

La hipótesis de la saliencia aberrante: unificando la neurobiología y la fenomenología de la esquizofrenia

The aberrant salience hypothesis: Unifying the neurobiology and phenomenology of schizophrenia

Pablo López-Silva*¹
Maximiliano Abarca*²

Introducción: La popularización del reduccionismo neurobiológico en psicopatología conlleva la idea de que la esquizofrenia puede entenderse simplemente como el producto de alteraciones en el funcionamiento cerebral. Por otro lado, y criticando esta tradición, el enfoque fenomenológico propone que la esquizofrenia debería entenderse como un trastorno del yo. Si bien ambas tradiciones son relevantes en la actualidad, creemos que una comprensión completa del fenómeno psicótico envuelve una integración de ambas. Objetivo: Este artículo plantea que la hipótesis de la saliencia aberrante es un buen candidato para unificar la tradición fenomenológica y la neuropsiquiátrica en el estudio de la esquizofrenia. Procedimiento: Luego de examinar la hipótesis en cuestión en profundidad, exploramos la forma en que podría explicar algunos de los síntomas positivos de la esquizofrenia de forma consistente con sus descripciones fenomenológicas. Conclusiones: Finalmente, se ofrecen algunas consideraciones generales respecto de las consecuencias de nuestro análisis para el campo de la psicopatología.

Palabras claves: Esquizofrenia, saliencia aberrante, Delirios, síntomas positivos

*¹ Universidad de Valparaíso (Valparaíso, Chile); Instituto de Sistemas Complejos de Valparaíso (Valparaíso, Chile); Instituto Milenio para el Estudio de la Depresión y Personalidad – MIDAP (Valparaíso, Chile).

*² Universidad de Valparaíso (Valparaíso, Chile).

Dos tradiciones en el entendimiento de la esquizofrenia

2 El auge del reduccionismo fiscalista y la tradición neurocognitiva en psicopatología parece haber instaurado la idea de que la esquizofrenia puede ser *entendida* simplemente como el producto de una serie de disfunciones a nivel cerebral (Kendler, 2001; Insel & Cuthbert, 2015; Cramer & Kalis, 2019, cf. Gault et al., 2022). Sea lo que sea que está alterado en este caso, la idea principal es que puede ser localizado en el funcionamiento del cerebro. Ahora, si bien este — denominado — *modelo del déficit* ha permitido un gran avance en la clarificación de las bases neurofisiológicas del trastorno (con todas las ventajas que ello implica), el modelo no ha estado exento de críticas (McKay, Langdon & Coltheart, 2009; Gómez-Carrillo et al., 2022; Maisel & Ruby, 2022). Uno de sus problemas fundamentales tiene que ver con el hecho de que la actual evidencia experimental en el área no parece estar orientada a la explicación de un fenómeno claro, sino que solo a síntomas por separado que dependen en gran medida del examinador a la hora de ser agrupados para diagnosticar un síndrome en el contexto clínico (ver Murray & Quattrone, 2022). Como consecuencia de esto, muchos de los datos experimentales actuales navegan a la deriva al no poseer un *explanandum* que permita su unificación y que controle las condiciones de adecuación de las explicaciones que hacen uso de tales datos. Problemáticamente, sin una concepción psicopatológica de lo que sea que es la esquizofrenia, difícilmente la acumulación de datos contribuirá a un mayor entendimiento del fenómeno ya que de la misma forma en que los conceptos en psiquiatría sin datos experimentales quedan cojos, los datos sin conceptos son ciegos (Pérez-Álvarez, García-Montes & Sass, 2010; Stein et al., 2022).

En este contexto, y criticando el reduccionismo a la base de la tradición neurocognitiva dura, la tradición fenomenológica ha sugerido que el hecho fundamental que subyace a los síntomas que sirven para diagnosticar la esquizofrenia refiere a una alteración en la experiencia del sí-mismo y del mundo (Gruhle, 1915; Mayer-Gross, 1932; Jaspers, 1963; Sass y Parnas, 2003; Stanghellini, 2010; Stanghellini et al., 2019; Summa, 2022; Reynolds, 2022). Para el enfoque fenomenológico,

uno de los problemas del reduccionismo neurocognitivo implica la disolución del sujeto; la invisibilización de la persona que *sufre* los síntomas descritos en los cientos de páginas de los manuales de diagnóstico. Esto, sin duda es paradójico al darnos cuenta de que la puerta de entrada para la investigación del fenómeno psicopatológico, exactamente, son los reportes de los pacientes (López-Silva, 2023; Ritunnano et al., 2022). Luego, para el enfoque fenomenológico, la esquizofrenia es, ante todo, una alteración del yo, un trastorno de la persona (Sass, 1992; Nelson, Sass & Skodlar, 2009; Stanghellini et al., 2019; Burgin et al., 2022). Por lo tanto, si la esquizofrenia implica una crisis del sentido del sí mismo, su mejora supondría la recuperación de este sentido (Sass, 1994; Ritunnano et al., 2022). Con todo esto, la tradición fenomenológica propondría un *explanandum* que podría unificar la plétora de datos experimentales nacidos en el seno del enfoque neuropsiquiátrico. Al entender el fenómeno de la esquizofrenia como una alteración en la experiencia del yo, la descripción de la experiencia del paciente desde el punto de vista de la primera persona podría actuar como la condición de adecuación para cualquier teoría de la esquizofrenia, unificando así, su dimensión fenoménica-subjetiva con la orgánica-neurobiológica.

Ahora bien, la integración entre las tradiciones recién señaladas constituye un proyecto abierto en la actualidad. En este artículo planteamos que la *hipótesis de la saliencia aberrante* (Kapur, 2003; Mishara & Fusar-Poli, 2013; Palaniyappan, 2022; Otte et al., 2023 entre otros) — una de las hipótesis más populares en la actualidad dentro del proyecto de investigación que intenta explicar las bases neurobiológicas de los síntomas positivos de esquizofrenia — podría considerarse como un buen candidato para unificar la comprensión neurobiológica y fenomenológica de la esquizofrenia. Luego de examinar esta hipótesis en profundidad, exploramos la forma en la que podría explicar algunos de los síntomas positivos más fundamentales del fenómeno.¹ Finalmente, concluimos con algunas consideraciones respecto de las consecuencias de nuestro análisis para el campo de la psicopatología.

¹ La literatura revisada en este trabajo se obtuvo mediante la realización de una búsqueda bilingüe (español e inglés) computarizada en las principales bases de datos académicas del mundo (Clavirate, Pubmed, Scielo, Elsevier, SCOPUS, APA, entre otras). Los términos utilizados para guiar la búsqueda fueron: Esquizofrenia, síntomas positivos, saliencia aberrante, delirios, fenomenología, psicopatología. El criterio de inclusión privilegió fuentes publicadas en la tradición neuropsiquiátrica y fenomenológica. La calidad de estas fuentes se evaluaron mediante los criterios editoriales y el factor de impacto proporcionados por las bases de datos de las que se extrajeron. La principal fuente de información para el análisis fueron artículos científicos arbitrados por

Dopamina y saliencia: antecedentes de la hipótesis de la saliencia aberrante

Décadas de investigación han establecido el rol central que tiene la disfunción dopaminérgica presináptica mesoestriatal — específicamente el aumento de su síntesis y liberación — en la fisiopatología de la esquizofrenia (Kapur, 2003; Miyake, Thompson, Skinbjerg & Abi-Dargham, 2011; Heinz, 2002; Heinz & Schlagenhauf, 2010; Howes & Nour, 2016; Jahuar et al., 2018; Vinogradov, Hamid & Redish, 2022). Ahora bien, la pregunta de cómo exactamente esto causaría los síntomas y signos específicos del fenómeno, se mantiene bajo debate en la actualidad (Howes & Nour, 2016; Sterzer, et al., 2016; Mishara et al., 2023; López-Silva & Cavieres, 2023). En este contexto, surge la hipótesis de *la saliencia aberrante* como una forma de explicar los síntomas positivos de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia (Kapur, 2003). Si bien el concepto de *saliencia* no existe oficialmente en el español, en el contexto de la psiquiatría y la psicopatología ha sido entendida como ‘relevancia’, ‘importancia’, ‘prominencia’ o ‘sobresaliencia’. En el marco específico de la comprensión de la percepción humana, el concepto de saliencia refiere al hecho de que en el acto perceptivo existirían las propiedades de un estímulo que podrían llevar a que el sujeto capte la atención y dirija su conducta a éste en un medio ambiente específico. La saliencia de un objeto es un estado o cualidad por la cual se destaca para un sujeto en comparación a sus vecinos en un contexto perceptual específico (Roiser et al., 2012). Acá es importante notar que, si bien la saliencia podría verse condicionada por las características específicas de un objeto, el concepto refiere a una propiedad de la experiencia que un sujeto tiene de un objeto. Por lo tanto, lo que puede ser saliente para un sujeto no lo es necesariamente para otro.

Dentro del plano evolutivo, el gran desafío para cualquier organismo que gestiona un mundo sensorialmente complejo es cómo escoge y responde a los estímulos relevantes de manera eficiente y efectiva, ya sea éste un depredador, una presa o una potencial pareja de apareamiento. El mundo humano es particularmente complejo y las demandas de las entradas sensoriales aparentemente ilimitadas y cambiantes compiten por los limitados recursos

sistema de pares ciegos entre el período 2000-2022 que incluyeron estudios empíricos, revisiones sistemáticas y revisiones teórico-narrativas. Los artículos seleccionados fueron complementados por textos considerados ‘clásicos’ desde la tradición fenomenológica.

cognitivos y, particularmente, limitados recursos motores. Esta distribución involucra los procesos de atención, filtro, orientación sensorial y conductual, motivación, selección de acción y ejecución (Redgrave, Vautrelle & Reynolds, 2011; Sterzer et al., 2018). En el proceso de intercambio con el medio ambiente, los estímulos son priorizados de acuerdo con su saliencia. Sus características son comparadas con su contexto. Por ejemplo, para la visión, ciertos rasgos tienden a ser más salientes; brillo, movimiento, color, contraste y orientación suman juntos rasgos que atraen la atención. Esto redirigiría la conducta de un sujeto en un medio ambiente específico en virtud de las prioridades perceptuales que establece.

Ahora, existirían otras características análogas para comprender la saliencia de los otros sentidos. Por ejemplo, un ruido fuerte o un destello de luz son considerados enormemente salientes independiente del estado del organismo (potenciales influencias motivacionales). En general, el procesamiento de la conducta dirigida por estímulos interactúa con factores internos del organismo, tales como objetivos, creencias, historia, y así, se determina el estímulo más saliente en un determinado momento y lugar, atrayendo la atención y cognición, y dirigiendo la conducta (Winton-Brown et al., 2014; Scazza et al., 2022). Tales estímulos son necesariamente multifacéticos. Por ejemplo, un ratón hambriento va a ignorar la mayoría de lo que no tenga el olor, apariencia o sonido de comida hasta que un inesperado evento novedoso y potencialmente peligroso, como, por ejemplo, la sombra de un depredador sobre él, se sobreponga y anule la búsqueda. Esto ha sido descrito como el *problema de la selección*, iniciado en los circuitos funcionales de los ganglios basales. Este problema no sólo involucraría estímulos externos sino también a los internos tales como emociones, pensamientos, memorias, planes de acción y movimientos que son representados a lo largo de circuitos funcionales de los ganglios basales y son priorizados y seleccionados de acuerdo a un *valor común*, a saber, su *saliencia*. La priorización aquí presumiblemente requiere seleccionar los competidores más salientes y suprimir sus rivales y probablemente involucra las acciones de la dopamina.

En este contexto, el foco de investigación ha ido cambiando gradualmente desde la importancia de la dopamina en la recompensa, hedonismo y error de predicción hacia su importancia en las propiedades motivacionales de un estímulo (Berridge & Robinson, 1998; Flagel et al., 2010; Scazza, 2022; Corlett & Fletcher, 2021). Esta no sólo se eleva en la recompensa, como se consideraba clásicamente, sino que también en la

6 novedad, aversión y emoción, es decir, tiene que ver con la saliencia general y todas generan cambio de conducta y refuerzo. La evidencia apunta a que existirían distintos subgrupos de neuronas dopaminérgicas que aumentan la neurotransmisión en relación con sus respectivos estímulos — incluso aversivos (Winton-Brown et al., 2014; Matsumoto & Hikosaka, 2009; Cho et al., 2021). La red neuronal encargada de mediar la saliencia es parte de la llamada *triple red*. Con ayuda de estudios imagenológicos funcionales, se han descrito 3 redes neuronales que participan en organizar la respuesta neurocognitiva: La *red ejecutiva central* (conformada por la corteza prefrontal dorsolateral y parietal posterior) que se activa cuando predomina la atención hacia el exterior en tareas cognitivamente demandantes, la *red neuronal por defecto* (conformada por la corteza medial prefrontal y cíngulo posterior) que se activa en reposo mental o en tareas enfocadas interiormente (por ejemplo al divagar) y la *red de saliencia* (conformada por el cíngulo anterior y la ínsula anterior), que media la selección de estímulos salientes externos e internos. Esta última sería la encargada de promover que predomine la activación de una y desactivación de la otra, de manera alternante (Sridharan, Levitin & Menon, 2008; Menon & Uddin, 2010; Nekovarova et al., 2014; Ramírez-Mejía et al., 2023). Más adelante nos referiremos a la ínsula con más detalle y su rol en la esquizofrenia.

Saliencia aberrante y la fenomenología del pródromo de la esquizofrenia

La tradición fenomenológica hace mucho tiempo estableció que, previo al inicio de la psicosis completa, existe un periodo prodrómico, el cual puede durar meses o años, durante el cual el paciente frecuentemente refiere una sensación de que algo extraño, importante y/o amenazante ocurre en su alrededor, que no puede explicar completamente (Conrad, 1958; Jaspers, 1963; Mishara, 2009; López-Silva, 2023; López-Silva & Cavieres, 2023). En palabras de Gross & Huber (1972), durante ese período el mundo pierde su capacidad de ser predicho, deviniendo irreal y extraño (Gross et al., 1987). Para Jaspers, la denominada *atmósfera delirante* es la primera experiencia fenomenológica subjetiva de algo radicalmente nuevo o extraño entrando en la psicosis prodrómica (Sass & Ratcliffe, 2017). Jaspers (1963) indica que:

Los pacientes se sienten extraños, como si hubiera algo sospechoso detrás. Todo adquiere un nuevo significado. El ambiente es de alguna manera

EPISTEMOLOGIA DA PSICOPATOLOGIA

diferente. Esta atmósfera delirante general con toda su vaguedad de contenido debe ser insoportable. Los pacientes sufren mucho bajo ella y llegar a alguna idea definitiva final es como ser liberado de una enorme carga. (p. 88)

Al principio de este período no parece haber un claro significado que acompañe las percepciones alteradas que los sujetos tienen de la realidad. Los objetos, personas y eventos son simplemente extraños, horrorosos, peculiares, singulares, misteriosos, trascendentales, etc. (Conrad, 1958; Fuchs, 2005). Los pacientes tienden a creer que algo va a suceder, que el mundo está cambiando, o incluso que una nueva era está comenzando (Mishara, 2009; Ruhrmann, Schultze-Lutter & Klosterkötter, 2010). Los pacientes por lo general no pueden decir por qué las cosas se sienten de esta forma ni qué es lo que sospechan. Con el tiempo, los pacientes llegan a definir un sentido más claro cuando hay delirios de referencia por ejemplo donde los objetos y eventos percibidos finalmente adquieren alguna relación obvia con el mismo paciente (Mishara & Fusar-Poli, 2013; Fusar-Poli et al., 2022).

Conrad (1958) describe con detalle lo que hoy en día llamaríamos como pródromo. Al igual que Jaspers, describe que habitualmente hay una atmósfera (o humor) delirante prodrómico previo al inicio de los delirios, el cual puede durar días, meses o incluso años. Durante este período el paciente siente una tensión opresiva en aumento, junto a sensaciones de expectación muy inespecíficas. Si bien los pacientes sienten ‘que algo está por pasar’, no tienen pistas ni teorías plausibles de aquello que está por pasar (López-Silva, 2015, 2016, 2018). Por lo general, el individuo describe que hay algo raro ‘en el aire’ pero no es capaz de decir qué ha cambiado (Mayer-Gross & Stein, 1928; Sass, 1992). Aunque la experiencia puede variar, el sujeto vive un marcado cambio de estado emocional-motivacional (López-Silva, 2015; Fusar-Poli et al., 2022). Primero, esto se asocia a las experiencias más salientes, pero eventualmente se propaga para impregnar el campo experiencial completo del paciente (López-Silva, 2016, 2023). La persona puede sentir excitación, anticipación, sospecha, miedo, inhibición depresiva, culpa, un sentimiento de separación con los otros y frecuentemente una combinación de todos estos. Puede llevar a cabo acciones abruptas y aparentemente sin sentido. Para Conrad (1958), esta etapa inicial es la denominada ‘Trema’ (miedo escénico). Durante este período, la atención parece ser captada por estímulos irrelevantes, pensamientos y conexiones asociativas que son estresantes e impredecibles. Así, todo el campo perceptual del paciente adquiere nuevas características. Por ejemplo, todo lo que está en la periferia de la atención (o no es parte del enfoque temático paradigmático

de ese tipo de interacciones) se vuelve una potencial amenaza (López-Silva & Cavieres, 2023; Fusar-Poli et al., 2022). El campo perceptual que permanece sin ser notado ahora toma un carácter por sí mismo. El sentimiento de amenaza (o cual sea el tipo de delirio predominante que ocurra) se amplía a todo el campo perceptual. Esto significa que lo que aún no ha sido notado en una *Gestalt* perceptual toma *saliencia*, incluso antes de que el paciente se oriente a ello (por ejemplo, antes de volverse el centro de la atención) (Sul, 2022).

8 Además de todo esto, el cambio de estado motivacional y emocional del paciente impregna todo el campo de experiencia con una cualidad *fisio-gnomónica* transformada (por ejemplo, un sentido de revelación y/o amenaza potencial acompañado por una tensión afectiva presumiblemente debido a cambios neurobiológicos subyacentes). Sin embargo, el sujeto (como un paciente neurológico con anosognosia) no atribuye los cambios a su propio estado, sino que lo externaliza a algún proceso, aún sin entender, en el mundo (Mishara, 2009; Fusar-Poli et al., 2022). Más recientemente, estas descripciones han sido referidas como el síndrome de Truman, ya que los pacientes describen una experiencia similar a la del protagonista de la película *The Truman Show*. El filme de comedia y drama satírica de 1998 (dirigido por Peter Weir) relata la vida de un hombre —Truman Burbank (Jim Carrey) — quien vive toda su vida, desde antes de nacer, frente a cámaras en lo que se denomina *The Truman Show*, pero no se da cuenta de este hecho. La vida de Truman es filmada a través de miles de cámaras ocultas, 24 horas al día, 7 días a la semana y transmitida en vivo a todo el mundo para captar la conducta y emoción humana real. Poco a poco, Truman comienza a sospechar de su realidad y se embarca en la tarea de descubrir la verdad acerca de su vida y por último descubrir un nuevo mundo. De forma sinónima, en la esquizofrenia inicial, los pacientes relatan que todo parece girar en torno a ellos. Conrad (1958) describe un paciente para el cual todo su campo experiencial parece que se ha dispuesto en una relación especial con él, por ejemplo, instrucciones dadas a otros acerca de cómo comportarse en frente de él, preparativos, una puesta en escena, etc. Así, el mundo del paciente parece transformarse en un campo diseñado específicamente para probarlo a él. Ahora bien, una vez que la apofanía aparece (fase apofánica descrita por Conrad), ningún aspecto del entorno se mantiene sin considerar, y entonces todo se vuelve conspicuamente sobresaliente. El paciente a menudo interpreta el curso de los eventos como si se estuviese haciendo un filme o una obra de teatro (Fuchs, 2005; Mishara & Fusar-Poli, 2013; Fusar-Poli et al., 2022).

Tomando en cuenta el principal objetivo de este artículo, una teoría que apela a la dimensión neuropsiquiátrica debería no solamente ser respetuosa de las descripciones fenomenológicas de los síntomas esquizofrénicos, sino que debería guiar la interpretación de los datos empíricos en torno a tales descripciones. En este contexto, es plausible entender las descripciones fenomenológicas de pródromo de la esquizofrenia como el producto de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica que llevan a alteraciones en el procesamiento de la saliencia. Tales alteraciones dopaminérgicas producirían que la atención y la selección de actos sean redirigidos a estímulos irrelevantes, internos o externos, o dirigidos difusamente, lo que, a su vez, implicaría una sobrecarga sensorial consistente con los datos fenomenológicos. Producto de esta alteración dopaminérgica, existiría una sobre-atribución de significado y valor motivacional a estímulos irrelevantes y también una mala atribución multifacética de saliencia (es decir, una alteración de la saliencia cualitativa, cuantitativa y/o que puede aparecer en momentos inadecuados), involucrando tanto señales de recompensa como aversivas. Luego, con el tiempo, esto llevaría a los cuadros clínicos descritos antes.

Durante el pródromo más cercano a la manifestación de síntomas positivos se generaría una liberación de dopamina estímulo-independiente exagerada y fuera de contexto (Mishara et al., 2023). Normalmente la dopamina es mediadora de saliencias, pero en este contexto se convertiría en creadora de saliencias (anormales). Es por aquello que para las personas en este estado el mundo parece lleno de significados, lo que, a su vez, generaría sentimientos de aprehensión y de que el mundo ha cambiado de una manera incierta. Producto de esto, existe para los pacientes un estado de novedad y perplejidad marcado por una importancia exagerada de ciertos perceptos e ideas. Es importante señalar que, si esto fuera un incidente aislado, no tendría mucha relevancia. Sin embargo, en el caso de la esquizofrenia las personas acumulan experiencias de saliencia aberrante en el tiempo sin una clara razón o explicación para el paciente. Lo que llevaría a la psicosis es, específicamente, la persistencia de esta experiencia desde días hasta años (Howes & Nour, 2016; Yung & McGorry, 1996; Corlett & Fletcher, 2021).

Según describe Conrad (1958), los delirios surgen como una *vivencia ahá* (revelación) en relación con lo que ha causado perplejidad durante el período de atmósfera delirante y a menudo brinda alivio. Esto puede ser descrito como una vuelta reflexiva en el *self* en el cual el universo es experimentado como ‘giratorio’ alrededor del yo como centro (a esto se le denomina ‘anástrofe’ (Conrad, 1958). Luego, se ha sugerido que los delirios

implicarían una reorganización fundamental de la experiencia del paciente para mantener la interacción conductual con el medio a pesar de la alteración subyacente de los procesos perceptuales (Sterzer et al., 2016, 2018). En el momento *ahá*, el paciente es incapaz de cambiar el marco de referencia para considerar la experiencia desde cualquier otra perspectiva aparte de la actual. La transición desde la atmósfera delirante a la *vivencia ahá* de la revelación delirante ocurre precisamente en el momento en que el paciente pierde la habilidad para distanciarse de la experiencia, por ejemplo, para lograr un cambio de perspectiva o para considerar la situación — incluso sólo temporalmente — con los ojos de otros.

Desde este punto de vista, los delirios en esquizofrenia emergerían como una explicación — no necesariamente consciente — de estas experiencias anómalas (Mishara & Corlett, 2009; Sterzer et al., 2016, 2018; López-Silva & Cavieres, 2023; Mishara et al., 2023). En un esfuerzo por darle sentido a su experiencia de la realidad y del sí-mismo — usualmente luego de meses — el paciente se convence de una explicación para esta experiencia preocupante y estresante. La interpretación individual de la experiencia probablemente refleja sus propias creencias y experiencia previa, por lo que no es de extrañar que el contenido de las ideas delirantes sea personal y varíe según factores socioculturales (Kapur, 2003; Corlett & Fletcher, 2021). Una vez que se llega a la ‘explicación’, los pacientes reportan una especie de alivio asociado al ‘*insight* psicótico’ (Bowers, 1968; Roberts, 1992). Este lograría reducir la angustia y el desconcierto que caracterizó las etapas previas a su cristalización. A su vez, esta explicación sirve como esquema cognitivo guía para futuros pensamientos y acciones y llevaría a buscar y encontrar evidencia confirmatoria, por ejemplo, en gestos de extraños, en los periódicos, radio, etc. (Lahera, Freund & Sáiz-Ruiz, 2013).

Ahora, dentro de este mismo marco de referencia, los fenómenos alucinatorios podrían corresponder a la saliencia anormal de representaciones internas de percepciones, lenguaje y memoria, las que se vivenciaría en un continuo de distinta severidad (desde pensamientos internos propios, voz propia, voz de un tercero, voz de un ser desde afuera, etc.) (Bowers & Freedman, 1966; Bowers, 1968). En su mayoría, serían perceptos internos exagerados, amplificados o aberrantemente reconocidos. Por otro lado, cuando la saliencia es mal atribuida a acciones autogeneradas, podrían ser interpretadas como externamente generadas, dando lugar a fenómenos de pasividad o influencia (Hows & Nour, 2016; Fletcher & Frith, 2009; Mishara et al., 2023). Todo este estado psicótico sería clínico sólo luego de que el

paciente decide compartir estas experiencias con sus pares o cuando los pensamientos, perceptos y estímulos son tan salientes que afectan su conducta (Kapur, 2003; Johns & Van Os, 2001; Van Os, Hanssen & Vollebergh, 2001; Mishara et al., 2023).

Disfunción insular, alteraciones dopaminérgicas y saliencia aberrante

Ya desde hace varios años existe evidencia que sustenta la hipótesis dopaminérgica de los síntomas psicóticos positivos (Howes et al., 2012; Kapur, 2003; Ramirez-Mejía et al., 2023; Mishara et al., 2023; Burns & Marder, 2023). Complementando estos hallazgos, hoy en día también se ha descubierto que el caso de los síntomas psicóticos positivos también habría una disfunción de la triple red mencionada previamente (Nekovarova et al., 2014; Supekar et al., 2019; Buckner et al., 2013; Vinogradov et al., 2022). Revisemos este asunto a continuación. La idea central en este contexto es que un cambio desregulado e inestable de la Red Neuronal por Defecto — secundario a una disfunción de la Red de Saliencia — provocaría dificultades en el mecanismo para la auto-atribución y una mala atribución de estados mentales internos a una fuente externa. Esto, es importante señalar, viene a ser una de las características más importantes de la fenomenología de los síntomas positivos de la esquizofrenia (Conrad, 1958; Fusar-Poli et al., 2022). En este contexto, la corteza insular (la principal responsable de la red de saliencia) sería una región clave en las alteraciones en la esquizofrenia (Moran et al., 2014; De Bartolomeis et al., 2022). Se han encontrado alteraciones estructurales en esta región, tales como, una disminución de la densidad de materia gris bilateral, lo cual se observaría precozmente en los pacientes esquizofrénicos y empeoraría con el tiempo (al menos los primeros años luego del primer episodio psicótico) (Roiz-Santiañez et al., 2010; Takahasi et al., 2009). La evidencia parece apuntar a que estas alteraciones no son producidas por los antipsicóticos y que, además, no serían específicas de la esquizofrenia (ej: se pueden encontrar en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar (Palaniyappan & Liddle, 2012). Además, tales alteraciones también estarían presentes en la sustancia blanca (axonales) (Roiz-Santiañez et al., 2010; De Bartolomeis et al., 2022; Ramirez-Mejía et al., 2023). Por otro lado, estudios funcionales muestran una conectividad alterada tanto en la ínsula como en la corteza cingulada anterior en esquizofrenia (Wilmsmeier, 2010; Henseler, Falkai & Gruber, 2009; Shen et al., 2023). Esto ha llevado a la idea

de que una disfunción de la red de saliencia se asocia a una desactivación del Modo Neural por Defecto en individuos con esquizofrenia. Indaguemos esto de forma más profunda.

12 La ínsula anterior se relaciona con la creación de procesos de integración de alto nivel que implicarían la modelización del sujeto con su realidad y consigo mismo. Esta integración de diferentes cualidades de nuestra experiencia coherente del mundo sentaría el contexto para los pensamientos y acciones en el flujo de la conciencia. Así, la ínsula se activa durante el procesamiento de muchos estímulos corporales internos (ej: sed, excitación sexual, latido cardíaco, distensión visceral) y externos (ej: temperatura, gusto, dolor) y tiene conectividad recíproca con regiones prefrontales. Como la corteza prefrontal contiene representaciones de modelos sociales y eventos, esta conectividad recíproca sugiere que la ínsula tiene un acceso a las representaciones de planes y objetivos. Ahora, la ínsula se activa durante un amplio rango de tareas que involucran evaluar probabilidad, incertidumbre de un resultado, recompensa y predicción de riesgo, y en particular, la actividad insular se observa a menudo con la codificación del error de predicción (discrepancia entre lo esperado y lo ocurrido). Además de las propiedades de un estímulo, la ejecución de una respuesta dependería del contexto dado por el estado homeostático actual de la persona. Además de esto, la evidencia científico indica que la ínsula anterior juega un rol crucial en la evaluación de uno mismo y la atribución de relevancia personal. Así, tomando en cuenta que la ínsula anterior se ha relacionado con funciones tales como la interocepción, conciencia de movimientos corporales, autoreconocimiento, vocalización y discurso, conciencia de las propias emociones, percepción del tiempo, entre muchas otras (Craig, 2009), no es de extrañar que, al haber una alteración estructural y funcional en esta zona, las consecuencias fenomenológicas en la experiencia que los sujetos tienen del mundo y sí-mismos serían algo muy similar a lo que se describe fenomenológicamente en esquizofrenia como una alteración del “yo”. Para construir una noción del sí mismo se necesitan vivencias coherentes que se van agregando y estructurando en el tiempo. Aquí la maquinaria neural misma encargada de integrar esas vivencias propias estaría alterada.

En este punto, para facilitar la descripción de la función de la red de saliencia se ha introducido el concepto de la *saliencia proximal* (Palaniyappan & Liddle, 2012). Un evento, como por ejemplo una sensación generada externamente, una sensación corporal o un pensamiento estímulo-independiente, alcanza saliencia proximal cuando genera un momentáneo estado de actividad neural dentro de la red de saliencia que resulta en

una actualización de expectativas y, si se justifica por el contexto, inicia o modifica la acción. La saliencia proximal nos prepara para la conducta y respuesta apropiada. Así, para ser conductualmente efectivo, la región que integra la saliencia proximal debe estar estrechamente ligada a las regiones relacionadas a tareas (cambio del modo por defecto hacia el modo de actividad relacionado a tareas). La red de saliencia no sólo permite la respuesta conductual, sino que también consolida o actualiza los modelos de predicción luego de la evaluación del estímulo. En situaciones sociales complejas, una actualización de los modelos de predicción podría involucrar cambios actitudinales. La activación insular durante la disonancia cognitiva es inversamente proporcional al grado de cambio de actitud (racionalización) que sigue, indicando que una cantidad de activación óptima de la ínsula se requiere para adquirir y/o modificar creencias. Algunas investigaciones sugieren que las alucinaciones estarían relacionadas al propio discurso auto generado y los fenómenos de pasividad a las acciones auto generadas (Blakemore et al., 2000; Corlett et al., 2019; López-Silva & Cavieres, 2023). Normalmente estos procesos no generan saliencia proximal pero la activación insular durante las alucinaciones sugiere que la red de saliencia está generando saliencia proximal inapropiada durante actividad que de otra manera sería normal. Es probable que esta anomalía insular vista en individuos susceptibles en los estados prodrómicos juegue un rol en este estado de incertidumbre. Como la red de saliencia recluta los circuitos relevantes requeridos para el procesamiento de la información (y la desactivación de los circuitos menos relevantes), la disfunción de la red de saliencia y la falla asociada para la generación y respuesta a la saliencia proximal potenciaría este estado de incertidumbre. Así, hipotetizamos, en el contexto de incertidumbre elevada acerca de la predicción del resultado de los eventos, a los estímulos incidentales aparentemente irrelevantes (externos e internos) podría asignárseles inapropiadamente saliencia proximal. Esta puede llevar a que el estímulo incidental adquiera un significado casual injustificado, resultando en la formación de un delirio primario. Esto, agregado al déficit en el reclutamiento de redes atencionales apropiadas impediría la correcta evaluación de la creencia formada (modelo actualizado), la disminución de la incertidumbre puede servir para mantener esta nueva creencia formada. Una vez que el modelo inapropiado está formado, el proceso de consolidación posterior contribuye a elaboraciones delirantes secundarias.

Es importante señalar que la dopamina sería el neurotransmisor mediador principal en relación con varios rasgos y conductas mediadas

14

por la ínsula (ej: búsqueda de novedad, deseo, nocicepción). Por otro lado, algunos estudios han demostrado también la importancia de la modulación dopaminérgica en la corteza cingulada anterior durante tareas ejecutivas, sugiriendo que la dopamina juega un rol importante en la función de la red de saliencia (Naqvi & Bechara, 2010; Ko et al., 2009; Supekar et al., 2019; Buckner, 2013). Tanto la ínsula como la corteza cingulada anterior son regiones con relativamente alta cantidad de transportadores de dopamina extraestriatal. La disponibilidad sináptica de dopamina está directamente relacionada a una función insular eficiente. Sin embargo, es importante diferenciar el concepto de ‘saliencia motivacional’ tradicionalmente asociada a la disfunción dopaminérgica, del concepto de ‘saliencia proximal’ recién descrito. La saliencia proximal se refiere al estado momentáneo generado por la evaluación de estímulos externos o internos en el contexto de conciencia interoceptiva. Este estado precede a la subsecuente decisión de acción y/u optimización de modelos predictivos relevantes al estímulo (aprendizaje). Por otra parte, el concepto de saliencia motivacional de Kapur (2003) se refiere al proceso que toma lugar una vez que el estímulo es evaluado: representa la asignación de valor motivacional al objeto externo o a la representación interna. En otras palabras, la saliencia motivacional se refiere al proceso de poner una etiqueta de significado al estímulo. Así como la saliencia motivacional explica las asociaciones de estímulo-refuerzo, la saliencia proximal se refiere a un paso más fundamental en el procesamiento de la información: La asociación estímulo-respuesta. El concepto de saliencia motivacional pone énfasis en el rol del cuerpo estriado, el concepto de saliencia proximal pone mayor énfasis en el rol de la ínsula y el cingulado anterior. No obstante, la evidencia de que estas regiones cerebrales interactúan en la atribución de saliencia y la noción de errores de predicción y la mediación dopaminérgica discutida previamente puede servir como una conexión común entre estos dos conceptos.

Conclusión

Hacia una unificación de la fenomenología y la neurobiología de la esquizofrenia

En este artículo hemos intentado explorar la forma en que la hipótesis de la saliencia aberrante, junto a la hipótesis de la disfunción insular, podrían unificar ciertos aspectos de la tradición neurocognitiva y fenomenológica

en el entendimiento de la esquizofrenia. Como ha sido señalado, ante la falta de un *explanandum* unificador del modelo del déficit, la tradición fenomenológica propone entender a la esquizofrenia, ante todo, como un trastorno del yo (o de su experiencia más específicamente). Luego, la unificación de los datos empíricos disponible estaría dada por el grado de adecuación que éstos presentan frente a las descripciones fenomenológicas en primera persona de los síntomas psicóticos. Con esto, la esquizofrenia podría ser comprendida desde un punto de vista subjetivo y neuropsiquiátrico. Hemos observado que en el pródromo de la psicosis existiría una alteración de la saliencia o relevancia que le otorgamos, automáticamente, a los estímulos externos (eg. gestos, objetos, situaciones) e internos (eg. pensamientos, sensaciones corporales), cada uno con su valor asignado (aversivo o atractivo) y un componente afectivo, mediado por una disfunción dopaminérgica subyacente. Este estado mantenido en el tiempo (meses o años) lleva finalmente al episodio psicótico propiamente tal y los delirios serían contruidos por el paciente paulatinamente en un intento por darle sentido a estas experiencias perceptuales inusuales y lograr cierto alivio de este estado de angustia e incertidumbre generalizada. Estudiando con más detalle estas funciones del sistema dopaminérgico y la red de saliencia se puede llegar a comprender de mejor manera el cómo se llega a los síntomas del primer episodio psicótico en esquizofrenia cuando éstas se alteran. La hipótesis de la saliencia aberrante es un intento útil para unir la fenomenología con la neurobiología de la psicosis prodrómica ya que logra explicar elegantemente los síntomas positivos de la esquizofrenia desde el punto de vista del sujeto. Su carácter integrador, entonces, implica no solo el respeto a la descripción fenomenológica, sino que establecer tales descripciones como condiciones de adecuación de sus postulados. Si bien el proceso de integración de la tradición neurocognitiva y fenomenológica sigue abierto, creemos haber contribuido a su progreso. Obviamente, creemos que este tipo de análisis implica un cambio de actitud dentro de la psicopatología. Un cambio de actitud que cada vez puede ser más observado y que implica la apertura a la investigación interdisciplinaria multinivel que integra análisis empíricos y cualitativos en torno a la comprensión de un mismo fenómeno. Esperamos, ahora, que este proyecto pueda seguir siendo desarrollado a la luz de las descripciones fenomenológicas de la esquizofrenia disponibles y la nueva evidencia que la neurobiología aplicada a la psicopatología aporta diariamente.

Agradecimientos: Pablo López-Silva agradece el financiamiento del proyecto FONDECYT regular ‘La arquitectura del delirio’ n° 1221058 otorgado por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) del Gobierno de Chile y el apoyo del proyecto Renewing Phenomenological Psychopathology (Discretionary International Exchange Award / 223452/Z/21/Z) otorgado por la Wellcome Trust a Matthew Broome y Giovanni Stanghellini.

Referencias

- Andrews-Hanna, J. (2011). The Brain’s Default Network and Its Adaptive Role in Internal Mentation. *The Neuroscientist*, 18(3), 251-270.
- Berridge, K., & Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.
- Blakemore, S., Smith, J., Steel, R., Johnstone, E., & Frith, C. (2000). The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological Medicine*, 30(5), 1131-1139.
- 16 Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P., Chitnis, X., Aston, J., Drewe, M., Gschwandtner, U., Haller, S., Pflüger, M., Rechsteiner, E., D’Souza, M., Stieglitz, R., Radü, E., & McGuire, P., (2007). Regional Gray Matter Volume Abnormalities in the At Risk Mental State. *Biological Psychiatry*, 61(10), 1148-1156.
- Borsboom, D., Cramer, A., & Kalis, A. (2019). Brain disorders? Not really: Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behavioral and Brain Sciences*, 42, E2. doi:10.1017/S0140525X17002266
- Bowers, M. (1966). “Psychedelic” Experiences in Acute Psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 15(3), 240.
- Bowers, M. (1968). Pathogenesis of Acute Schizophrenic Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 19(3), 348.
- Bowers, M. & Freedman, D.X. (1966). “Psychedelic” Experiences in Acute Psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 15(3), 240.
- Buckner, R. (2013). The brain’s default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(3), 351-358, DOI: 10.31887/DCNS.2013.15.3/rbuckner
- Burgin, S., Reniers, R., & Humpston, C. (2022). Prevalence and assessment of self-disorders in the schizophrenia spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 12, 1165.
- Burns, A.V., & Marder, S. (2023). Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic
-

- Disorders. In W.W. Hak (Ed.), *Atlas of Psychiatry*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15401-0_15
- Cho, J., Chen, X., Anat, K., Robinson, J., Wagenaar, D.A., & Gradinaru, V. (2021). Dorsal Raphe Dopamine Neurons Signal Motivational Salience Dependent on Internal State, Expectation, and Behavioral Context. *Journal of Neuroscience*, *41*(12), 2645-2655.
- Conrad, K. (1958). *Die beginnende Schizophrenie*. Thieme Verlag.
- Corlett, P. R., & Fletcher, P. C. (2021). Modelling delusions as temporally-evolving beliefs. *Cognitive Neuropsychiatry*, *26*(4), 231-241, DOI: 10.1080/13546805.2021.1938984
- Corlett, P. R., Horga, G., Fletcher, P. C., et al. (2019). Hallucinations and Strong Priors. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(2), 114-127. DOI: 10.1016/j.tics.2018.12.001. PMID: 30583945; PMCID: PMC6368358.
- Craig, A. (2009). How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1), 59-70.
- De Bartolomeis, A., De Simone, G., Ciccarelli, M., Castiello, A., Mazza, B., Vellucci, L., & Barone, A. (2022). Antipsychotics-Induced Changes in Synaptic Architecture and Functional Connectivity: Translational Implications for Treatment Response and Resistance. *Biomedicines*, *10*(12), 3183. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10123183>
- Flagel, S., Clark, J., Robinson, T., Mayo, L., Czuj, A., Willuhn, I., Akers, C., Clinton, S., Phillips, P., & Akil, H. (2010). A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature*, *469*(7328), 53-57.
- Fletcher, P., & Frith, C. (2009). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(1), pp.48-58.
- Fuchs, T. (2005). Delusional mood and delusional perception. A phenomenological analysis. *Psychopathology*, *38*, 133-139.
- Fusar-Poli, P. et al., (2022). The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry*, *21*(2), 168-188.
- Gauld, C., Nielsen, K., Manon, J., Botteman, H., & Dumas, G. (2022). From analytic to synthetic-organizational pluralisms: A pluralistic enactive psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 2216. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.981787>
- Gómez-Carrillo, A., Kirmayer, L., Aggarwal, N., et al., (2023). Integrating neuroscience in psychiatry: A cultural ecosocial-system approach. *The Lancet Psychiatry*, Online First, [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00006-8)

- Gross, G., & Huber, G. (1972). Sensorische Störungen bei Schizophrenien. *Arch Psychiatr Nervenkr.*, 216, 119-130.
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J et al., (1987). *BSABS, Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen – Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*. Springer.
- Gruhle, H. W. (1915). Selbstschilderung und Einfühlung. *Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 28, 148-231.
- Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2010). Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr. Bull.*, 36, 472-485. doi: 10.1093/schbul/sbq031
- Heinz, A. (2002). Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia—psychopathological and behavioral correlates. *Eur. Psychiatry* 17, 9-16. doi: 10.1016/s0924-9338(02)00628-4
- Henseler, I., Falkai, P., & Gruber, O. (2009). A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia. *European Journal of Neuroscience*, 30(4), 693-702.
- Howes, O. D., & Nour, M. M. (2016). Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, 15(1), 3-4.
- Howes, O., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 69(8), 776-786.
- Insel, T. R., & Cuthbert, B. N. (2015). Brain disorders? Precisely. *Science*, 348(6234), 499-500. <https://doi.org/10.1126/science.aab2358>
- Jaspers, K. (1963). *General Psychopathology* (7th edition). Manchester University Press.
- Jauhar, S., McCutcheon, R., Borgan, F., Veronese, M., Nour, M., Pepper, F. et al., (2018). The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *The Lancet Psychiatry*, 5(10) 816-823. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30268-2
- Johns, L., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical Psychology Review*, 21(8), 1125-1141.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13-23.
- Kendler, K. S. (2001). A psychiatric dialogue on the mind-body problem. *American Journal of Psychiatry*, 158(7), 989-1000.
- Kim, S., Kim, Y., Jeon, H., Im, C., & Lee, S. (2020). Altered Cortical Thickness-

- Based Individualized Structural Covariance Networks in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1846.
- Ko, J., Ptito, A., Monchi, O., Cho, S., Van Eimeren, T., Pellecchia, G., Ballanger, B., Rusjan, P., Houle, S., & Strafella, A. (2009). Increased dopamine release in the right anterior cingulate cortex during the performance of a sorting task: A [11C] FLB 457 PET study. *NeuroImage*, 46(2), 516-521.
- Lahera, G., Freund, N., & Sáiz-Ruiz, J. (2013). Asignación de relevancia (saliencia) y desregulación del sistema dopaminérgico. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 6(1), 45-51.
- López-Silva, P. (2015). Schizophrenia and the place of egodystonic states in the aetiology of thought insertion. *The Review of Philosophy & Psychology*, 7(3), 577-594.
- López-Silva, P. (2016). The Unity of Consciousness in Pre-Psychotic States. A Phenomenological Analysis. *Studies in Psychology*, 37, 1-34.
- López-Silva, P. (2018). Mapping the psychotic mind: A Review on Thought Insertion. *Psychiatric Quarterly*, 89(1), 957-968.
- López-Silva, P. (2023). Minimal Biological Adaptiveness and the Phenomenology of Delusions in Schizophrenia. In A. Falcato, & J. Gonçalves (Eds.), *The Philosophy and Psychology of Delusions*. Routledge.
- López-Silva, P., & Cavieres, A. (2023). Schizophrenia and the Error-Prediction Model of Thought Insertion. In P. López-Silva, & T. McClelland (Eds.), *Intruders in the Mind: Interdisciplinary Perspectives on Thought Insertion*. Oxford University Press.
- Maisel, E., & Ruby, C. (2022). *Critiquing the psychiatric model*. Ethics International Press.
- Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459(7248), 837-841.
- Mayer-Gross, W. (1932). Die Klinik der Schizophrenie. In O. Bumke (ed.), *Handbuch der Geisteskrankheiten* (293-578). Springer
- Mayer-Gross, W., & Stein, J. (1928). Pathologie der Wahrnehmung. Psychopathologie und Klinik der Trugwahrnehmungen. In O. Bumke (ed.), *Handbuch der Geisteskrankheiten* (352-507). Springer.
- McKay, R., Langdon, R., & Colheart, M. (2009). Sleights of mind. In T. Bayne & J. Fernández (eds.), *Delusion and Self-Deception* (165-185). Psychology Press.
- McGuire, P., David, A., Murray, R., Frackowiak, R., Frith, C., Wright, I., & Silbersweig, D. (1995). Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *The Lancet*, 346(8975), 596-600.
- Menon, V., & Uddin, L. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network

model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667.

- Mishara, A. López-Silva, P., Rosen C., & Heinz, A. (2023). Self-Disturbances, Perceptual Anomalies, and Physicality: Towards a Multimodal Model of Thought Insertion. In P. López-Silva, & T. McClelland (Eds.), *Intruders in the Mind: Interdisciplinary Perspectives on Thought Insertion*. Oxford University Press.
- Mishara, A. L., & Fusar-Poli, P. (2013). The Phenomenology and Neurobiology of Delusion Formation During Psychosis Onset: Jaspers, Truman Symptoms, and Aberrant Salience. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 278-286.
- Mishara, A. L., & Corlett, P. R. (2009). Are delusions biologically adaptive? salvaging the doxastic shear pin. *Behav. Brain Sci.* 32, 530–531. doi: 10.1017/s0140525x09991464
- Mishara, A. L. (2009). Klaus Conrad (1905-1961): Delusional Mood, Psychosis, and Beginning Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 9-13.
- Miyake, N., Thompson, J., Skinbjerg, M., & Abi-Dargham, A. (2011). Presynaptic dopamine in schizophrenia. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(2), 104-109. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00230.x>
- Moran, M., Weisinger, B., Ludovici, K., McAdams, H., Greenstein, D., Gochman, P., Miller, R., Clasen, L., Rapoport, J., & Gogtay, N. (2014). At the boundary of the self: The insular cortex in patients with childhood-onset schizophrenia, their healthy siblings, and normal volunteers. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 32(1), 58-63.
- Murray, R. M., & Quattrone, D. (2022). The Kraepelian concept of schizophrenia: Dying but not yet dead. *Schizophrenia Research.*, 242, 102-105. DOI: 10.1016/j.schres.2021.12.005. PMID: 34952779.
- Naqvi, N., & Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 435-450.
- Nekovarova, T., Fajnerova, I., Horacek, J., & Spaniel, F. (2014). Bridging disparate symptoms of schizophrenia: a triple network dysfunction theory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(171).
- Nelson, B., Sass, L.A., & Skodlar, B. (2009). The phenomenological model of psychotic vulnerability and its possible implications for psychological interventions in the ultra-high risk ('prodromal') population. *Psychopathology*, 42, 283-292.
- Northoff, G., & Qin, P. (2011). How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A 'resting state hypothesis' of auditory verbal hallucinations. *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 202-214.
- Otte, ML., Schmitgen, M.M., Wolf, N.D. et al., (2023). Structure/function

- interrelationships and illness insight in patients with schizophrenia: a multimodal MRI data fusion study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01566-1>
- Palaniyappan, L. (2022). Subcortical Origin of Salience Processing Deficits in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 3(1), 6-7. doi: 10.1016/j.bpsgos.2021.12.008. PMID: 36712574; PMCID: PMC9874130.
- Palaniyappan, L., & Liddle, R. (2012). Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(1), 17-27. doi:10.1503/jpn.100176.
- Pérez-Álvarez, M., García-Montes, J. M., & Sass, L. (2010). La Hora de la Fenomenología en la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*, 21(3), 221-233.
- Ramirez-Mejia, G., Gil-Lievana, E., Urrego-Morales, O., et al. (2023). Salience to remember: VTA-IC dopaminergic pathway activity is necessary for object recognition memory formation. *Neuropharmacology*, 228, 109464. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109464. PMID: 36804534.
- Redgrave, P., Vautrelle, N., & Reynolds, J. (2011). Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience*, 198, 138-151.
- Reynolds, J. (2022). Phenomenology, abduction, and argument: avoiding an ostrich epistemology. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s11097-022-09834-6>.
- Ritunnano, R., Kleinman, J., Oshodi, D.W., et al. (2022). Subjective experience and meaning of delusions in psychosis: a systematic review and qualitative evidence synthesis. *The Lancet Psychiatry*, 9(6), 458-476.
- Roberts, G. (1992). The Origins of Delusion. *British Journal of Psychiatry*, 161(3), 298-308.
- Roiser, J. P., Howes, O. D., Chaddock, C. A., Joyce, E. M., & McGuire, P. (2012). Neural and Behavioral Correlates of Aberrant Salience in Individuals at Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1328-1336.
- Roiz-Santiáñez, R., Pérez-Iglesias, R., Quintero, C., Tordesillas-Gutiérrez, D., Mata, I., Ayesa, R., Sánchez, J., Gutiérrez, A., Sanchez, E., Vázquez-Barquero, J., & Crespo-Facorro, B., (2010). Insular cortex thinning in first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(3), 216-222.
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., & Klosterkötter, J. (2010). Probably at risk, but certainly ill – advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V. *Schizophr Res.*, 120(1), 23-37.
- Sass, L.A. (1992). *Madness and modernism: insanity in the light of modern art, literature, and thought*. Basic Books.

- Sass, L. (1994). *The Paradoxes of Delusion: Wittgenstein, Schreber, and the Schizophrenic Mind*. Cornell University Press.
- Sass, L., & Parnas, J. (2003). Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 427-444.
- Sass, L., & Ratcliffe, M. (2017). Atmosphere: On the Phenomenology of “Atmospheric” Alterations in Schizophrenia— Overall Sense of Reality, Familiarity, Vitality, Meaning, or Relevance (Ancillary Article to EAWE Domain 5). *Psychopathology*, 50, 90-97. doi: 10.1159/000454884
- Scazza, I., Pelizza, L., Azzali, S., Garlassi, S., Paterlini, F., Chiri, L. R., Poletti, M., Pupo, S., & Raballo, A. (2022). Aberrant salience in first-episode psychosis: Longitudinal stability and treatment-response. *Early Intervention in Psychiatry*, 16(8), 912-919. <https://doi.org/10.1111/eip.13243>
- Shen, H., Ge, L., Cao, B., Wei, G. X., & Zhang, X. (2023). The contribution of the cingulate cortex: treating depressive symptoms in first-episode drug naïve schizophrenia. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 23(3), 100372. DOI: 10.1016/j.ijchp.2023.100372. PMID: 36793339; PMCID: PMC9922813.
- Sridharan, D., Levitin, D., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(34), 12569--12574.
- Stanghellini, G. (2010). A hermeneutic framework for psychopathology. *Psychopathology*, 43, 319-326
- Stanghellini, G., Broome, M. R., Fernandez, A. V., Fusar-Poli, P., Raballo, A., & Rosfort, R. (Eds.) (2019), *Oxford handbook of phenomenological psychopathology*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198803157.001.0001>
- Stein, D. J., Shoptaw, S. J., Vigo, D. V., et al. (2022). Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry*, 21(3), 393-414. DOI: 10.1002/wps.20998. PMID: 36073709; PMCID: PMC9453916.
- Sterzer, P., Adams, R. A., Fletcher, P., Frith, C., Lawrie, S. M., Muckli, L., Petrovic, P., Uhlhaas, P., Voss, M., & Corle, P. R. (2018). The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry*, 84: 634-643.
- Sterzer, P., Mishara, A. L., Voss, M., & Heinz, A. (2016). Thought Insertion as a Self-Disturbance: An Integration of Predictive Coding and Phenomenological Approaches. *Front. Hum. Neurosci.*, 10, 502. doi: 10.3389/fnhum.2016.00502
- Sul, J. R. (2022) Delusional mood and affection. *Philosophical Psychology*, 35(4), 467-489, DOI: 10.1080/09515089.2021.1988546

- Summa, M. (2022). Phenomenological explanation: Towards a methodological integration in phenomenological psychopathology. *Phenom Cogn Sci*. <https://doi.org/10.1007/s11097-022-09828-4>
- Supekar, K., Cai, W., Krishnadas, R., Palaniyappan, L., & Menon, V. (2019). Dysregulated Brain Dynamics in a Triple-Network Saliency Model of Schizophrenia and Its Relation to Psychosis. *Biological Psychiatry*, 85(1), 60-69. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.07.020. PMID: 30177256.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Hagino, H., Zhou, S., Kawasaki, Y., Nohara, S., Nakamura, K., Yamashita, I., Seto, H., & Kurachi, M. (2004). Bilateral volume reduction of the insular cortex in patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(3), 185-194.
- Takahashi, T., Wood, S., Soulsby, B., Tanino, R., Wong, M., McGorry, P., Suzuki, M., Velakoulis, D., & Pantelis, C. (2009). Diagnostic specificity of the insular cortex abnormalities in first-episode psychotic disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(4), 651-657.
- Van, Os., J., Hanssen, M., Bijl, R., & Vollebergh, W. (2001). Prevalence of Psychotic Disorder and Community Level of Psychotic Symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 58(7), 663.
- Vinogradov, S., Hamid, A., & Redish, D. (2022). Etiopathogenic Models of Psychosis Spectrum Illnesses Must Resolve Four Key Features. *Biological Psychiatry*, 92(6), 514-522.
- Yung, A., & McGorry, P. (1996). The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353-370.
- Wilmsmeier, A., (2010). Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(5), 321-329.
- Winton-Brown, T. T., Fusar-Poli, P., Ungless, M. A., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends in Neurosciences*, 37(2), 85-94.

23

Resumos

(A hipótese da saliência aberrante: unificando a neurobiologia e a fenomenologia da esquizofrenia)

Introdução: *A popularização do reducionismo neurobiológico na psicopatologia traz a ideia de que a esquizofrenia pode ser entendida simplesmente como o produto de alterações na função cerebral. Por outro lado, e criticando essa tradição, a abordagem fenomenológica propõe que a esquizofrenia seja entendida como uma desordem do eu. Embora ambas as tradições sejam relevantes hoje, acreditamos*

que uma compreensão completa do fenômeno psicótico envolve uma integração de ambas. Objetivo: Este artigo argumenta que a hipótese da saliência aberrante é uma boa candidata para unificar as tradições fenomenológica e neuropsiquiátrica no estudo da esquizofrenia. Procedimento: Depois de examinar a hipótese em questão em profundidade, exploramos como ela pode explicar alguns dos sintomas positivos da esquizofrenia de maneira consistente com suas descrições fenomenológicas. Conclusões: Por fim, são oferecidas algumas considerações gerais sobre as consequências de nossa análise para o campo da psicopatologia.

Palavras-chave: Esquizofrenia, saliência aberrante, delírios, sintomas positivos

(The aberrant salience hypothesis: Unifying the neurobiology and phenomenology of schizophrenia)

24 *Background: The popularization of neurobiological reductionism in psychopathology involves the idea that schizophrenia can be fully understood as the mere product of brain-functioning alterations. Criticizing this tradition, the phenomenological approach proposes that schizophrenia should be understood as a self-disturbance. Although both traditions are relevant, we believe that a comprehensive understanding of schizophrenia involves the integration of these two frameworks. Aim: This article proposes that the aberrant salience hypothesis is a good candidate for unifying the phenomenological tradition with the neuropsychiatric approach to psychosis. Methods: After examining the aberrant salience hypothesis in detail, we explore the way in which it can explain the positive symptoms of schizophrenia respecting being consistent with their phenomenological descriptions. Conclusion: we conclude with some considerations about the consequences of our analysis for the field of psychopathology.*

Keywords: Schizophrenia, aberrant salience, delusions, positive symptoms

(L'hypothèse de la saillance aberrante: unifier la neurobiologie et la phénoménologie de la schizophrénie)

Introduction: L'idéal du réductionnisme neurobiologique en psychopathologie implique l'idée que la schizophrénie peut être comprise simplement comme le produit d'altérations du fonctionnement cérébral. D'autre part, et critiquant cette tradition, l'approche phénoménologique propose que la schizophrénie soit comprise comme un trouble de soi. Bien que les deux traditions soient pertinentes aujourd'hui, nous pensons qu'une compréhension complète du phénomène psychotique implique une intégration des deux. Objectif: Cet article soutient que l'hypothèse de la saillance aberrante est un bon candidat pour unifier les traditions phénoménologique et neuropsychiatrique dans l'étude de la schizophrénie. Procédure: Après avoir examiné en profondeur l'hypothèse en question, nous explorons comment elle pourrait expliquer certains des symptômes positifs de la schizophrénie d'une manière cohérente avec leurs descriptions phénoménologiques. Conclusions: Enfin, quelques

EPISTEMOLOGIA DA PSICOPATOLOGIA

considérations générales sont proposées concernant les conséquences de notre analyse pour le domaine de la psychopathologie.

Mots-clés: Schizophrénie, Saillance aberrante, délires, symptômes positifs

Artigo submetido em 06.04.2022

Artigo revisado em 06.03.2023

Artigo aceito em 27.06.2023

pablo.lopez@uv.cl / pablo.lopez.silva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7457-7724>

mabarca89@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3693-277X>

