras actividades y funciones que nos permiten establecer relación normal con el ambiente y aquellos que nos rodean. Para que todas esas funciones se lleven a cabo es necesario que el cerebro reciba aferencias externas e internas por medio de las vías sensoriales específicas ascendentes y los relevos sinápticos en secuencia anterógrada, que incluyen por etapas las áreas de neocorteza específica (primera etapa); las áreas de neocorteza asociativa unimodal y heteromodal (etapas 2 y 3) que proveen las conexiones y vías para las estructuras del sistema límbico en donde se efectúa el procesamiento de evaluación e identificación (etapa 4). La neocorteza prefrontal, la circunvolución del cíngulo, la amígdala (todas ellas estructuras que forman parte del sistema límbico) y las estructuras diencefálicas proveen el substrato para las respuestas emocionales y viscerales (etapa 5). Se pone entonces en acción un programa motor para expresar la conducta (etapa 6).^{34,35} La formación reticular del tallo cerebral y los núcleos reticulares talámicos participan en mantener el estado de conciencia normal y los mecanismos de atención.³⁷ Conviene señalar que la amígdala como estructura límbica posee abundantes conexiones, aferentes y eferentes, con la neocorteza asociativa unimodal y heteromodal, y con la paleocorteza, estructuras en que se han descrito anomalías en los cerebros de los pacientes esquizofrénicos;³⁸ además, sus conexiones con la vía dopaminérgica mesolímbica cortical, y otros sitios dopaminérgicos como el estriado ventral y el núcleo accumbens. Estas conexiones que le confieren participación importante en la modulación de los procesos sensoriales por los estados afectivos, implican a la amígdala en la etiología de la esquizofrenia.³⁹

Si se trata de establecer bases cerebrales para explicar la esquizofrenia se debe considerar que esas bases yacen en las regiones del cerebro que le otorgan significado a la experiencia, a los sonidos, que los transforma en escenas, en objetos, en personas.^{40,41} La mente del esquizofrénico se halla en la inopia tanto de emoción como de pensamiento, reducida en actividad, vacía de lenguaje y desprovista de imaginación e interés.⁴² Como ya antes se dijo, la mayoría de las estructuras que participan en las funciones cerebrales normales se hallan interconectadas con patrones sinápticos atípicos,

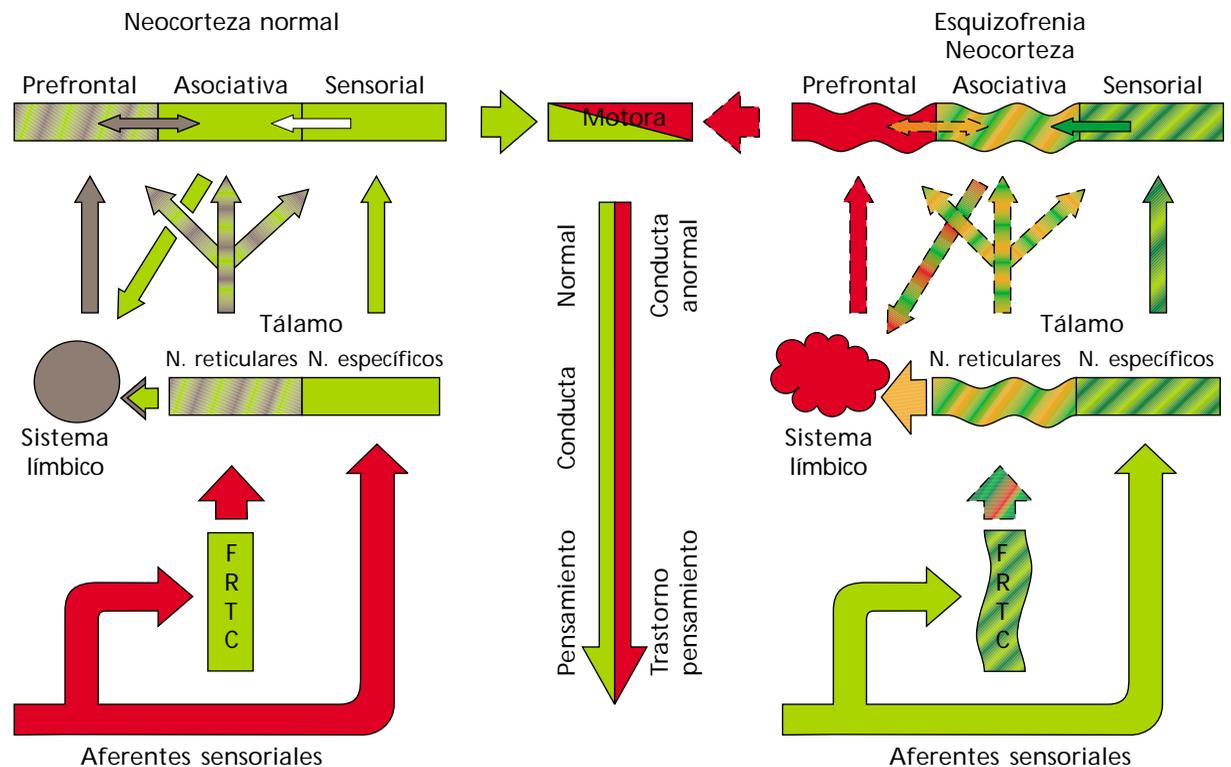


Figura 1. La figura del lado izquierdo indica la secuencia de conexiones anatómicas normales. Los estímulos aferentes (verde) estimulan los núcleos específicos del tálamo (verde) y la formación reticular del tallo cerebral; ésta estimula también los núcleos reticulares del tálamo (rayado verde y café) que a su vez estimulan las neocortezas específica, asociativa y prefrontal, así como al sistema límbico (café). Con el matiz propio de la corteza asociativa estimula a su vez al sistema límbico y a la corteza motora, que genera conducta y pensamiento normales (flecha descendente verde). A la derecha se muestran con líneas ondulantes e interrumpidas las estructuras y circuitos afectados, lo cual genera conducta y pensamiento anormales (flecha descendente roja).

todo ello debido a un trastorno del neurodesarrollo, que principalmente afecta la neocorteza y la arcuocorteza, así como otros núcleos subcorticales. Por lo tanto, el substrato anatómico en la esquizofrenia es de conectividad anormal. Con base en lo que se ha mencionado antes, la figura 1 ilustra en forma esquemática y simplificada las estructuras nerviosas que se hallan involucradas en la conducta, pensamiento y emoción normales (parte izquierda de la figura 1); las estructuras y conexiones afectadas en los casos de esquizofrenia con las consiguientes alteraciones de conducta, pensamiento y emoción (parte derecha de la figura 1).

REFERENCIAS

1. Kraepelin E. *Psychiatrie. Vol 3. Johann Ambrosius Barth. Leipzig: 1913 (citado en ref. 2)*
2. Nieto D, Escobar A. *Major psychoses. In: Minckler J. (ed.). Pathology of the nervous system. New York: Mc Graw Hill; 1972; 3: 2654-65.*
3. Snyder S. *The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on dopamine receptor. Am J Psychiatry 1976; 133: 197-202.*
4. DeLecuona JM, Joseph KS, Iqbal N, Asnis GM. *Dopamine hypothesis of schizophrenia revisited. Psychiatry Ann 1993; 23: 179-85.*
5. Jernigan TL, Zatz LM, Moses JA, Berger PA. *Computed tomography in schizophrenics and normal volunteers. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 765-73.*
6. Reveley MA, Trimble MR. *Application of imaging techniques. Brit Med Bull 1987; 43: 616-33.*
7. Andreasen NC, Arndt S, Swayze II V, et al. *Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. Science 1994; 266: 294-8.*
8. Buchsbaum JS, Ingvar DH, Kessler R, et al. *Cerebral glucography with positron tomography. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 251-9.*
9. 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: 564-71.*
10. 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: 175-80.*

11. Pettergrew JW, Keshavan MS, Kanagasabai P, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 563-8.
12. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Washington: Amer Psychiat Assn; 1994, p. 273.
13. 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: 603-8.
14. Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schiz Bull* 1993; 19: 431-45.
15. Arnold SE, Trojanowski JQ. Recent advances in the finding of neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92: 217-31.
16. Powers RE. The neuropathology of schizophrenia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 679-90.
17. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122: 593-624.
18. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New Engl J Med* 1992; 327: 604-12.
19. Crow TJ. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *TINS* 1997; 20: 339-43.
20. Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study on brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 784-91.
21. Stevens JR. Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 238-43.
22. Arnold SE. Schizophrenia. In: Koliatsos VE, Ratan RR. (eds). *Cell death and diseases of the nervous system*. Chap 27. New Jersey: Humana Press; 1999, p. 527-41.
23. Stevens CD, Altshuler LL, Bogerst B, Falkai P. Quantitative study of gliosis in schizophrenia and Huntington's chorea. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 697-700.
24. Hatten ME. Central nervous system neuronal migration. *Ann Rev Neurosci* 1999; 22: 511-39.
25. 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: 202-5.
26. Escobar A. Esquizofrenia y migración neuronal. Bases estructurales y neuropsicofarmacológicas que apoyan un neurodesarrollo anormal. *Rev Mex Neuroci* 2002; 3: 154-8.
27. Heinze-Martin G, Páez-Agraz F. *Biología de la esquizofrenia: una visión general*. Salud Mental (Méx) 1994; 17: 7-15.
28. Owen F, Simpson MDC. The neurochemistry of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (eds). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science; 1995, p. 358-78.
29. Reynolds GP. Neurotransmitter systems in schizophrenia. *Int Review Neurobiol* 1995; 38: 305-39.
30. Arranz MJ, Muro J, Sham P, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophrenia Res* 1998; 32: 93-9.
31. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* 1995; 52: 998-1007.
32. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Amer J Psychiat* 1991; 148: 1301-8.
33. Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, et al. Neural mechanism of anhedonia in schizophrenia. A PET study of response to unpleasant and pleasant odors. *JAMA* 2001; 286: 427-35.
34. Escobar A, Silva A. Anatomía funcional de las emociones. En: Escobar Briones C, Aguilar Robrero RA (Eds). *Motivación y conducta: sus bases biológicas*. Cap. 17. México: El Manual Moderno; 2002, p. 319-43.
35. Escobar A. Nuevos conceptos sobre la significación morfofuncional del sistema límbico. *Bol Estud Méd Biol (Méx)* 1986; 34: 25-34.
36. Livingston KE, Escobar A. The anatomical bias of the limbic system concept. *Arch Neurol* 1971; 24: 17-21.
37. Delcomyn F. *Foundations of Neurobiology*. Caps. 20, 21. New York: Freeman; 1998, p. 463-507.
38. Ross CA, Pearson GD. Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. *TINS* 1996; 19: 171-6.
39. Aggleton JP. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *TINS* 1993; 16: 328-33.
40. Livingston KE, Escobar A. Tentative limbic system model for certain patterns of psychiatric disorders. In: Laitinen V, Livingston KE. (eds). *Surgical approaches in psychiatry*. Medical and Technical Pub. Lancaster; 1973, Parte VIII, Cap. 33, p. 245- 52.
41. Doane BK, Livingston KE. Clinical psychiatry and the physiodynamics of the limbic system. In: Doane BK, Livingston KE. (eds). *The limbic system. Functional organization and clinical disorders*. NY: Raven Press; 1986, p. 183-93.
42. Heinrichs RW. In: *Search of madness. Schizophrenia and neuroscience*. Chapt. 5. New York; Oxford University Press; 2001, p. 119-49.

