

---

## Neuropsicología y esquizofrenia *Neuropsychology and schizophrenia*

---

M.J. Cuesta, V. Peralta, A. Zarzuela

---

### RESUMEN

Aunque en las primeras descripciones del trastorno esquizofrénico ya se hacía notar el déficit cognitivo ha sido en las últimas décadas cuando más atención ha despertado esta cuestión. Esto ha dado lugar a un importante cuerpo de investigación que ha abundado en la descripción, cuantificación y especificación de los déficits. En este artículo se revisa las líneas de investigación sobre el tema y los principales resultados y se da una visión de las diferentes teorías explicativas que desde la psiquiatría y neuropsicología han intentado dar consistencia al amplio acúmulo de datos. Finalmente se hace referencia al estado de la rehabilitación cognitiva en el trastorno esquizofrénico entendiendo que ésta debe ser el objetivo último de la investigación neuropsicológica.

**Palabras clave:** Esquizofrenia. Neuropsicología. Déficit cognitivo. Rehabilitación.

### ABSTRACT

Although cognitive deficiency was noted in the first descriptions of schizophrenic disorder, it is in recent decades that this question has attracted more attention. This has given rise to an important body of research that has abounded in the description, quantification and specification of deficits. In this article we review the lines of research on the subject and the principal results, and we provide an overview of the different explanatory theories, from psychiatry and neuropsychology, that have attempted to give consistency to the wide accumulation of data. Finally, reference is made to the state of cognitive rehabilitation in schizophrenic disorder, in the understanding that this must be the final aim of neuropsychological research.

**Key words:** Schizophrenia. Neuropsychology. Cognitive deficit. Rehabilitation.

*ANALES Sis San Navarra 2000, 23 (Supl. 1): 51-62.*

---

Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

Este trabajo fue financiado en parte por una Beca FIS de Ministerio de Sanidad (Proyecto 97/0480).

### Correspondencia:

Dr. Manuel J. Cuesta  
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica  
Hospital Virgen del Camino  
Irunlarrea, 4  
31008 Pamplona  
Fax 948 429924  
email: mj.cuesta.zorita@cfnavarra.es

## INTRODUCCIÓN

La anatomía, la fisiología y la funcionalidad del cerebro es uno de los “puntos calientes” en la investigación biomédica actual y ocupa un lugar destacado dentro de publicaciones de reconocido prestigio como *Nature* y *Science*. A su progresivo descubrimiento contribuyen profesionales de diversas áreas de conocimiento que desde diferentes perspectivas teóricas, métodos y técnicas van poco a poco desvelando los secretos que encierra este enigmático órgano.

Dentro de las Neurociencias la Psicología-Psiquiatría es una de las disciplinas que aborda esta línea investigadora. Desde las primeras referencias históricas realizadas a principios del siglo XIX por autores de tanta trascendencia como Morel, Kahlbaum, Hecker, Kraepelin y Bleuler, la enfermedad mental..., la enfermedad mental se ha asociado con un déficit en el funcionamiento cerebral y, aunque no todos concedían la misma importancia a los déficits cognitivos, todos ellos reconocieron su existencia en un determinado grupo de pacientes.

No obstante, hay que señalar que desde la detección temprana del déficit cognitivo en los pacientes esquizofrénicos a principios del siglo XIX, hasta que llega a convertirse en uno de los temas clave en la investigación a finales de los años 70, este aspecto de la esquizofrenia pasa prácticamente desapercibido. Sin lugar a dudas a ello contribuyó el escaso interés que despertó en los autores que sentaron las bases conceptuales del estudio de la Esquizofrenia<sup>1,2</sup>. Así, en el primer capítulo del excelente libro de Kraepelin<sup>1</sup> el autor escribió algunos párrafos acerca de las funciones cognitivas señalando un cierto grado de deterioro. Para él las funciones que estaban relativamente conservadas eran la orientación, memoria y percepción pero sin embargo otras funciones como la eficiencia mental estaban disminuídas. Enfatizó que el déficit en la atención era la alteración neuropsicológica más común entre los pacientes esquizofrénicos. Sin embargo, a pesar de considerar el deterioro cognitivo como un síntoma básico en la enfermedad dio más relevancia a los

trastornos de la voluntad y de la emoción a la hora de definir los estadios y la evolución de la enfermedad dejando al margen los cognitivos.

E. Bleuler, por otra parte, relegó las alteraciones cognitivas de la enfermedad a un segundo plano considerándolas secundarias a la sintomatología y en su monografía llegó a escribir que “todas las funciones intelectuales continúan funcionando por completo”<sup>3</sup>. En contra de esto reconoció que al menos 1/3 de los pacientes hospitalizados presentaban un estado demencial.

K. Schneider<sup>4</sup>, otra de las figuras relevantes e influyentes en la Psiquiatría moderna, no consideró que los déficits cognitivos estuvieran primariamente afectados en la esquizofrenia. Para él los Síntomas de Primer Rango incluían los trastornos sensoroperceptivos y de pensamiento pero sólo desde una perspectiva fenomenológica sin considerar su sustrato disfuncional.

Hoy en día no deja de sorprender cómo a pesar del creciente interés que ha despertado en los últimos años el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia y la repetida constatación empírica del déficit en estos pacientes no esté incluido como criterio diagnóstico en las clasificaciones al uso.

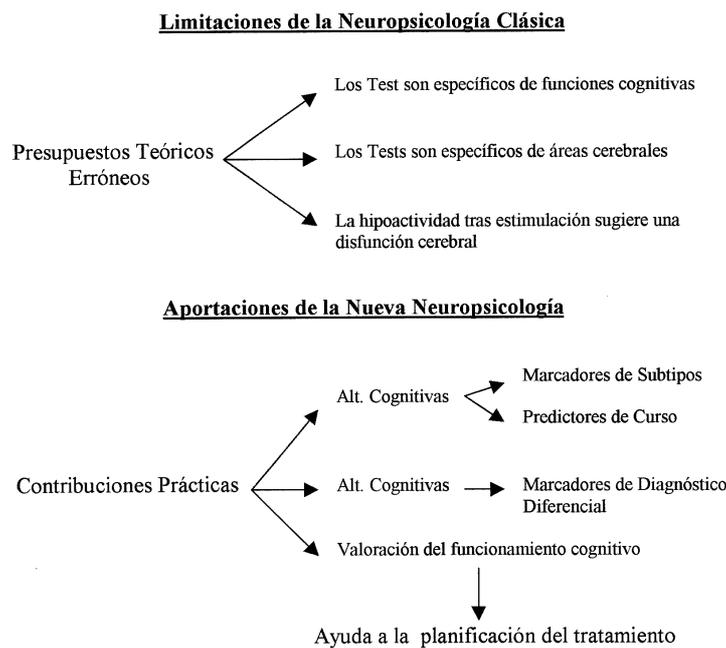
## EL DÉFICIT COGNITIVO EN LA ESQUIZOFRENIA

Desde que se detectó el déficit cognitivo de los trastornos psiquiátricos y se lanzó la hipótesis de una implicación neurológica funcional-estructural en trastornos como la esquizofrenia, la neuropsicología y la evaluación neuropsicológica han dejado de ser patrimonio exclusivo de la evaluación neurológica de los pacientes con daño cerebral y han entrado a formar parte de la ya compleja valoración de los pacientes con trastornos psiquiátricos.

En este nuevo campo de aplicación de la evaluación neuropsicológica autores como Keefe<sup>5</sup> hacen notar que en este tipo de evaluación no debe plantearse como objetivo la identificación de las áreas cerebrales alteradas mediante la aplicación de tests, ya que ello supondría el aceptar pre-

supuestos teóricos erróneos, sino que debería dirigir sus esfuerzos a clarificar aspectos más prácticos que fueran de mayor utilidad en psiquiatría: Marcadores

de subtipos, Predictores del curso, Marcadores de diagnóstico diferencial, Indicadores que ayuden a la planificación de tratamiento (Fig. 1).



**Figura 1.** Limitaciones y aportaciones de la Neuropsicología en los trastornos mentales según Keefe<sup>5</sup>.

Aunque no siempre con este carácter práctico la evaluación neuropsicológica en el ámbito de la investigación de los trastornos esquizofrénicos ha experimentado tal expansión en los últimos años que prácticamente resulta imposible abarcarlos en su totalidad. Por ello y con una finalidad puramente didáctica podemos acercarnos a esta amplia productividad científica estableciendo cuatro etapas que de alguna manera agrupen y den sentido a este vasto campo de datos.

En la primera de ellas (años 70) la atención se dirigió fundamentalmente a detectar y definir los déficits neuropsicológicos por la comparación del rendimiento de pacientes esquizofrénicos con sujetos controles sanos, pacientes afectados de daño

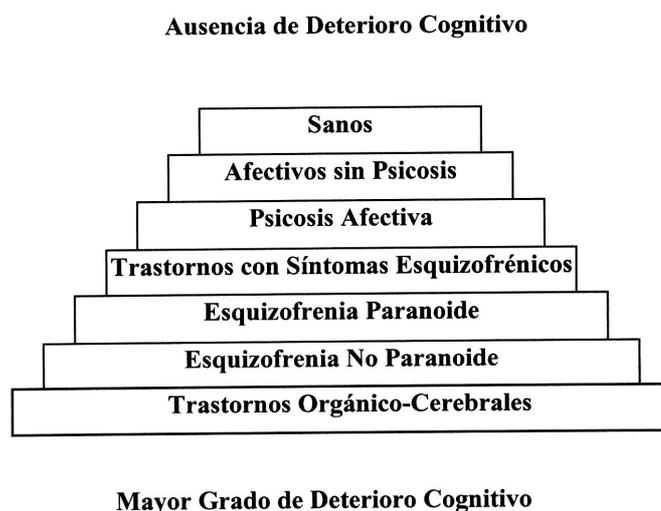
cerebral y otros trastornos psiquiátricos mediante la aplicación de baterías estandarizadas clásicas como la Batería Luria Nebraska, la Batería Halstead-Reitan y la Escala de Inteligencia de Wechsler<sup>6,9</sup>. Los resultados más sobresalientes de esta etapa fueron que los pacientes esquizofrénicos no rindieron en ningún estudio mejor que los controles sanos; que los pacientes con episodios esquizofrénicos agudos mostraban mejores rendimientos que los pacientes esquizofrénicos crónicos; y que no había marcadas diferencias entre los pacientes esquizofrénicos crónicos y los pacientes con trastornos psicoorgánicos, tal y como reflejaron Heaton y col<sup>7</sup> en una revisión de 94 estudios sobre este tema. Sin embargo, algunos

autores encontraron que estas baterías neuropsicológicas tenían un buen poder de discriminación entre los pacientes psicoorgánicos y esquizofrénicos, siempre y cuando se utilizaran criterios más precisos para definir el daño cerebral y se incluyeran en la evaluación tanto criterios neurológicos como psicopatológicos<sup>6,8</sup>. También se pudo comprobar que las alteraciones cognitivas en el WAIS y en la Batería de Halstead-Reitan de las formas paranoides de corta duración y sin alteraciones neurológicas añadidas eran inferiores a las de los pacientes esquizofrénicos no paranoides con una evolución larga y con alteraciones neurológicas<sup>9</sup> (Fig. 2).

Durante los años 80 la investigación tomó un nuevo enfoque caracterizado por la utilización de baterías más flexibles de evaluación en las que se incluían un gran número de pruebas destinadas a valorar las diferentes funciones cognitivas. Los datos aportaron evidencia sobre la alteración bilateral de las funciones frontotemporales y la conservación de las funciones parietales<sup>10,11</sup>.

A partir de aquí la línea de los trabajos se dirigió tanto a profundizar en los déficits detectados en los estudios previos<sup>12,13</sup> como a investigar la especificidad de las alteraciones cognitivas<sup>14,21</sup>. Los grupos investigadores encontraron que las alteraciones en atención, memoria, funciones ejecutivas y aprendizaje eran las más importantes y que estaban presentes no sólo en la esquizofrenia sino también en otros trastornos del espectro de la psicosis.

Ya en la década de los 90, y una vez admitida la presencia de déficits cognitivos, la gran producción investigadora ha intentado precisar más sobre el tipo de déficits y su relación con variables de la enfermedad y del tratamiento, llegándose a establecer una gradación en la afectación de las funciones cognitivas (Tabla 1) y a plantearse interrogantes, aún no resueltos, sobre su relación con el sexo de los pacientes, antecedentes familiares, la edad de inicio del trastorno, la duración del episodio psicótico, el curso de las alteraciones cognitivas y la sintomatología esquizofrénica<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Representación gráfica de la afectación cognitiva en los trastornos psiquiátricos.

**Tabla 1.** Afectación diferencial de las funciones cognitivas en los trastornos esquizofrénicos según Harvey y cols.<sup>23</sup>

INTENSIDAD DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA		
Ligero	Moderado	Grave
Habilidades perceptivas	Distraibilidad	Aprendizaje de series
Memoria de reconocimiento demorada	Recuerdo demorado	Funciones ejecutivas
Confrontación-denominación	Habilidades visomotoras	Vigilancia
	Memoria inmediata	Velocidad motora
	Memoria de trabajo	Fluencia verbal

Ligero = 0, 5-1DS por debajo de la media de los sujetos sanos; Moderado = 1-2 DS por debajo de la media de los sujetos sanos; Grave = 1-2 DS por debajo de la media de los sujetos sanos.

### TEORÍAS EXPLICATIVAS DEL DÉFICIT COGNITIVO EN LA ESQUIZOFRENIA

Paralelo al acúmulo de datos que sobre alteraciones cognitivas en la esquizofrenia ha generado la investigación han aparecido modelos teóricos que han tratado de dar una cierta consistencia a la gran variedad de conclusiones que se desprenden de los diferentes estudios y que en ocasiones son contradictorias.

Se pueden distinguir dos grandes grupos de modelos explicativos: Modelos de Enfermedad que han dado una explicación al trastorno esquizofrénico y han integrado de alguna manera los déficits cognitivos en él y Modelos de la Función Cognitiva que se han centrado en explicar el funcionamiento cerebral y sus alteraciones fundamentalmente desde el campo de la neuropsicología.

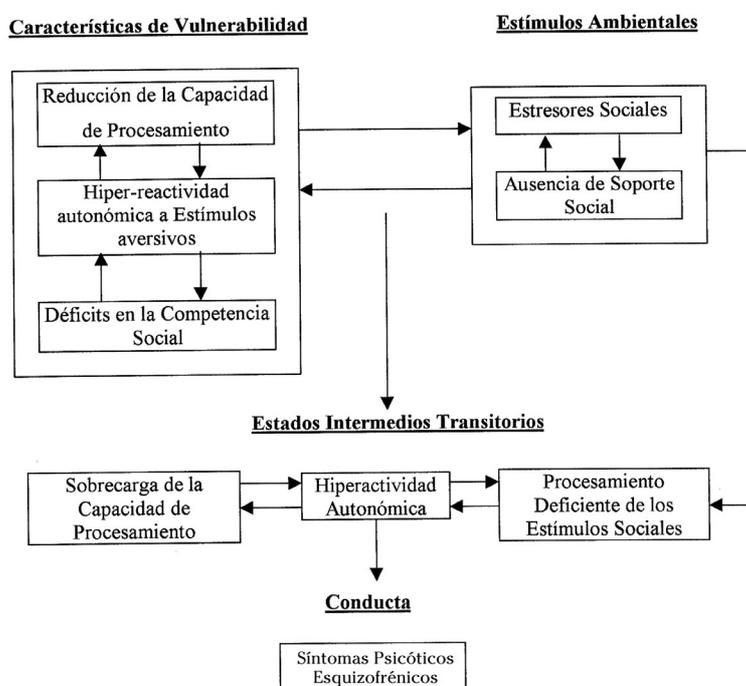
Entre los Modelos de Enfermedad se han desarrollado modelos específicos que hacen referencia a un aspecto concreto del propio trastorno y de los déficits cognitivos. Este ha sido el caso de los "Modelos del Curso" y que se han apoyado directamente sobre la observación y la investigación. El más antiguo sin duda es el que postula la existencia de una Encefalopatía Progresiva y que cuenta con el apoyo de las descripciones de Kraepelin quien con su término de "Dementia Praecox" ya sugirió la presencia de un deterioro progresivo similar a la demencia y que poste-

riormente ha continuado cosechando evidencia empírica<sup>23,24</sup>.

De aparición posterior es el Modelo de la Encefalopatía Estática que, por el contrario, afirma que las alteraciones cognitivas están presentes al inicio o incluso antes del primer brote esquizofrénico y que se mantiene sin variaciones a lo largo de la vida del paciente a excepción de aquéllas debidas a la edad<sup>25-28</sup>.

Otros son modelos más generales como el "Modelo de Vulnerabilidad-Estrés"<sup>29</sup>. Este modelo plantea que ciertos individuos son vulnerables o están predispuestos a la aparición de una esquizofrenia y que diversos factores ambientales estresantes influyen en la activación de esta predisposición, favoreciendo así la aparición del trastorno. Ninguno de los dos factores por separado son suficientes para desencadenar el primer episodio o una recaída.

Este modelo postula la existencia de factores tanto de vulnerabilidad personal y estresores ambientales y también factores protectores personales (Capacidad de Enfrentamiento y Autoeficacia, Tratamiento Neuroléptico) y ambientales (Intervención Psicosocial de Apoyo, Resolución de los problemas familiares) aunque no aporta información clara sobre el peso específico de cada uno de los factores que se proponen en el desarrollo del trastorno y el origen de los mismos (Fig. 3).



**Figura 3.** Modelo de Vulnerabilidad-Stress de Nuechterlein y Dawson<sup>58</sup>.

Este modelo ha explicado los déficits cognitivos desde el “Paradigma del Procesamiento de la Información” que mantiene que los fallos cognitivos son producto de un fallo en uno o en varios de los pasos de la secuencia necesaria para cumplir con éxito el proceso. El desarrollo de los ordenadores ha jugado un papel esencial en el desarrollo de este paradigma. Al igual que el ordenador el cerebro se concibe como un sistema capaz de aceptar la entrada de símbolos, almacenarlos, manipularlos, compararlos con otros... para finalmente dar una respuesta. Utilizando los ordenadores y basándose en un procesamiento en serie se ha podido reproducir cada una de las acciones implicadas en el procesamiento de la información y comprobar que un déficit puede estar determinado por errores en cualquier punto del proceso.

El tercer gran modelo sobre la enfermedad es el “Modelo del Neurodesarrollo” defendido por autores como Murray y

col<sup>30 33</sup> y Weinberger<sup>34</sup> y que mantiene que la esquizofrenia tiene su origen en una alteración en el desarrollo neurológico presente ya en los primeros meses de gestación y provocado por la acción en el sistema nervioso central de factores genético-hereditarios y/o factores congénitos. Las funciones cognitivas lógicamente también se ven afectadas por esta alteración en el desarrollo cerebral y cada vez se hará más evidente.

El segundo gran grupo son los Modelos de la Función Cognitiva que hace una referencia directa al funcionamiento cerebral. El modelo más clásico es el “Modelo Psico-orgánico” que parte del localizacionismo de Broca<sup>35</sup>, Wernicke<sup>36</sup> y Broadmann<sup>37</sup> y que ha entendido las alteraciones cognitivas como manifestaciones funcionales de daño estructural de una área cerebral. Esta línea ha ocupado la máxima atención durante el siglo XIX y parte del XX y ha dado lugar a multitud de estudios sobre el fun-

cionamiento de cerebros sanos y cerebros dañados y al desarrollo de pruebas psicométricas para evaluar las funciones y sus déficits. Bajo este modelo cada déficit cognitivo es consecuencia del daño estructural de un área determinada. Pero la evidencia hacía insostenible este modelo ya que no era infrecuente encontrar funciones alteradas que no se correspondían con el daño estructural y viceversa. Ya en el siglo XX han surgido complejos modelos más dinámicos y orientados a las funciones: "Modelo del Procesamiento Distribuido en Paralelo" y los "Modelos de Redes Neuronales". Estos complicados modelos tienen sus precursores en modelos más funcionales como el Modelo de Niveles Funcionales de Luria<sup>38</sup> o el Modelo de Módulos de Gazzaniga<sup>39</sup> y su referencia empírica en el desarrollo de los computadores.

Ambos modelos tienen una fuerte base materialista pero difieren en su concepción del funcionamiento cerebral. El Modelo del Procesamiento Distribuido en Paralelo<sup>40</sup> concibe al cerebro como una entidad física que actúa de acuerdo con las leyes de la bioquímica y que opera de forma paralela de manera que el balance final de las sinapsis excitatorias e inhibitorias es lo que determinará el flujo de la respuesta neuronal. Los déficits cognitivos se producirían por una alteración en el balance final de las sinapsis.

Por otro lado el Modelo de las Redes Neuronales<sup>41,42</sup> asume como principio fundamental que el cerebro es un computador y los procesos simbólicos son el resultado de una gran actividad de unidades neuronales de procesamiento que están altamente intercorrelacionadas y que funcionan en base a algoritmos matemáticos. Lo interesante de este modelo es que propone que, dada la relación neuronal y su constitución en redes, un proceso podría ser llevado a cabo incluso cuando parte del sistema o de la red encargada de ese proceso esté dañada precisamente por la existencia de redes complejas que permiten que la misma función pueda realizarse por diferentes vías siempre y cuando las partes básicas del sistema estén intactas.

Los autores han propuesto diversos circuitos neuronales que permiten la ejecución de diferentes funciones. Cummings<sup>41</sup> se ha centrado en el estudio de los circuitos que relacionan estructuras frontales y subcorticales y en la repercusión conductual que tienen sus alteraciones. Así ha propuesto que los diferentes síndromes frontales como el síndrome prefrontal dorsolateral (déficits ejecutivos), el síndrome orbitofrontal (alteraciones en la personalidad) y el síndrome cingulado anterior (inhibición) se deben a alteraciones en diferentes circuitos neuronales (Fig. 4).

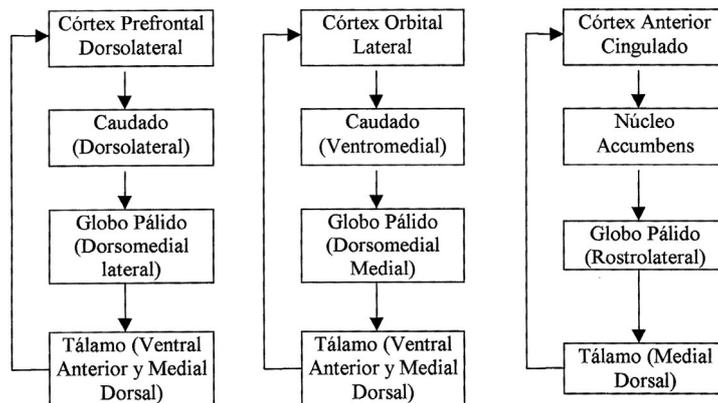
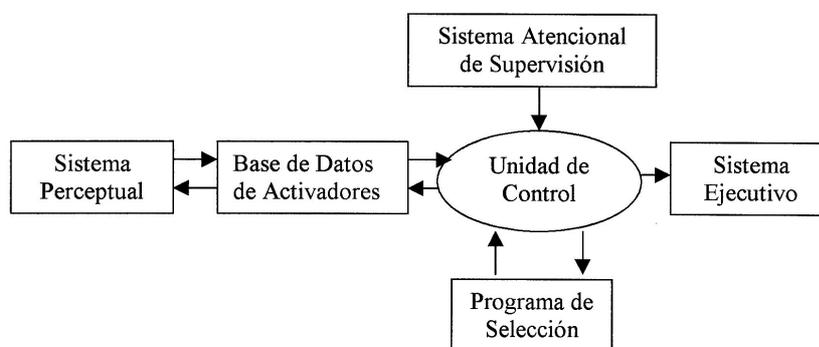


Figura 4. Circuitos neuronales de Cummings<sup>41</sup>.

Finalmente no hay que olvidar los modelos que hacen una referencia más precisa a las funciones ejecutivas y al trastorno esquizofrénico. Norman y Shallice<sup>45</sup> y Shallice<sup>46</sup> han aportado un complejo modelo específico para la comprensión de las funciones ejecutivas. Para ello partieron de la posición comúnmente aceptada en psicología que mantiene que la presencia de programas rutinarios o esquemas automáticos de funcionamiento altamente especializados produce un determinado “output” en respuesta a “inputs” especifi-

cos. Estos programas se disparan o activan por diferentes vías relacionadas con la percepción y los “outputs” de otros programas. Lo novedoso de la aportación de Norman y Shallice<sup>43</sup> es que la selección de los programas de acción se realiza a través de dos procesos cualitativamente distintos: “contention scheduling” que actúa en la selección de programas rutinarios y no rutinarios y el “supervisory attentional system” que participa sólo en la selección de programas no rutinarios (Fig. 5).



**Figura 5.** Modelo de Norman y Shallice<sup>43</sup>.

A través de este modelo se puede explicar una evidencia ampliamente observada y que consiste en que muchos pacientes demuestran un rendimiento diferencial a las pruebas ejecutivas. Según el modelo, lo que indicaría es que la alteración se localiza en el sistema atencional de supervisión, un sistema de control más especializado e implicado en las tareas más novedosas y complejas.

Más concretamente en relación al Trastorno Esquizofrénico, Frith<sup>44</sup> ha planteado un modelo por el que asocia la sintomatología con déficits neuropsicológicos. En su modelo ha señalado la existencia de dos rutas de acción, una para las acciones voluntarias (Objetivos-Planes, Intención voluntaria, Acción, Respuesta) y otra para las acciones automáticas (Percepción, Estímulo-Intención, Acción, Respuesta) (Fig. 6) y una vía cerebral para la automonitorización (Fig. 7).

Lo importante del modelo es la afirmación de que los síntomas negativos se relacionan con una alteración en la producción de acciones voluntarias y los síntomas positivos con un déficit en la automonitorización, lo que estaría en consonancia con hallazgos sobre déficits cognitivos encontrados en trabajos como el de Brébion y col<sup>45</sup>.

### REHABILITACIÓN DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS

La elevada prevalencia de deficiencias cognitivas en la esquizofrenia (50-80%) y su gran contribución al desajuste social y laboral de estos pacientes hace necesaria una reflexión sobre el tema de su rehabilitación<sup>46</sup>. Hay que subrayar aquí que en muchos trastornos psicoorgánicos donde las lesiones estructurales son más groseras que en los trastornos esquizofrénicos se emplean habitualmente

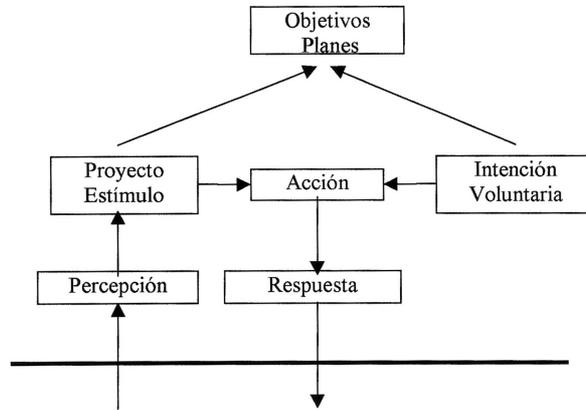


Figura 6. Rutas para las Acciones Voluntarias y para las Acciones Automáticas de Frith<sup>44</sup>.

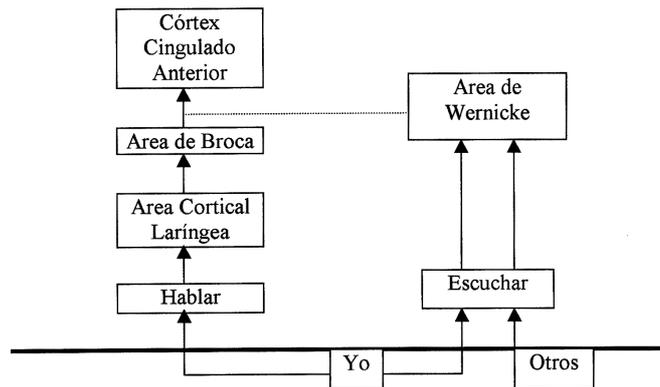


Figura 7. Vía cerebral de la Automonitorización de Frith<sup>44</sup>.

procedimientos de remediación y de rehabilitación cognitivos.

Una de las razones del escaso desarrollo de la investigación sobre la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia se ha debido por una parte a la creencia ampliamente admitida de que la medicación antipsicótica podría ofrecer un adecuado tratamiento y por otra, a la multitud de críticas y dudas que han surgido de la propia rehabilitación y de los errores metodológicos de las investigaciones realizadas<sup>47</sup>. Entre estas dudas se encuentran cuestiones tan básicas como si los déficits

cognitivos pueden ser atenuados o recuperados, si la mejoría en las funciones deficitarias se puede corresponder con una generalización a la conducta manifiesta<sup>48,49</sup>, si las pruebas neuropsicológicas predicen realmente funcionamiento en la vida cotidiana, si las intervenciones deben ser programas específicamente dirigidos a las funciones cognitivas afectadas o por el contrario programas más generales<sup>50</sup> y si el balance coste-beneficio es favorable<sup>51</sup>.

Otra razón de la escasa atención que ha recibido este tema ha sido la existencia de una opinión pesimista bastante general-

izada sobre los logros de los programas de rehabilitación en la esquizofrenia. Este pesimismo tiene su origen en los postulados de algunos autores que defienden que los déficits en el procesamiento de la información son un fenómeno nuclear e irremediable<sup>52,53</sup> más que en resultados empíricos y contrastados<sup>54</sup>.

A pesar de estas dudas teóricas y metodológicas, a lo largo de la historia se han utilizado con cierto éxito programas de entrenamiento en funciones específicas similares a los aplicados en pacientes con trastorno orgánico-cerebral (traumatismos, vascular, tumores...), programas conductuales dirigidos a reforzar funciones concretas y, más recientemente, programas integrados de tratamiento en los que se abordan tanto funciones cognitivas como el funcionamiento social.

En la actualidad la investigación sobre rehabilitación se dirige sobre todo a detectar la repercusión de déficits específicos en la vida cotidiana para elaborar programas<sup>55, 56</sup> y a detectar los déficits cognitivos predictores del éxito o fracaso de un programa para optimizar la relación coste/beneficio<sup>57</sup>.

No debe perderse de vista que el objetivo último de la neuropsicología y la evaluación neuropsicológica es la puesta en práctica de programas de rehabilitación que, en la medida de lo posible, traten de paliar tanto los déficits cognitivos como sus consecuencias personales, sociales y laborales. El intenso esfuerzo investigador que en los últimos años se está realizando nos va acercando poco a poco a este objetivo final que, sin duda, tendrá como consecuencia inmediata un tratamiento más completo de los enfermos esquizofrénicos y, por tanto, una mejora en su calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KRAEPELIN E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Translated by R.M. Barklay. Livingstone, Edinburgh 1919.
2. BLEULER E. *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke. Leipzig 1911.
3. BLEULER M. *The Schizophrenic Disorders*. Yale University Press, New Haven and London 1978.
4. SCHNEIDER K. *Clinical Psychopathology* (M.W. Hamilton, Trans.) Grune and Stratton, New York 1959.
5. KEEFE RSE. The contribution of Neuropsychology to Psychiatry. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1-15.
6. MALEC J. Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: a review. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 507-516.
7. HEATON RK, BAADE LE, JOHNSON KL. Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychol Bull* 1978; 85 : 141-162.
8. GOLDEN CJ. Validity of the Halstead-Reitan Neuropsychological Battery in a mixed psychiatric and brain-injured population. *J Consult Clin Psychol* 1978; 45: 1043-1051.
9. GOLDSTEIN G, HALPERIN KM. Neuropsychological differences among subtypes of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86: 34-40.
10. KOLB B, WHISHAW IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right forntal, temporal or parietal function in neurological patients. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 435-443.
11. TAYLOR MA, ABRAMS R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 196-201.
12. GOLDBERG TW, WEINBERGER DR, BERMAN KF, PLISKIN NH, PODE MH. Futher evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia?. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 1008-1014.
13. SAYKIN AJ, GUR RC, GUR RE, MOZLEY PD, MOZLEY LH, RESNICK SM et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 618-624.
14. TAYLOR MA, REDFIELD J, ABRAMS R. Neuropsychological dysfunction in schizophrenia and affective disease. *Biol Psychiatry* 1981; 16: 467-478.
15. TAYLOR MA, ABRAMS R. Cognitive impairment in schizophrenia and affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 895-899.
16. ROBERTSON G, TAYLOR PJ. Some cognitive correlates of schizophrenic illnesses. *Psychol Med* 1985; 15: 81-98.
17. SILVERSTEIN ML, McDONALD C, MELTZER HY. Differential patterns of neuropsychological

- deficit in psychiatric disorders. *J Clin Psychol* 1988; 44: 412-415.
18. HOFF AL, SHUKLA S, ARONSON T, COOK B, OLLO C, BARUCH S et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 1990; 3: 253-260.
  19. BORNSTEIN RA, NASRALLAH HA, OLSON SC, COFFMAN JA, TORELLO M, SCHWARZKOPF SB. Neuropsychological deficit in schizophrenic subtype: paranoid, nonparanoid and schizoaffective subgroups. *Psychiatr Res* 1990; 31: 15-24.
  20. DAVID AS, CUTTING JC. Affect, affective disorder and schizophrenia. A neuropsychological investigation of right hemisphere function. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 491-495.
  21. GOLDBE G TE, GOLD JM, GREENBERG R, GRIFFIN S, SCHULZ C, PICKAR D et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1355-1362.
  22. CUESTA MJ, PERALTA V, ZARZUELA A. Alteraciones cognitivas: una realidad en el trastorno esquizofrénico. *An Psiquiatr* 1998; 14: 11-25.
  23. BILDER RM, LIPSCHUTZ-BROCH L, REITER G et al. Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull* 1992; 18: 437-448.
  24. DAVIDSON M, HARVEY PD, POWCHIK P, PARRELLA M, WHITE L, KNOBLER HY et al. Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 197-207.
  25. HARVEY P. Cognitive function in patients with schizophrenia. Report from a roundtable meeting. *Janssen-Cilag. Organon*, 1997.
  26. HEATON R, PAULSEN JS, McADAMS LA et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 469-476.
  27. RUND BR, LANDRO NI, ORBECK AL. Stability in cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1997; 69: 131-141.
  28. RUSSELL AJ, MUNRO JC, JONES PB, HEMSLEY DR, PHIL M, MURRAY RM. Schizophrenia and the Myth of Intellectual decline. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 635-639.
  29. ZUBIN J, SPRING B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Abnorm Psychol* 1977; 86: 103-126.
  30. MURRAY RM, LEWIS S, REVELEY AM. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1985; 1: 1023-1026.
  31. MURRAY RM, LEWIS SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *Br J Psychiatry* 1987; 295: 681-682.
  32. MURRAY RM. Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 6-12.
  33. MURRAY RM, CERVILLA JA. Esquizofrenia por neurodesarrollo anormal: voces del pasado. *Archiv Neurobiol* 1996; 59: 225-235.
  34. WEINBERGER DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
  35. BROCA P. Localizations des fonctions cerebrales-siege du langage articulé. *Bulletins de la Société Anatomique de Paris* 1863; 36: 330-357.
  36. WERNICKE C. Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. M. Cohn and Weigart. Breslau 1874.
  37. BROADMANN K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihrer Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaves, Leipzig, Barth 1909.
  38. LURIA AR. Higher cortical function in man. Nueva York, Basis Books 1962.
  39. GAZZANIGA MS. Organization of the human brain. *Science* 1989; 245: 947-952.
  40. ALEXANDER GE, DE LONG MR, STRICK PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
  41. CUMMINGS JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
  42. MEGA MS, CUMMINGS JL. Frontal subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 358-370.
  43. NORMAN DA, SHALLICE T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for Human Information Processing Technical Report n° 99; 1980.
  44. FRITH C. Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet* 1995; 346: 615-620.
  45. BRÉBION G, SMITH MJ, AMADOR X, MALASPINA D, GORMAN JM. Clinical correlates of memory in schizophrenia: differential links between depression, positive and negative symptoms, and two types of memory impairment. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1538-1542.

46. JAEGER J, BERNIS S, TIGNER A, DOUGLAS E. Remediation of neuropsychological deficits in psychiatric populations: rationale and methodological considerations. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 367-390.
47. SPAULDING WD. Design prerequisites for research on cognitive therapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 39-42.
48. LIBERMAN RP, GREEN MF. Whether cognitive-behavioral therapy for schizophrenia?. *Schizophr Bull* 1992; 18: 27-35.
49. BELLACK AS. Cognitive Rehabilitation for schizophrenia: Is it possible? Is it necessary? *Schizophr Bull* 1992; 18: 43-50.
50. BRENNER HD, HODEL B, RODER V, CORRIGAN P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 21-26.
51. BRAFF DL. Reply to cognitive therapy and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 37-38.
52. LANG P, BUSS A. Psychological deficit in schizophrenia: affect, reinforcement and concept attainment. *J Abnorm Psychol* 1965; 70: 77-106.
53. Burrows GD, Norman TR. Rubinstein Handbook of studies on schizophrenia. Amsterdam. Elsevier 1986.
54. SPRING BJ, RAVDIN L. Cognitive remediation in schizophrenia: should we attempt it?. *Schizophr Bull* 1992; 18: 15-20.
55. PENN DL, SPAULDING W, REED D, SULLIVAN M. The relationship of social cognition to ward behavior in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 20: 327-335.
56. VELLIGAN DI, MAHURIN RK, DIAMOND PL, HAZLETON BC, ECKERT SL, MILLER AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 25: 21-31.
57. McKEE M, HULL JW, SMITH TE. Cognitive and symptom correlates of participation in social skills training groups. *Schizophr Res* 1997; 23: 223-229.
58. NUCHECHTERLEIN KH, DAWSON ME. A Heuristic Vulnerability/Stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984.