



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

VALORACIÓN NEUROCOGNITIVA (EXPERIENCIAS ANÓMALAS DEL SELF) PARA LA DEFINICIÓN DE GRUPOS BIOLÓGICAMENTE VÁLIDOS DENTRO DE LA ESQUIZOFRENIA

Presentada por **Marta S. Hernández García** para optar al grado
de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por: **Dr. Vicente Molina Rodríguez**

Valladolid, España, 2025

Agradecimientos

Al culminar esta etapa en mi vida académica, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que, de una u otra forma, han contribuido a que esta tesis se haga realidad. Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo, la guía, el cariño y la paciencia de quienes me han acompañado a lo largo de este camino.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Vicente Molina, director de esta tesis, por su orientación, dedicación y compromiso durante todo el proceso de investigación. Gracias por enseñarnos cada día la importancia de la investigación mi admiración y respeto por tu entrega al estudio de la mente.

También quiero extender mi gratitud al equipo de investigación *Sustratos cerebrales de la psicosis* (SUCEDE), con quienes he tenido el honor de compartir esta etapa. Gracias por el acompañamiento, por el trabajo colaborativo y por el aprendizaje conjunto.

A mis padres, gracias por inculcarme desde pequeña el valor del esfuerzo y la dedicación. Gracias por estar siempre presentes, por vuestros sabios consejos, por el amor constante y por enseñarme a no rendirme ante las dificultades. Esta tesis también es fruto de los valores que me trasmitisteis y del ejemplo que me dais cada día.

A mi hermana su cariño y compañía han sido una fuente constante de motivación y alegría.

Quiero dedicar unas palabras muy especiales a mi marido, Víctor, tu apoyo y tu cariño, tu capacidad de escucharme y tu ánimo permanente han sido claves para que pudiera concluir este trabajo. Esta tesis también es tuya.

Finalmente, a todas las personas que me acompañaron de manera directa o indirecta durante este proceso, gracias, especialmente a los compañeros del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de Valladolid. A mis amistades, colegas, docentes y a cada persona que me brindó una palabra de ánimo o compartió conmigo una parte del camino, les agradezco de corazón.

Con esta tesis concluye una etapa significativa de mi vida, pero también se abre una nueva puerta hacia futuros desafíos y aprendizajes.

Gracias a todos por ser parte de este logro.

Resumen

Aún no se ha logrado una comprensión clara de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la esquizofrenia. Ni tampoco los modelos teóricos sobre los correlatos neurocognitivos, neurofisiológicos y neurobiológicos de las alteraciones básicas del yo (anomalous self experience (ASE)) presentes en los pacientes con esta enfermedad han sido suficientemente examinados empíricamente hasta la fecha. Múltiples fuentes de evidencia apuntan a que la esquizofrenia no constituye una entidad clínica homogénea, sino que representa un síndrome amplio, con múltiples formas de presentación y posibles subtipos. La persistente visión de la esquizofrenia como un trastorno único podría haber limitado el enfoque investigativo, contribuyendo así a la dispersión y falta de consistencia en los resultados en este campo.

El objetivo general de esta tesis fue el de estudiar las diferencias en funciones neurocognitivas (experiencias anómalas del self) en esquizofrenia y en evaluar sus bases neurobiológicas, valorando su relación con parámetros relacionados previamente con la definición de grupos biológicamente relevantes dentro del síndrome de la esquizofrenia, y así contribuir a su definición. Para dicha tarea se plantearon tres objetivos específicos :1) Adaptar y validar el Inventory of psychotic-like anomalous self-experiences (IPASE) del inglés al español que permita evaluar las autoexperiencias anómalas tipo psicótico a través de un inventario autoaplicado; 2) Explorar las diferencias entre los grupos segregados entre funciones cognitivas y puntuaciones clínicas; 3) Explorar las diferencias en funciones cognitivas entre los grupos segregados en función de las variables estructurales y funcionales de conectividad basándose en medidas globales de la organización y modulación de la red cerebrales derivadas de la teoría de grafos.

Esta tesis doctoral incluye tres estudios. El primero de ellos consistió en la adaptación y validación del inventario elaborado por el grupo de Cicero *IPASE* que permitiera disponer de una herramienta para la evaluación de las experiencias anómalas del yo en individuos españoles. Los otros dos exploraron la existencia de subgrupos dentro del síndrome de esquizofrenia mediante un enfoque basado en los datos estudiando la cognición general y social y en las propiedades de red funcional del electroencefalograma (EEG) y la relación de dichos datos con la evaluación realizada de las experiencias anormales del yo a través del inventario IPASE.

El tamaño de muestra de los estudios varió entre 25 y 112 pacientes con esquizofrenia. El primero de los estudios la muestra también contaba con controles sanos y en los tres estudios se incluyeron también pacientes con trastorno bipolar, debido a la amplia evidencia de factores genéticos, alteraciones cognitivas y características clínicas compartidas entre ambos diagnósticos. Todos los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V), y sus síntomas fueron evaluados mediante la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS). El coeficiente intelectual se evaluó utilizando una versión breve en español de la Escala de

Inteligencia para Adultos de Wechsler WAIS-III. Las experiencias personales anómalas se calificaron con el Inventario de Experiencias Personales Anómalas de Tipo Psicótico (IPASE).

Se utilizó la versión española de la Escala de Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS). La cognición social se evaluó utilizando las herramientas Meyer, Salovey y Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) y GEOPTE (Grupo Español para la Optimización del Tratamiento de la Esquizofrenia).

Los resultados del primer estudio ratificaron la validez de la versión española adaptada del instrumento IPASE al proporcionar propiedades psicométricas satisfactorias, alta consistencia interna, validez concurrente y buena validez discriminante general y específica del dominio, convirtiéndose en una herramienta confiable y práctica para evaluar las autoexperiencias anómalas de tipo psicótico en pacientes hispanohablantes con esquizofrenia. En el segundo los datos neurocognitivos han podido determinar la existencia de una relación significativa entre ciertos dominios de la cognición general y las experiencias anómalas del yo y los resultados del tercer estudio sugirieron que un estado cerebral hipersincrónico podría estar en la base de las experiencias anómalas del self.

En conjunto, los estudios presentados en esta tesis doctoral han ampliado el conocimiento sobre las alteraciones neurofisiológicas y neurocognitivas y la presencia ASEs en los sujetos con psicosis que permitieran la definición de biotipos dentro de este síndrome. Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que la esquizofrenia no constituye una única entidad clínica, sino un conjunto de condiciones diversas que comparten ciertas manifestaciones clínicas, pero difieren en sus mecanismos subyacentes. En este contexto, nuevos enfoques metodológicos basados en los datos pueden emerger como estrategias más eficaces para capturar y comprender la complejidad y variabilidad que caracteriza a este trastorno mental.

Abstract

A clear understanding of the pathophysiological mechanisms underlying schizophrenia has yet to be achieved. Likewise, theoretical models regarding the neurocognitive, neurophysiological, and neurobiological correlates of basic self-disturbances (anomalous self-experiences, ASEs) present in patients with this illness have not been sufficiently examined empirically to date. Multiple sources of evidence suggest that schizophrenia does not constitute a homogeneous clinical entity but rather represents a broad syndrome with multiple forms of presentation and possible subtypes. The persistent view of schizophrenia as a single disorder may have limited research approaches, thus contributing to the inconsistency and dispersion of findings in this field.

The general aim of this thesis was to study differences in neurocognitive functions (anomalous self-experiences) in schizophrenia and to evaluate their neurobiological basis, assessing their relationship with parameters previously associated with the definition of biologically relevant groups within the schizophrenia syndrome, thereby contributing to its delineation. To this end, three specific objectives were established: 1) To adapt and validate the Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences (IPASE) from English into Spanish, enabling the evaluation of psychotic-like anomalous self-experiences through a self-administered inventory; 2) To explore differences between groups segregated based on cognitive functioning and clinical scores; 3) To explore cognitive function differences between groups segregated according to structural and functional connectivity variables, based on global measures of brain network organization and modulation derived from graph theory.

This doctoral thesis includes three studies. The first involved the adaptation and validation of the IPASE inventory, developed by Cicero's group, to provide a tool for assessing anomalous self-experiences in Spanish-speaking individuals. The other two studies explored the existence of subgroups within the schizophrenia syndrome using a data-driven approach, examining general and social cognition as well as the functional network properties of the electroencephalogram (EEG), and relating these data to the evaluation of anomalous self-experiences as assessed by the IPASE inventory.

The sample size across the studies ranged from 25 to 112 patients with schizophrenia. In the first study, the sample also included healthy controls, and in all three studies, patients with bipolar disorder were included as well, due to the extensive evidence of shared genetic factors, cognitive impairments, and clinical features between the two diagnoses. All patients were diagnosed according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), and their symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Intelligence quotient was assessed using a brief Spanish version of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III). Anomalous self-experiences were rated using the Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences (IPASE).

The Spanish version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) was used to assess cognitive functioning. Social cognition was evaluated using the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) and GEOPTE (Spanish Group for the Optimization of Schizophrenia Treatment) tools.

The results of the first study confirmed the validity of the adapted Spanish version of the IPASE instrument, providing satisfactory psychometric properties, high internal consistency, concurrent validity, and good general and domain-specific discriminant validity. It has proven to be a reliable and practical tool for evaluating psychotic-like anomalous self-experiences in Spanish-speaking patients with schizophrenia. In the second study, neurocognitive data revealed a significant relationship between certain domains of general cognition and anomalous self-experiences. The results of the third study suggested that a hypersynchronous brain state could underlie anomalous self-experiences.

Taken together, the studies presented in this doctoral thesis have expanded knowledge about the neurophysiological and neurocognitive alterations and the presence of ASEs in individuals with psychosis, enabling the identification of biotypes within this syndrome. The findings support the hypothesis that schizophrenia is not a single clinical entity, but rather a set of diverse conditions that share certain clinical manifestations while differing in their underlying mechanisms. In this context, new data-driven methodological approaches may emerge as more effective strategies to capture and understand the complexity and variability that characterize this mental disorder.

ÍNDICE

Resumen.....	iii
Glosario de acrónimos	ix
1. Introducción	1
1.1. Compendio de publicaciones: consistencia temática.....	1
1.2. Esquizofrenia.....	2
1.3 Fenomenología de las alteraciones del yo. Ipseidad.....	4
1.3.1 Herramientas de evaluación de las experiencias anómalas del yo	
1.4 Funciones cognitivas y experiencias anormales del yo.....	7
1.5 Alteraciones básicas del yo y mecanismos neurobiológicos: electroencefalografía.....	10
2. Hipótesis	13
3. Objetivos.....	14
4. Artículo 1. Adaptation and validation of the inventory of psychotic like anomalous self-experiences (IPASE) into spanish to assess anomalous self-experiences.....	15
Hernández-García, M., Beño-Ruiz-de-la-Sierra, R.M., Quintana-Velasco, J.L., Fernández-Linsenbarth, I., Santesteban-Echarri, O., Molina Rodríguez, V. Adaptation and validation of the inventory of psychotic like anomalous self-experiences (IPASE) into Spanish to assess anomalous self-experiences. <i>The European Journal of Psychiatry</i> 39 (2025)100276 https://doi.org/10.1016/j.eipsy.2024.100276	
5. Artículo 2. Anomalous self-experiences are related to general cognition deficits in schizophrenia	16
Hernández-García, M., Gómez-García, M., Sotelo, E., Fernández-Linsenbarth, I., Andrés-Olivera, P., de Alarcón-Gómez, R., Muñoz-Moreno, M. F., & Molina, V. (2021). Anomalous self-experiences are related to general cognition deficits in schizophrenia. <i>European archives of psychiatry and clinical neuroscience</i> , 271(4), 707–712. https://doi.org/10.1007/s00406-020-01213-z	
6. Artículo 3. Abnormal self-experiences related to a hypersynchronous brain state in schizophrenia.....	17
Hernández-García, M., Martín-Gómez, C., Gómez-García, M., Gómez-Pilar, J., Núñez-Novo, P., Arjona-Valladares, A., Alejos-Herrera, M. V., Lozano-López, M. T., Gamonal Limcaoco, S., Molina-Novoa, C., & Molina, V. (2020). Abnormal self-experiences related to a hypersynchronous brain state in schizophrenia. <i>Schizophrenia research</i> , 222, 538–540. https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.056	
7. Discusión	18
7.1. Exploración de las autoexperiencias anómalas con un inventario.....	19
7.2. Alteraciones básicas del yo y cognición en los trastornos psicóticos	20

7.3. Estado cerebral hipersincrónico en la esquizofrenia y su relación con las experiencias anómalas del yo.....	23
7.4. Limitaciones del estudio.....	25
8. Conclusiones	27
8.1. Conclusiones principales del estudio	27
8.2. Futuras líneas de investigación.....	27
Bibliografía.....	29

Acrónimos

ASE	Anomalous self-experience
BACS	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia
CI	Coefficiente intelectual
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CS	Connectivity strenght
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
EASE	Examination of anomalous self-experience
EEG	Electroencefalograma
GEOPTE	Grupo Español para la Optimización del Tratamiento de la Esquizofrenia
IPASE	Inventory of Psychotic -like anomalous self-experiences
JCR	Journal Citation Report
MATRICS	Batería Cognitiva de Consenso MATRICS
MSCEIT	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test
OMS	Organización mundial de la salud
PANSS	Escala de Síndrome Positivo y Negativo
PCA	Análisis de componentes principales
PFC	Prefrontal Cortex o Corteza prefrontal
SE	Shannon Entropy or Spectral entropy
WAIS	Escala Wechsler para adultos

1. Introducción

La presente tesis doctoral tiene como objeto explorar las diferencias en funciones neurocognitivas (experiencias anómalas del yo) en esquizofrenia y en evaluar sus bases neurobiológicas que permitan segregar subgrupos biológicamente relevantes dentro de este síndrome, es decir estudiar los sustratos cerebrales de este trastorno mental.

Este trabajo de investigación ha dado lugar a la publicación de tres artículos científicos en revistas indexadas en el Journal Citation Report (JCR) entre 2020 y 2025. La producción científica resultante ha permitido la redacción de esta tesis como un compendio de publicaciones.

El objetivo de este primer capítulo introductorio es el de exponer la coherencia temática de la tesis doctoral. A continuación se resumirán las principales características y mecanismos biológicos descritos para la esquizofrenia. Los siguientes subapartados de este capítulo se centran en justificar la necesidad de explorar los fundamentos biológicos de las experiencias anómalas del yo en los pacientes con psicosis y su relación con las alteraciones cognitivas y neurofisiológicas dirigidos a una mayor clarificación y conocimiento del síndrome de la esquizofrenia. En los siguientes capítulos se discutirán los hallazgos de nuestras investigaciones. Finalmente se resumirán las conclusiones de nuestros estudios y se presentarán propuestas de futuras líneas de investigación.

1.1 Compendio de publicaciones: consistencia temática.

El campo que nos ocupa ha de hacer frente a numerosos retos. La ausencia de agentes causales precisos y bien controlados en la esquizofrenia, o esquizofrenias, ha determinado una definición de este trastorno en función de varios síntomas o alteraciones específicos, no siendo ninguno de ellos exclusivo de esta entidad nosológica (Lemos, 1989; Lemos, et al., 2010). Los hallazgos de las investigaciones en este campo realizadas en los últimos años han puesto de manifiesto la necesidad de un cambio de paradigma en el estudio de la esquizofrenia (Faden & Citrome, 2023; Molina & Blanco, 2013; Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009). Las evidencias empíricas disponibles parecen apoyar la existencia de distintos subgrupos de esquizofrenias (Berman, et al., 1998; Boget, Hernández & Humbert, 1988; Evans, et al., 1996; Goldstein, et al., 1997; Voruganti, Heslegrave & Awad, 1997). La visión clásica de la esquizofrenia como un trastorno mental singular puede ser errónea y la razón de la inconsistencia obtenida en la investigación en este campo.

Describir y definir la naturaleza y las variantes de la experiencia humana, más que tratar sobre los mecanismos causales o los procesos que las producen (Saas and Parnas 2007), constituye el punto de partida objeto de esta investigación centrada en los sustratos cerebrales de las experiencias mentales en los trastornos psiquiátricos.

El desarrollo de técnicas de evaluación neuropsicológicas junto con los avances en la exploración de alteraciones neurofisiológicas subyacentes ha permitido realizar importantes progresos en el conocimiento de esta población. Sin embargo, actualmente los estudios centrados en las bases neurobiológicas asociadas a las experiencias anómalas del yo de las personas con esquizofrenia siguen siendo escasos.

Esta tesis doctoral se centra en tres aspectos principales. Primero, explorar la posibilidad de identificar subgrupos dentro del síndrome de la esquizofrenia, existen investigaciones previas que apoyan la idea de definir subgrupos dentro del síndrome psicótico (Carruthers et al.,2019; Fernández-Linsenbarth, I et al,2021). Segundo, adaptar y validar al español un inventario que permita la exploración de las experiencias anormales tipo psicótico. Y en tercer lugar, la evaluación de los sustratos neurofisiológicos y neurocognitivos alterados en los sujetos con psicosis y su relación a las experiencias anómalas del yo.

Es importante señalar que, aunque los tres artículos publicados se sostienen por sí mismos como estudios completos, aportan en su conjunto una visión complementaria sobre las autoexperiencias anómalas del yo, su presencia en los pacientes con psicosis y su relación con alteraciones en EEG y la cognición. Estos datos pueden considerarse una aportación de intereses científico para ampliar el conocimiento sobre este trastorno mental.

Así, este documento ofrece una conclusión que abarca los resultados de los tres artículos y resume sus contribuciones en su conjunto.

La presente tesis doctoral está organizada en 8 capítulos. Esta introducción es seguida por los objetivos e hipótesis de estudio, los tres artículos que han sido publicados con sus referencias, una discusión general sobre las investigaciones realizadas y las conclusiones de dicho estudio.

1.2 Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial lo que la convierte en uno de los trastornos mentales más prevalentes (Saha et al., 2005).

Generalmente se manifiesta la esquizofrenia entre los 16 y 30 años, con una incidencia ligeramente mayor en hombres que en mujeres. La etiología de la esquizofrenia es compleja y multifactorial, implicando una combinación de factores genéticos, neurobiológicos y ambientales. El diagnóstico de este síndrome ha supuesto un reto debido fundamentalmente a la heterogeneidad de los síntomas y al desconocimiento de su etiología.

Las personas diagnosticadas con esquizofrenia presentan síntomas que sugieren una clara superposición de dimensiones (Tamminga y Holcomb, 2005). Por otra parte, desde el punto de vista anatómico diferentes subgrupos de pacientes muestran diferentes grados y alcance de déficits estructurales (Lubeiro et al., 2016). La variabilidad de estos datos conlleva a una escasa capacidad de replicación entre estudios que impide que los resultados relativos a la disfunción cerebral en la esquizofrenia puedan ser útiles para establecer su diagnóstico o tratamiento (Molina y Blanco, 2013).

El diagnóstico de la esquizofrenia ha estado sujeto a debates desde las primeras descripciones de la enfermedad. Actualmente ni siquiera está claro si la esquizofrenia debe ser considerada un síndrome, como asumió Bleuler en 1911, a través de la identificación de un 'grupo de esquizofrenias' según describen las guías diagnósticas DSM y CIE o como sugieren Tandon y colaboradores en 2008, considerarla una enfermedad cuyo factor determinante es su especificidad.

Las principales guías utilizadas en el momento actual en el diagnóstico de esquizofrenia son la DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición) y la CIE-11 (Clasificación internacional de enfermedades, undécima revisión). Ambas guías diagnósticas (American Psychiatric Association, 2013, World Health Organization, 2019) mantienen una conceptualización similar del síndrome.

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por una variedad de síntomas que se clasifican en diferentes dominios (American Psychiatric Association, 2013):

1. **Síntomas Positivos:** Incluyen alucinaciones (frecuentemente auditivas), delirios (creencias falsas y persistentes), trastornos del pensamiento (ideas desorganizadas) y movimientos desorganizados o anormales. Estos síntomas pueden ser muy perturbadores para el individuo y son a menudo los más obvios y tratados en la práctica clínica.
2. **Síntomas Negativos:** Estos reflejan una disminución o ausencia de capacidades normales. Incluyen aplanamiento afectivo, anhedonia, alogia y abulia. Estos síntomas pueden contribuir significativamente a la disfunción social y ocupacional del individuo.
3. **Síntomas Cognitivos:** dificultades cognitivas que afectan la memoria, la atención junto con alteraciones en el procesamiento sensorial y la capacidad inhibitoria, funciones ejecutivas y déficits en la cognición social. Los déficits cognitivos son un predictor importante de la funcionalidad a largo plazo y la calidad de vida en personas con esquizofrenia.

La presencia de estos síntomas debe causar una disminución significativa en el funcionamiento en áreas importantes como el trabajo, las relaciones interpersonales y otras áreas de la vida; y el diagnóstico debe excluir otras condiciones médicas o psiquiátricas que podrían explicar los síntomas (American Psychiatric Association, 2013).

El pronóstico de la esquizofrenia varía considerablemente entre los individuos. Algunos pacientes pueden experimentar una remisión completa de los síntomas, mientras que otros

pueden cursar forma crónica o recurrente con un impacto profundo en la calidad de vida y generar importantes deficiencias en el funcionamiento socio-laboral (Fischer BA, Buchanan RW, 2017).

Las personas diagnosticadas con esquizofrenia presentan tasas de mortalidad entre dos y tres veces más altas cuando se comparan con la población general, lo que supone una reducción de la esperanza de vida de 10 a 25 años (Laursen et al., 2012). Se trata de una de las principales causas de discapacidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

1.3 Fenomenología de las alteraciones del yo. Ipseidad.

La fenomenología, como rama de la filosofía que trata de describir la experiencia humana de *estar en el mundo*, ofrece un análisis descriptivo y reflexivo detallado sobre las experiencias subjetivas del ser humano: cómo el hombre experimenta su realidad y la del mundo, “el auto-descubrimiento de la razón en presencia de objetos inteligibles” (Sokolowski 2000), subrayando que la conciencia del ser humano no es un objeto más dentro del mundo, sino una actividad intencional y dinámica que estructura toda experiencia como describieron Maurice Merleau-Ponty y Jean-Paul Sartre y que se define como la experiencia subjetiva fundamental que permite al individuo estar en relación con el mundo y consigo mismo.

Los objetos inteligibles hacen referencia, para la fenomenología, a cómo el mundo se manifiesta conscientemente y cómo son las estructuras de la experiencia subjetiva.

Los trastornos mentales asientan en muchos casos sobre alteraciones en la relación que el sujeto establece con otras personas o situaciones, es decir sobre una intención de la conciencia perturbada. Conocer y comprender la relación entre la actividad cerebral y el mundo es una pieza clave para entender la conciencia normal y sus alteraciones psiquiátricas. Dentro de este campo se han hecho propuestas para explicar los procesos mentales alterados centrados en la experimentación de uno mismo como centro y núcleo de la propia experiencia, a la que se ha denominado *ipseidad*. Son tres los aspectos que definen la alteración de la ipseidad i) *hiperreflexividad* que se refiere a formas exageradas de autoconciencia en las que aspectos del propio yo se experimentan como si fueran objetos externos, ii) *sentido disminuido de sí mismo* (“ya no me siento que soy yo”) en el que se percibe un sentido debilitado de existir como una fuente vital y coherente de conciencia y acción y, iii) *alteración de la conciencia del mundo*, se produce una transformación en la manera en que la persona se relaciona con la realidad exterior, vive el mundo como algo extraño, separado, abstracto. (Sass y Parnas 2003; 2007).

Las alteraciones de la subjetividad están presentes en diversas condiciones psicológicas y psiquiátricas, resultandos esenciales para comprender la esquizofrenia. Esta se caracteriza por la pérdida de contacto entre el sujeto o su conciencia y la realidad.

Los propios Saas y Parnas, a propósito de la alteración de la ipseidad en la esquizofrenia, describieron: “no es fundamentalmente un trastorno de la autoimagen o de la identidad social, tampoco implica continuidad de identidad en el tiempo, sino que se trata de la alteración de un sentido más fundamental de existir, como una entidad que experimenta una clase de polo subjetivo implícito que normalmente sirve de punto central vital de la vida subjetiva”.

Dentro del *Modelo de la Perturbación de la Ipseidad* (Sass, 2014) quedaron definidas las autoexperiencias anómalas (Anomalous self-experience) (ASE), también denominadas experiencias anómalas del self, como alteraciones subjetivas en la experiencia de uno mismo (ipseidad) y del mundo.

Los trastornos del yo (self) suelen surgir al final de la infancia y la adolescencia temprana y, por lo tanto, ofrecen un fenotipo diana del desarrollo, que antecede al inicio de las principales afecciones del espectro de la esquizofrenia.

Las autoexperiencias anómalas se tratan de experiencias habituales y consideradas centrales entre las personas con esquizofrenia (Park & Nasrallah, 2014; Parnas et al., 2005; Parnas & Handest, 2003), que se encuentran asociadas con todas las fases de la esquizofrenia: premórbida (Brent et al., 2014), prodrómica (Moller & Husby, 2000; Nelson et al., 2012), primer episodio (Haug et al., 2012a) y fases crónicas de la enfermedad (Nordgaard & Parnas, 2014). Parece que permanecen estables en el curso de esta enfermedad (Nordgaard J, Nilsson LS, Saebye D, Parnas J, 2018). Además, las ASE predicen la conversión a psicosis en personas con alto riesgo clínico (Nelson et al., 2012) y están elevadas en familiares de primer grado de personas con esquizofrenia y también en trastornos del espectro de la esquizofrenia. Se ha descrito la esquizofrenia como un trastorno primario del self (Sass LA, Parnas J., 2003).

Las teorías de las ASE sugieren trastornos en el sentido del yo distinguiendo distintas áreas: (1) la cognición (2) autoconocimiento; (3) conciencia y presencia; (4) corporeidad; (5) delimitación del yo y (6) reorientación existencial.

Las descripciones hechas por distintos grupos de investigación: (Fernández-Linsenbarth et al. 2021, Woodward y Heckers, 2015) sobre la existencia de biotipos dentro del síndrome de la esquizofrenia atendiendo a los distintos déficits cognitivos (altos o bajos) hallados, constituyen una de las bases que permiten plantearnos que las autoexperiencias anómalas (una de cuyas áreas constitutivas es la cognición), podrían ser una característica a tener en cuenta para la definición de subtipos de esquizofrenia.

El interés el estudio de trastornos del yo en las últimas dos décadas ha dado lugar a nuevas líneas de investigación sistemática y al desarrollo de herramientas de evaluación, dos de las más utilizadas en la práctica clínica e investigadora en el momento actual son:

- The examination of anomalous self-experience (EASE)
- The inventory of Psychotic -like anomalous self-experiences (IPASE)

1.3.1. Herramientas de evaluación de las experiencias anómalas del yo:

EASE: Examination of Anomalous Self-Experience

El EASE es una herramienta clínica diseñada para evaluar experiencias anómalas del yo, las cuales son características fundamentales en los trastornos del espectro esquizofrénico.

Fue desarrollado por Josef Parnas y colaboradores en 2005 con base en la fenomenología psiquiátrica. Su objetivo es identificar alteraciones en la vivencia subjetiva del self.

Se trata de una herramienta semiestructurada de comprobación de anomalías experienciales o subjetivas que pueden considerarse trastornos de conciencia del yo, en las que un entrevistador previamente capacitado, familiarizado con la lista de verificación y con habilidades de entrevista y conocimiento de psicopatología explora en una o dos sesiones (de 1 a 2 horas de duración) las autodescripciones obtenidas de pacientes que sufren trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Constituye la principal medida de la auto-perturbación mínima (gold-standard).

La exploración de las experiencias anómalas se encuentran estructuradas en 5 dimensiones: 1)Autoconciencia e implicación en el mundo, 2) corporalidad, 3)experiencias corporales, 4) auto-demarcación , 5) orientación existencial.

The inventory of Psychotic -like anomalous self-experiences (IPASE)

Este inventario, del que previamente solo existía la versión original en lengua inglesa, elaborado por Cicero y colaboradores, ha sido objeto de estudio del primero de los artículos de la presente tesis doctoral, consistiendo el mismo en la *Adaptación y validación al español de Inventory of psychotic -like anomalous self -experiences (IPASE)*; en comparación con el EASE este inventario (IPASE) permite una medición más estandarizada de las alteraciones en las experiencias anómalas del yo.

Se trata de un inventario autoaplicado, más corto y fácil de aplicar, como alternativa a las entrevistas fenomenológicas (Nelson B. et al., 2019). Mediante un total de 57 preguntas los participantes indican cuanto de acuerdo están con los enunciados en una escala de 1 (totalmente en desacuerdo) a 5 (totalmente de acuerdo).

Tiene una estructura de cinco factores manteniendo las mismas áreas de exploración que recogían las teorías de las ASEs previamente comentadas. El primer factor, *cognición*, incluye elementos relacionados con las dificultades con los procesos de pensamiento, como la interferencia del pensamiento sentir como pensamientos existen en el espacio, fuera de la cabeza, y el pensamiento haciendo eco. El segundo factor, *autoconocimiento y presencia*, contiene ítems relacionados con la pérdida básica del uno mismo o la identidad y la pérdida de conexión con el mundo. El tercer factor, *conciencia*, incluye ítems sobre las alteraciones en la experiencia del tiempo, alteraciones en la intencionalidad y dificultad para distinguir entre

imaginación y realidad. El cuarto factor, *somatización*, está constituido por ítems que involucran alteraciones en las experiencias corporales, como sentir que el cuerpo está cambiando de forma o es difícil de controlar, pensamientos de no sentirse presente ni físicamente dentro del cuerpo. El último factor, *delimitación del yo*, contiene ítems relacionados con un límite que se desintegra entre el yo y el mundo, o un sentimiento de inexistencia (Cicero D. et al., 2017).

La IPASE ofrece una puntuación para cada subescala y una puntuación total. Se trata de un instrumento con una alta fiabilidad interna ($\alpha=0,97$).

Las investigaciones realizadas utilizando este autoinforme (IPASE) indican invarianza en las puntuaciones entre sexos; correlaciones positivas con experiencias de tipo psicótico y autoconciencia y correlaciones negativas con autoinforme y medidas de tareas de claridad del autoconcepto y autoestima; puntuaciones más altas en los participantes con esquizotipia positiva en cotejo con los grupos de comparación y esquizotipia negativa; puntuaciones más altas en pacientes con esquizofrenia en comparación con controles sanos (Cicero D. et al., 2017).

Al comparar los participantes con esquizofrenia con los controles sanos se obtuvieron puntuaciones totales más altas en los primeros. Los resultados obtenidos en las investigaciones posteriores demostraron que para cada aumento de una unidad en la puntuación total de IPASE (rango 1 a 5), las probabilidades de ser clasificado como esquizofrenia aumentaba en un 771% (Raballo, 2011). El IPASE se correlacionó fuertemente con psicopatología general y síntomas psicóticos positivos, moderadamente con síntomas negativos y débilmente con síntomas maníacos.

1.4 Funciones cognitivas y experiencias anómalas del yo

Como fue comentado en el primer apartado de esta introducción, la esquizofrenia es un trastorno caracterizado no sólo por síntomas prototípicos positivos y negativos de psicosis, sino también por déficits en la neurocognición (Heinrichs & Zakzanis, 1998).

Las alteraciones neurocognitivas son una característica central de los trastornos psicóticos estando presentes desde etapas tempranas de la enfermedad, incluso antes del inicio de los síntomas psicóticos evidentes, y persisten a lo largo del curso del trastorno.

El deterioro cognitivo en personas con esquizofrenia está bien documentado en una amplia variedad de dominios: funcionamiento ejecutivo (Orellana & Slachevsky, 2013), razonamiento (Goel et al., 2004; Mirian et al., 2011), memoria visual y verbal (Aleman et al., 1999; Brebion et al., 1997; Rushe et al., 1999), memoria de trabajo (Barch et al., 2002; Gold et al., 2019) y atención.

Las deficiencias cognitivas presentes son variables importantes para comprender la morbilidad en la esquizofrenia: tienen un impacto significativo en la funcionalidad diaria y la calidad de vida de los pacientes.

Las experiencias anómalas del yo (ASE) pueden ser la base de los déficits neurocognitivos en la esquizofrenia (Trask C. L et al., 2021) y pueden relacionarse con otras funciones alteradas de la psicosis que requieren procesamiento cognitivo.

De los dominios de las ASE, explorados con el EASE, los trastornos en la cognición son los de mayor asociación con déficits en la neurocognición (Trask C.L. et al., 2021).

Aunque las bases de las experiencias anómalas del yo no están todavía claramente definidas, existen dos modelos recientes de los sustratos cerebrales del yo que definen la relación entre ASEs y neurocognición:

-Modelo básico de auto-especificidad: desarrollado por Georg Northoff ofrece un marco teórico que aborda cómo el cerebro genera el sentido del "yo" (self) al integrar procesos cerebrales específicos y no específicos en tiempo y espacio. Este modelo busca explicar cómo ciertas áreas y redes cerebrales contribuyen a las características centrales de la conciencia de uno mismo, basándose en propiedades intrínsecas del cerebro en reposo y en la interacción con estímulos externos. Y considera que la auto experiencia está basada en gran medida en la actividad cerebral espontánea.

-Modelo espacio-temporal: Describe la relación entre la neurocognición “obstaculizada” y las alteraciones del yo en la esquizofrenia y la relación entre las características funcionales del cerebro en reposo y las experiencias del self, es decir cómo el cerebro integra la información en el espacio y el tiempo para generar la conciencia del "yo" y procesar experiencias. Este modelo destaca que el procesamiento cerebral no ocurre únicamente en términos de áreas específicas (espacio) o de dinámicas temporales (tiempo), sino que depende de una interacción constante entre ambos. Propone una unión entre el experiencial-subjetivo y el neuronal objetivo, medidas que pueden estar directamente relacionadas con la experiencia subjetiva. También establece una distinción entre los síntomas superficiales y profundos que se vinculan ambos con distintas formas de la actividad neuronal, donde los niveles profundos se refieren a las experiencias subjetivas del self, tiempo, espacio y cuerpo y cuyas alteraciones pueden estar presentes en la neurocognición (Northoff G., 2016b).

Los estudios que han examinado la posible relación entre ASEs y cognición general en psicosis han presentado resultados contradictorios hasta la fecha:

- En un informe preliminar no se encontró relación entre ASEs y rendimiento neurocognitivo basado en el Cambridge Neuropsychological Test en 31 pacientes con esquizofrenia (Nordgaard J, Revsbech R, Henriksen MG., 2015).
- En adolescentes y adultos jóvenes en riesgo, las puntuaciones neurocognitivas globales utilizando la batería MATRICS y las ASEs valorada con el Examen de experiencias personales anormales (EASE) no estaban relacionados (Comparelli A, et al., 2016).

- Usando una batería que comprende velocidad psicomotora, memoria de trabajo, visual y verbal y funciones ejecutivas, los autores describieron una asociación entre ASEs y déficits de memoria verbal (Haug E, et al., 2012).
- En una muestra mixta de alto riesgo y primeros episodios de psicosis y controles sanos, en la puntuación de seguimiento de fuente compuesta de varias mediciones neurocognitivas y neurofisiológicas mostró una asociación significativa con las puntuaciones EASE totales (Nelson B, 2019).
- Un informe en adolescentes con alto vs bajo riesgo de psicosis mostró una asociación directa entre la metacognición y la perturbación del yo (Koren, D., et al., 2019).

Una posible razón detrás de estas discrepancias es que algunas puntuaciones cognitivas pueden relacionarse con ciertas alteraciones en las experiencias del self pero no con otras, mientras que la literatura previa se ha centrado en las asociaciones globales entre los ASEs y la neurocognición.

Estos resultados ambivalentes en las investigaciones han constituido motivos para animarnos a un examen empírico adicional de la conexión entre las habilidades cognitivas y los ASEs en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, teniendo además presente la perspectiva propuesta por investigaciones previas (Fernández-Linsenbarth, I et al en 2021, Clementz et al., 2016) que respaldan la idea de la definición de subgrupos dentro del síndrome psicótico basados en el rendimiento cognitivo cuyos análisis diferenciaron grupos de pacientes con deterioro cognitivo severo y otro con deterioro moderado en las investigaciones de Fernández-Linsenbarth y de forma coherente con estos hallazgos en los que se definen distintos biotipos cognitivos, las investigaciones el grupo de Clementz informaron de tres biotipos, dos con deterioro cognitivo significativo y uno cognitivamente preservado.

La cognición social también se relaciona con la experiencia del yo, dada la gran dimensión interpersonal del autoconcepto en el ser humano.

Una proporción de la ASEs se relaciona con el comportamiento interpersonal (autodelimitación, presencia en el mundo o confianza básica en los demás) (Parnas J, et al., 2005,; Saas LA, Parnas J., 2007).

Se ha propuesto una posible influencia negativa de los ASEs en la cognición social en los trastornos psicóticos (Nelson, B., Sass, L.A., et al., 2009): a propósito de los resultados obtenidos en distintas investigaciones:

- Se encontró una asociación entre los ASE y las puntuaciones de inteligencia emocional (medida con la prueba de inteligencia emocional de Meyer, Salovey y Caruso, MSCEIT) (Cicero DC, Klaunig MJ, Trask CL, Neis AM., 2016).
- Los datos empíricos que utilizan imágenes funcionales de hecho avalan una conectividad alterada en la esquizofrenia entre las áreas que respaldan la experiencia del yo y las relaciones entre uno mismo y el otro (Ebisch, S. J., et al., 2014).

- Más recientemente, los déficits de la cognición social se han revisado a la luz del funcionamiento de las neuronas espejo, la teoría de la mente, el mimetismo, la autoconciencia y los fenómenos de autoagencia (Van der Weiden, et al., 2015).

Tomados en conjunto estos hallazgos de las distintas investigaciones parece factible pensar en la existencia de una relación entre los ASE y la cognición social en la esquizofrenia.

Y a partir de esta idea surgió una de las hipótesis de investigación que ha motivado la presente tesis doctoral : la cognición general predeciría experiencias anómalas del yo y que, las experiencias anómalas del yo dificultarían la cognición social.

1.5 Alteraciones básicas del yo y mecanismos neurobiológicos: electroencefalografía

Los fundamentos biológicos de las experiencias anómalas del yo en la esquizofrenia han sido poco investigados. Un análisis encontró una asociación entre las experiencias anómalas básicas del yo y una disminución en el volumen del córtex cingulado anterior (Bonoldi et al., 2019). Los hallazgos de las investigaciones centradas en definir los sustratos cerebrales de la esquizofrenia han descrito alteraciones funcionales y estructurales en las que resalta la importancia del EEG como herramienta fundamental para investigar dichas perturbaciones.

El electroencefalograma (EEG) es una técnica de registro neurofisiológico no invasiva que refleja la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Detecta oscilaciones neuronales generadas por la actividad sincrónica de las neuronas corticales, principalmente en la corteza superficial, que brindan información sobre el funcionamiento neural y los estados cerebrales (Teplan, 2002). Estas oscilaciones varían en frecuencia, amplitud y sincronización, y están relacionadas con diferentes aspectos de la actividad cerebral que permite analizar funciones cerebrales tanto normales como patológicas.

Es una herramienta clave para estudiar la actividad eléctrica cerebral subyacente a través de la información de ritmos cerebrales definidos en bandas según su patrón de frecuencia (delta, theta, alpha, beta y gamma), conectividad funcional entre regiones cerebrales, procesamiento de estímulos (P300, N400) a través de paradigmas específicos (respuestas evocadas), patrones de actividad eléctrica neuronal y su coordinación en diferentes estados cerebrales (sincronización/desincronización).

El EEG que refleja la actividad sincronizada de ensamblajes neuronales probablemente subyacentes a las funciones mentales (Varela et al., 2001), podría ser útil para analizar los sustratos de las ASE debido a su modulación durante la actividad cognitiva. La sincronización de fase se refiere a la relación entre las estructuras temporales de las señales neuronales independientemente de la amplitud de la señal. Se dice que dos señales son sincrónicas si sus ritmos coinciden. Los conjuntos neuronales proporcionan un marco conceptual para la

integración de la actividad neuronal distribuida. Hay evidencias convergentes que indican que la sincronía de fase probablemente esté involucrada en la integración cerebral (Varela et al, 2001).

En el contexto del EEG el estado cerebral hipersincrónico hace referencia a que las oscilaciones neuronales, que normalmente muestran un equilibrio entre sincronía y desincronía para permitir una actividad cerebral dinámica y flexible, se encuentran excesivamente sincronizadas en ciertas condiciones y este estado hipersincrónico puede estar asociado con alteraciones en la conectividad funcional del cerebro. El parámetro fuerza de la conectividad (Connectivity Strength (CS)) representa un promedio de las conexiones funcionales de la red. Valores más altos de fuerza de la conectividad implican una mayor sincronía promedio entre las poblaciones neuronales en todo el cerebro.

Investigaciones recientes apoyan que los valores de conectividad estructural pueden segregar grupos biológicamente válidos dentro de la esquizofrenia (Lubeiro et al., 2016 ; Wheeler et al., 2014).

Se ha descrito que las personas con esquizofrenia presentan un déficit en la modulación de la actividad eléctrica cerebral durante tareas cognitivas en comparación con controles sanos, lo cual está relacionado tanto con los síntomas cognitivos como con los clínicos (Bachiller et al., 2014; Gómez-Pilar et al., 2018a; Molina et al., 2018; 2020, Á. Díez et al., 2024). La fuerza de la conectividad (CS) de la red cerebral en EEG se ha encontrado aumentada en la esquizofrenia en comparación con controles sanos (Gómez-Pilar et al., 2018a) y pacientes bipolares (Cea-Cañas et al., 2019). Además, estos pacientes exhiben una mayor actividad cortical en estado de reposo (Cea-Cañas et al., 2020; Díez et al., 2013), lo que también se ha vinculado a déficits en la modulación durante una tarea oddball P300 (Bachiller et al., 2014; Molina et al., 2018; Iglesias-Tejedor et al., 2022).

También se observa una mayor reactividad cortical tras pulsos únicos de estimulación magnética transcraneal aplicados sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en comparación con controles sanos, lo que está asociado con la modulación del EEG (Fernández-Linsenbarth et al., 2024).

La transmisión inhibitoria desempeña un papel crucial en la actividad cognitiva, ya que permite la selección adecuada de los ensamblajes sinápticos subyacentes (Buzsáki, 2009). Por lo tanto, un déficit inhibitorio podría conducir a una actividad desorganizada, resultando en una red hiperactiva e hipomodulatoria que compromete la diversidad y flexibilidad necesarias para una función cerebral normal contribuyendo a los síntomas y déficits cognitivos. Es verosímil que un déficit inhibitorio caracterice un biotipo de pacientes con esquizofrenia: de acuerdo a los hallazgos de Volk et al., 2012 , diferentes marcadores biológicos de este déficit inhibitorio convergen en un grupo de pacientes pero están ausentes de otro. En esta misma línea se ha descrito en la investigación de Fernández-Linsenbarth en 2021 dos biotipos dentro del síndrome psicótico , en el que solo uno de ellos presentaba una mayor fuerza de conectividad funcional, una mayor excitación cortical, lo que se traduciría en un aumento en la sincronía media de la señal EEG.

Es a propósito de las investigaciones expuestas previamente sobre las que surge nuestra investigación que busca ampliar el conocimiento sobre las alteraciones neurofisiológicas y la presencia ASEs en los sujetos con psicosis y la definición de biotipos dentro de este síndrome.

2. Hipótesis

Las hipótesis del presente trabajo son:

- 1) La existencia de percepciones anómalas en la experiencia del yo en los pacientes con psicosis supone una manifestación clínica frecuentemente presente y su valoración requiere de instrumentos adaptados y validados al español para la exploración y estudio de estos síntomas en los pacientes en el ejercicio de la práctica clínica y científica.
- 2) La evaluación de la cognición general, previamente relacionada con la existencia de biotipos válidos en la psicosis, predeciría las autoexperiencias anómalas en los pacientes con psicosis y estas autoexperiencias anómalas obstaculizarían la cognición social.
- 3) El déficit de actividad inhibitoria, potencialmente relacionado con la existencia de biotipos en la psicosis, podría aumentar la frecuencia de las experiencias fenomenológicas (autoexperiencias anómalas) en los pacientes con psicosis.

3. Objetivos

- Objetivo general: Estudiar las diferencias en funciones neurocognitivas (experiencias anómalas del self), valorando su relación con parámetros relacionados previamente con la definición de grupos biológicamente relevantes dentro del síndrome de la esquizofrenia, y así contribuir a su definición.
- Objetivo específico 1: Adaptar y validar el *Inventory of psychotic-like anomalous self-experiences (IPASE)* del inglés al español que permita evaluar las autoexperiencias anómalas tipo psicótico a través de un inventario autoaplicado.
- Objetivo específico 2: Explorar las diferencias entre los grupos segregados entre funciones cognitivas y puntuaciones clínicas.
- Objetivo específico 3: Explorar las diferencias en funciones cognitivas entre los grupos segregados en función de las variables estructurales y funcionales de conectividad basándose en medidas globales de la organización y modulación de la red cerebrales derivadas de la teoría de grafos.

4. Artículo 1.

Adaptation and validation of the inventory of psychotic like anomalous self-experiences (IPASE) into Spanish to assess anomalous self-experiences

Adaptación y validación al español de *Inventory of psychotic-like anomalous self-experiences (IPASE)* para valorar las autoexperiencias anómalas

Publicado en: The European Journal of Psychiatry 39 (2025)100276

Factor de impacto: 2.5 (2023) Psiquiatría (Q2) 120/279

doi: [10.1016/j.eipsy.2024.100276](https://doi.org/10.1016/j.eipsy.2024.100276)

Autores: Marta Hernández-García ^{a,b, *}, Rosa M. Beño-Ruiz-de-la-Sierra ^b, Jose Luis Quintana-Velasco ^c, Ines Fernández-Linsenbarth ^b, Olga Santesteban-Echarri ^d, Vicente Molina Rodríguez ^{a,b}

a Psychiatry Service, Clinical Hospital of Valladolid, Valladolid, Spain

b Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Spain

c Psychiatry Service, Rio Hortega Hospital, Valladolid, Spain

d Mood and Adult Psychosis Programs, Foothills Medical Center, Calgary, Alberta, Canada

*Corresponding author

5. Artículo 2.

Anomalous self-experiences are related to general cognition deficits in schizophrenia

Las experiencias personales anómalas están relacionadas con déficits cognitivos generales en la esquizofrenia

Publicado en: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2021 Jun;271(4):707-712

doi: [10.1007/s00406-020-01213-z](https://doi.org/10.1007/s00406-020-01213-z)

Factor de impacto: 5,76 Neurología clínica (Q1) 417212 Psiquiatría (Q2) 43/155

Autores: Marta Hernández-García ¹, Marta Gómez-García¹, Eva Sotelo ¹, Inés Fernández-Linsenbarth ³, Pilar Andrés-Olivera ², Rubén de Alarcón-Gómez ², María Fe Muñoz-Moreno ⁴, Vicente Molina ^{1,3}

1. Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España.
2. Departamento de Psiquiatría, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
3. Servicio de Psiquiatría, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.
4. Soporte Metodológico y Estadístico, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España.
5. Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España. vicente.molina@uva.es.
6. Departamento de Psiquiatría, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. vicente.molina@uva.es.

6. Artículo 3.

Abnormal self-experiences related to a hypersynchronous brain state in schizophrenia

Experiencias personales anormales relacionadas con un estado cerebral hipersincrónico en la esquizofrenia

Publicado en : *Schizophrenia Research*. 222 (2020), 538-540

doi: [10.1016/j.schres.2020.03.056](https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.056)

Factor de impacto: 4.939 Psiquiatría (Q1) 37/156

Autores: Marta Hernández-García ^a, Carmen Martín-Gómez ^b, Marta Gómez-García ^a, Javier Gomez-Pilar ^{c d}, Pablo Núñez-Novo ^c, Antonio Arjona-Valladares ^{e i}, María Victoria Alejos-Herrera ^f, Maria Teresa Lozano-López ^b, Sinta Gamonal Limcaoco ^b, Carlos Molina-Novoa ^g, Vicente Molina ^{a d h}

^a Psychiatry Service, Clinical Hospital of Valladolid, Ramón y Cajal, 3, 47003 Valladolid, Spain

^b Psychiatry Service, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Spain

^c Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén, 15, 47011 Valladolid, Spain

^d Biomedical Research Networking Center in Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Spain

^e Psychiatry Department, School of Medicine, University of Valladolid, Av. Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, Spain

^f Neurophysiology Service, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Spain

^g University of Salamanca, Medical School, Spain

^h Neurosciences Institute of Castilla y León (INCYL), School of Medicine, University of Valladolid, Av. Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid, Spain

ⁱ Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Spain.

7. Discusión

Esta tesis doctoral surge desde la conceptualización de la esquizofrenia como un trastorno de la experiencia de sí mismo o ipseidad, refiriéndose la ipseidad al sentido básico del yo, como núcleo de la propia experiencia que proporciona el punto central de orientación para el ser humano.

Las autoexperiencias anómalas, también denominadas experiencias anómalas del yo/self, (ASE) son perturbaciones en la experiencia subjetiva del yo presentes en los pacientes con esquizofrenia que constituyen una característica clínica prevalente dentro de la alta heterogeneidad de estos pacientes.

Las investigaciones previas de los fundamentos cognitivos y biológicos vinculados a las experiencias anómalas del yo, así como la propia evaluación de estas, han sido escasas hasta la fecha.

El conjunto de los hallazgos de los estudios aquí incluidos apoya la utilidad de explorar las autoexperiencias anómalas del yo y su relación con características neurobiológicas y neuropsicológicas que podrían permitir la posibilidad de identificar subgrupos dentro de la esquizofrenia en función de sus características con independencia de su diagnóstico clínico.

En el primer estudio se realizó la adaptación y validación al español de *Inventory of psychotic-like anomalous self-experiences (IPASE)* para valorar las autoexperiencias anómalas, con el objetivo de disponer también en español (hasta la fecha solo existía la versión creada en inglés por el grupo de Cicero en 2017) de un instrumento relativamente corto y auto aplicado con el que evaluar las experiencias anómalas del self que permita, por su mayor facilidad y brevedad su aplicación en la investigación y en la práctica clínica.

La versión española de la escala IPASE mostró buenas propiedades psicométricas en términos de confiabilidad y validez para su aplicación en la evaluación de alteraciones en las autoexperiencias subjetivas en pacientes con esquizofrenia.

El segundo estudio tuvo como objetivo estudiar la relación entre ASE y la cognición general y social en la esquizofrenia. Los resultados indicaron que existía una relación significativa entre ciertos dominios de la cognición general y las experiencias anómalas del yo en la esquizofrenia. Sin embargo, no se pudo identificar ninguna relación significativa entre el inventario IPASE y las puntuaciones de cognición social en nuestra muestra de 41 pacientes adultos diagnosticados de esquizofrenia.

En el tercer estudio se exploró la correlación entre el IPASE y el EEG analizándose la modulación de entropía espectral (SE) y los valores de la fuerza de conectividad (CS) pre- y post-estímulo en una muestra de 25 pacientes con esquizofrenia. Se pudo identificar como las puntuaciones totales del IPASE se correlacionaron con los valores de CS y SE, aunque cada uno se asoció con puntuaciones de diferentes subescalas.

Estos hallazgos plantean la posibilidad de que un estado de línea base hipersincrónico pueda dificultar la experiencia pre-reflexiva del origen propio de la actividad mental (la base de las ASE) y que los déficits en la modulación del EEG relacionados con la tarea puedan, en particular, obstaculizar la capacidad de identificarse a uno mismo como un individuo separado en el mundo.

En los siguientes apartados, los hallazgos de los estudios incluidos en esta tesis doctoral se discuten en profundidad y se integran considerando la literatura previa en el campo.

7.1 Exploración de las autoexperiencias anómalas con un inventario

El estudio de las autoexperiencias anómalas se remonta a algunos de los primeros pensadores que definieron la esquizofrenia (Bleuler E., 1911; Parnas J., 2011); la fenomenología es la disciplina especialmente interesada en la descripción y explicación de la estructura de la experiencia humana de “estar en el mundo” (Sass L.A., 2007; Sass L.A., 2010) que está ofreciendo en los últimos años un renovado entendimiento de la esquizofrenia (Pérez-Alvarez M, García-Montes JM et.al, 2010).

Desde el modelo fenomenológico, el trastorno del self en la esquizofrenia ha sido explorado y validado en numerosos estudios usando la entrevista semiestructurada *EASE* (*Examination of Anomalous Self Experience*) (HaugE, et al. 2014, NordgaardJ, et. L.,2014, Parnas J, et al. 2005)], constituyendo la principal medida de la auto-perturbación mínima (gold-standard) (Parnas J, et al. 2005) como se comentó en el primer apartado.

Con la intención de disponer de un instrumento relativamente corto y autoaplicado que evalúe las experiencias anómalas del self y que permitiera su mayor facilidad y brevedad su aplicación en la investigación y en la práctica clínica, el grupo de D.C. Cicero desarrolló *The Inventory of Psychotic-like Anomalous Self-Experiences* (*IPASE*) (CiceroDC, et al. ,2017).

Nuestro estudio se diseñó con el mismo objetivo con que el grupo de Cicero diseñó su estudio naturalístico, el de disponer de una herramienta que permitiera la evaluación de las experiencias anómalas del yo en individuos españoles. Para ello se realizó un proceso de adaptación y validación de la versión española del *The Inventory of Psychotic-like Anomalous Self-Experiences* (*IPASE*).

Siguiendo las directrices de la *Comisión Internacional de Tests* para la adaptación de tests, se obtuvo una versión lingüística y conceptualmente equivalente del inventario original y se contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico de Valladolid para la realización de este estudio.

El proceso y las características de la muestra poblacional utilizada para la validación de la versión española siguieron el modelo del *Estudio 4 de Validación en muestra clínica*, que constituye la fase del proceso de validación llevada a cabo en el Desarrollo y Validación del Inventario de Experiencias Anómalas de Autoconciencia Psicótica (*IPASE*) (Cicero D. C., et al. ,2017).

La cohorte del estudio estuvo compuesta por 171 sujetos: 112 pacientes (edad media 38 años; 68 hombres y 44 mujeres), de los cuales 87 fueron diagnosticados de esquizofrenia (70 pacientes crónicos y 17 pacientes con primer episodio) y 25 pacientes con trastorno bipolar. Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos mentales 5.^a edición (DSM -5). Además, se reclutaron 59 controles sanos (edad media 33,98 años; 29 hombres, 30 mujeres).

Las puntuaciones del *Inventario de autoexperiencias anómalas de tipo psicótico* IPASE han demostrado tener propiedades psicométricas adecuadas. Las puntuaciones más altas en el inventario indican una mayor presencia de experiencias personales anómalas.

En cuanto a la estructura interna de nuestro estudio es consistente con la obtenida en la versión original. En base a estos resultados, la versión española del IPASE puede considerarse un inventario fiable y válido para evaluar las experiencias anómalas del propio ser entre individuos con esquizofrenia en población española.

Como se esperaba, y en línea con resultados previos en poblaciones de habla inglesa, los individuos con esquizofrenia obtuvieron puntuaciones más altas en el IPASE que los controles sanos, de manera similar al estudio de validación del inventario.

Los análisis mostraron una estructura estable para las puntuaciones del IPASE entre hombres y mujeres, sin diferencias significativas en las puntuaciones totales o sus subescalas con respecto a la variable de género en los casos o controles. De manera similar, no se observó ninguna correlación significativa en términos de edad con la puntuación del IPASE en ninguno de los grupos, ni tampoco se observó dicha correlación en términos del nivel de educación en el grupo de control.

Estos datos sugieren la utilidad potencial de la versión española del IPASE en contextos clínicos y de investigación para detectar o evaluar alteraciones en la ipseidad (Kendler KS, et al. 2017).

7.2 Alteraciones básicas del yo y cognición en los trastornos psicóticos

Aunque las bases de las autoexperiencias anómalas (ASE) aún se comprenden mal, dada la compleja red neuronal involucrada en la experiencia de uno mismo, parece concebible que las ASE puedan estar relacionadas con otras funciones alteradas en las psicosis que requieren un procesamiento neurocognitivo coordinado.

Una relación entre las ASE y la neurocognición parece coherente con las propuestas recientes de sustratos cerebrales del yo, como el *Modelo básico de la autoespecificidad*, que considera que la experiencia del yo se basa en gran medida en la actividad cerebral espontánea (Northoff G, 2016a). En la misma línea, se esperaría una relación entre la neurocognición obstaculizada y las perturbaciones del yo en la esquizofrenia a partir del *Modelo espacio temporal* (Northoff G, 2016b), que también propone una relación entre las características funcionales del cerebro en reposo y la autoexperiencia.

Los estudios que evalúan las posibles relaciones entre las ASE y la cognición general en las psicosis han mostrado resultados contradictorios hasta la fecha, como se comentó en el apartado de la introducción.

En el área de la cognición social en la esquizofrenia existen hallazgos que respaldan una posible relación de causalidad con las ASE. Basándonos en estos resultados de investigaciones previas, planteamos nuestras hipótesis que fueron: 1) la cognición general predeciría experiencias personales anómalas y 2) las experiencias personales anómalas obstaculizarían la cognición social.

Con el objetivo de comprobar dicha hipótesis realizamos nuestro estudio, en el que incluimos 41 pacientes adultos con esquizofrenia, de ellos 30 eran pacientes crónicos y 11 de primeros episodios (26 hombres y 15 mujeres; rango de edad 18-65 años). Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM-5).

Los criterios de exclusión de los pacientes que se definieron en nuestra investigación incluyeron: antecedentes de enfermedad neurológica, traumatismo craneal con pérdida de conciencia, abuso de sustancias pasado o presente (excepto nicotina y caféina) y un coeficiente intelectual (CI) inferior a 70. Se tratan de criterios que podían interferir como variables de confusión frente a la clínica de psicosis en la realización de las pruebas. Todos los pacientes estaban recibiendo dosis estables de antipsicóticos atípicos en el momento de la investigación.

Los síntomas clínicos positivos se calificaron utilizando la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (Kay SR, Fiszbein A, Opler LA, 1987) y los síntomas negativos con la Escala Breve de Síntomas Negativos (Mane A, et al., 2014). El coeficiente intelectual se evaluó utilizando una versión breve en español de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler WAIS-III (Fuentes Dura I, et al., 2010).

Las experiencias personales anómalas se calificaron con el Inventario de Experiencias Personales Anómalas de Tipo Psicótico (IPASE) (Cicero DC, et al., 2017).

Utilizamos la versión española de la Escala de Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS) (Segarra N, et al., 2011; Wheeler AL, Voineskos AN, 2014) para evaluar el desempeño en memoria verbal, memoria de trabajo, velocidad motora, fluidez verbal, atención y velocidad de procesamiento, función ejecutiva y resolución de problemas. Evaluamos la cognición social utilizando las herramientas Meyer, Salovey y Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) (Mayer JD, Salovey P, Caruso DR, Sitarenios G, 2003) y GEOPTE (Grupo Español para la Optimización del Tratamiento de la Esquizofrenia) (Sanjuan J, et al., 2003).

La primera hipótesis (la cognición general podría sustentar las experiencias personales anómalas en la esquizofrenia) se puso a prueba mediante un modelo de ecuaciones estructurales, con las puntuaciones de BACS como variables independientes y las puntuaciones de IPASE como variables dependientes.

La segunda hipótesis (la ASE obstaculizaría la cognición social) se puso a prueba utilizando un segundo modelo de ecuaciones estructurales, con las puntuaciones de GEOPTE y

MSCEIT totales como variables dependientes y las puntuaciones de IPASE como variables independientes.

Nuestros resultados mostraron que había una relación significativa entre ciertos dominios de la cognición general y las experiencias anómalas del yo en la esquizofrenia.

Los ítems de *autoconciencia/presencia* en el IPASE pueden resumirse como la capacidad de experimentarse a uno mismo como un individuo separado. Según nuestros resultados, la velocidad motora se relaciona inversamente con la puntuación en esta subescala. Dado que parece improbable que exista una relación directa entre la velocidad motora y esa experiencia psicológica, se podría especular con un sustrato neural común para ambos déficits.

Estudios adecuadamente diseñados con neuroimagen pueden evaluar la relación entre los ASE y alguna forma de alteraciones de los ganglios basales. Se cree que el componente estriatal de los ganglios basales desempeña un papel en la memoria no declarativa involucrada en el aprendizaje de habilidades motoras y otras capacidades que no requieren inspección mental consciente (Tranel D, 1997).

Se han encontrado afasias atípicas en pacientes con trastornos de los ganglios basales, lo que puede contribuir especulativamente a las ASE. De hecho, las consecuencias de las lesiones de los ganglios basales incluyen la “pérdida de la autoactivación psíquica”, descrita como una sensación de vacío mental y/o inercia conductual donde el paciente permanece pasivo durante horas sin experimentar aburrimiento (Laplane D, 1990; Riveros R, et al., 2018), que puede ser similar a una disminución del autoconocimiento, capacidad de comprenderse a sí mismo sus emociones, pensamientos y comportamientos y que constituye uno de los factores que describen las ASE.

En este contexto, la relación entre las alteraciones de la velocidad motora y la relación con los ítems de *autoconocimiento /presencia* sugiere indirectamente la posibilidad de que las alteraciones de los ganglios basales puedan estar involucradas en este tipo de ASE.

Se han descrito alteraciones de los ganglios basales en subgrupos de pacientes con esquizofrenia, como los pacientes con malos resultados (“krapelinianos”) (Buchsbaum MS, et al., 2002; Molina V., et al., 2010) y los pacientes con resistencia al tratamiento ultraalta (Molina Rodríguez V, et al., 1996). Esta posibilidad puede verse reforzada por la predicción también positiva de las puntuaciones de somatización de IPASE por la velocidad motora. La *somatización* de IPASE está especialmente relacionada con la dimensión física del yo.

Los ítems de *conciencia* en el IPASE se relacionan con la identificación de la propia actividad mental como originada en uno mismo. La relación con la prueba de evaluación de resolución de problemas, la función cognitiva con un sustrato probablemente más extendido, incluyendo un papel particularmente grande para áreas de procesamiento de orden superior, como la corteza prefrontal (PFC) (Fuster JM, 1999), sugiere que alteraciones a este nivel pueden sustentar la conciencia alterada según lo definido por el IPASE. Los estudios de neuroimagen pueden ayudar a evaluar esta hipótesis.

La relación entre la cognición social y los ASE no se había evaluado previamente, hasta donde sabemos. Un informe previo incluyó ítems que miden aspectos cognitivos sociales en su

batería (Identificación de rostros y Emoción y Teoría de la mente), pero no evaluaron las relaciones de estos ítems con las ASE (Nelson B., et al., 2019).

Contrariamente a nuestras expectativas, no pudimos identificar ninguna relación significativa entre el IPASE y las puntuaciones de cognición social en nuestros pacientes.

Solo las puntuaciones de *delimitación del yo/ transitivismo* se relacionaron marginalmente con las puntuaciones de GEOPTE.

La *delimitación del yo* se relaciona con la experiencia de estar presente en el mundo. En este contexto, parece coherente que esta dimensión prediga la cognición social (al menos en sus aspectos más conductuales), lo que sugiere que esta relación puede merecer mayor atención para ser nuevamente estudiada en una muestra más grande. Un déficit en dicha experiencia de pertenencia al mundo, que es altamente interpersonal para los seres humanos, podría obstaculizar la capacidad de comprender las relaciones humanas y poder participar en ellas.

La definición de distintos biotipos de pacientes en función del grado de deterioro cognitivo se encuentra respaldada por diversas investigaciones (Fernández-Linsenbarth et al., 2021, Van Rheenen et al., 2017, Clementz et al., 2016). Dada la relación existente entre las ASE y la cognición general parece probable que las autoexperiencias anormales puedan estar incluidas como una característica definitoria de los distintos subgrupos (biotipos) de pacientes.

7.3 Estado cerebral hipsincrónico en la esquizofrenia y su relación con las experiencias anómalas del yo.

El EEG que refleja la actividad sincronizada de ensamblajes neuronales probablemente subyacentes a las funciones mentales (Varela et al., 2001) podría ser útil para analizar los sustratos de las ASE debido a su modulación durante la actividad cognitiva, como comentamos previamente.

Durante una tarea P300 se ha demostrado que hay una menor modulación del EEG (Bachiller et al., 2014; Molina et al., 2018) y un aumento en la sincronía en la esquizofrenia durante la ventana previa al estímulo en la tarea, reflejado en una mayor fuerza de conectividad (CS) de la red funcional (Gómez-Pilar et al., 2018a).

Nuestra propuesta es que estas mediciones podrían estar asociadas con la magnitud de las ASE en la esquizofrenia y con esta hipótesis se diseñó el estudio en el que se incluyeron a 25 pacientes con esquizofrenia, diagnosticados según criterios DSM-5 (de los cuales 17 tenían el diagnóstico de crónicos y 8 de primer episodio) tras obtener el consentimiento informado por escrito. El comité de ética local aprobó este estudio.

Los criterios de exclusión fueron los mismos que en el estudio de investigación expuesto en el apartado anterior. Los pacientes estaban así mismo recibiendo dosis estables de antipsicóticos atípicos.

Las experiencias anómalas del yo se evaluaron con el Inventario de autoexperiencias Anómalas de tipo psicótico (IPASE) (Cicero et al., 2017). Los ítems relacionados con

conciencia en el IPASE se refieren a la identificación de la actividad mental propia como originada en uno mismo, y los de *delimitación del yo /transitivismo* se relacionan con la experiencia de estar presente en el mundo. A su vez, los ítems de *autoconciencia/presencia* en el IPASE resumen la capacidad de experimentarse como un individuo separado, mientras que los de *somatización* se relacionan con la dimensión física del yo.

El EEG se registró con un sistema de 32 canales (BrainVision®) siguiendo el sistema 10–10, durante una tarea auditiva de "odd-ball" de tres tonos.

La entropía espectral (SE) es una medición de la irregularidad de la señal y CS estima la sincronía global entre los sensores (Gómez-Pilar et al., 2018a). La modulación se calculó como la diferencia entre las ventanas previas al estímulo y de respuesta de la tarea. El EEG se analizó para obtener la modulación de la entropía SE y los valores de CS, como se había realizado trabajos previos de nuestro grupo de investigación (Bachiller et al., 2014; Molina et al., 2018).

Se exploró la correlación entre las puntuaciones totales de IPASE y la CS pre- y post-estímulo, así como su modulación, mediante coeficientes rho de Spearman.

Los resultados que obtuvimos fueron:

- Las puntuaciones totales de IPASE se asociaron significativamente con la fuerza de conectividad pre-estímulo (CS) ($\rho = 0.43$, $p = 0.03$) e inversamente con su modulación durante la tarea P300 ($\rho = -0.40$, $p = 0.04$).
- Las puntuaciones en las subescalas de *conciencia* ($\rho = 0.52$, $p = 0.008$) y *delimitación del yo /transitivismo* ($\rho = 0.51$, $p = 0.009$) también se asociaron con la CS pre-estímulo.
- La subescala de *delimitación del yo /transitivismo* se asoció con la modulación de CS ($\rho = -0.46$, $p = 0.02$).

El primer factor del análisis de componentes principales (PCA) explicó el 51% de la varianza, con todos los sensores cargando positivamente en este factor. Por lo tanto, las puntuaciones más altas en el PCA representan una modulación positiva de SE (valores más altos en la respuesta que en la ventana pre-estímulo), lo contrario a lo esperado en controles sanos (Molina et al., 2018).

- Las puntuaciones totales de IPASE se asociaron positivamente con este factor ($\rho = 0.41$, $p = 0.04$).

Por lo tanto, un déficit en la modulación de SE (es decir, una menor disminución con la actividad cognitiva que refleje menor regularidad) está asociado con mayores ASE.

- Las puntuaciones en las subescalas de *autoconciencia* ($\rho = 0.43$, $p = 0.03$) y *somatización* ($\rho = 0.42$, $p = 0.03$) también se asociaron positivamente con este factor.

Aunque las puntuaciones totales del IPASE se correlacionaron con los valores de CS y SE, cada uno se asoció con puntuaciones de diferentes subescalas.

La CS representa un promedio de las conexiones funcionales de la red. Por lo tanto, valores más altos de CS implican una mayor sincronía promedio entre las poblaciones neuronales en

todo el cerebro, y nuestros resultados sugieren que un estado cerebral hipersincrónico puede ser la base de las ASE.

Es interesante para nuestra hipótesis de estudio que las experiencias perceptivas anómalas se hayan asociado en investigaciones previas con un córtex hiperexcitable en mujeres sanas (Braithwaite et al., 2015). Dado que una línea base hipersincrónica podría dificultar la modulación normal del EEG, las asociaciones entre el IPASE y la modulación de SE podrían representar la misma relación.

Relevantes en coherencia con nuestra hipótesis son los hallazgos de Fernández- Linsenbarth et al. que identificaron que el biotipo de pacientes con mayor déficit en el rendimiento cognitivo fue en el que se encontró una conectividad significativamente mayor en estado pre-estímulo (CS) en comparación con el otro biotipo y con los controles sanos, lo que indica un estado de hipersincronía.

Otros hallazgos interesantes son los descritos por Volk et al 2012 que, encontraron déficits en los niveles de ARNm de Lhx6, factor de transcripción relacionado con neuronas GABAérgicas, que permitiría predecir que los déficits relacionados con la esquizofrenia en las oscilaciones de banda gamma podrían ser mayores en el subconjunto con bajos marcadores GABAérgicos.

La relación negativa entre la modulación de CS y las puntuaciones de IPASE podría interpretarse de manera similar si valores más altos de CS dificultaran su aumento adicional con el desempeño en la tarea, como se informó previamente (Gómez-Pilar et al., 2018b). Esto también se sugiere por la asociación de las puntuaciones de delimitación del yo /transitivismo tanto con la CS pre-estímulo (directamente) como con la modulación (inversamente).

Esto plantea la posibilidad de que un estado de línea base hipersincrónico pueda dificultar la experiencia pre-reflexiva del origen propio de la actividad mental, y que los déficits en la modulación del EEG relacionados con la tarea puedan, en particular, obstaculizar la capacidad de identificarse a uno mismo como un individuo separado en el mundo.

7.4 Limitaciones del estudio

Es preciso indicar que esta tesis tiene algunas limitaciones:

En primer lugar, la muestra de pacientes incluidos mantenía una pauta de medicación antipsicótica por lo que no se puede excluir por completo el efecto que el tratamiento pueda haber tenido sobre las variables de estudio. La inclusión en la muestra de pacientes con primeros episodios de esquizofrenia y trastorno bipolar tenía la pretensión de poder descartar los efectos del tratamiento. Aunque se han descrito experiencias personales anómalas en el espectro de la esquizofrenia se han estudiado menos en otros síndromes psiquiátricos. Por lo tanto, dada nuestra muestra relativamente pequeña de pacientes con trastorno bipolar, se necesitan más estudios con muestras de diferentes grupos clínicos para evaluar su

especificidad (por ejemplo, primer episodio de psicosis frente a esquizofrenia crónica o individuos en riesgo). En relación con el tamaño de la muestra de pacientes bipolares, no podemos descartar la presencia de alteraciones más graves de la experiencia personal entre los casos con esquizofrenia.

En segundo lugar, la evaluación de los ASE utilizando el instrumento autoadministrado (IPASE) en lugar del gold standar en el campo (EASE) puede considerarse una limitación para el segundo y tercer artículo. Sin embargo, las puntuaciones utilizando ambos instrumentos en estudios previos han mostrado una alta correlación (Cicero et al., 2017; Nelson et al., 2019) y un investigador en nuestros estudios estaba presente para ayudar al sujeto en caso de mala comprensión de la redacción de los ítems durante la administración de dicho inventario.

En tercer lugar, relacionadas con el IPASE la utilización de este inventario como herramienta para la evaluación de las ASE, supone un potencial sesgo por la dificultad para evaluar experiencias anómalas de tipo psicótico teniendo en cuenta la propia idiosincrasia de los sujetos con psicosis, limitación que también fue objeto de discusión y expuesta como limitación por el grupo de Cicero en el momento de su desarrollo y validación de IPASE (Cicero et al., 2017).

En cuarto lugar, en relación a la investigación que dio lugar al segundo de los artículos de nuestro estudio es que no fueron incluidos controles sanos, ya que en ellos se podría esperar que los ASE fueran poco frecuentes (Cicero et al., 2017) y, por lo tanto, un análisis de sus relaciones con la cognición general podría verse obstaculizado por su rareza.

En quinto lugar, a propósito del artículo segundo no pudimos analizar si las relaciones entre los ASE y la cognición general también se podían encontrar en pacientes con un primer episodio debido al pequeño número de estos en nuestra muestra. Aunque no se dispone de un número suficientemente grande para definir biotipos en base a las ASE, su coherencia con la alteración cognitiva y la hipersincronía, constituyentes de un biotipo válido previamente definido, apoyan la presencia de las ASEs en ese biotipo.

8 . Conclusiones

8.1. Conclusiones principales del estudio

Los modelos teóricos sobre los correlatos neurocognitivos, neurofisiológicos y neurobiológicos de las alteraciones básicas del yo no han sido suficientemente examinados empíricamente hasta la fecha, como se comentó en la introducción.

El desarrollo de las investigaciones expuestas ha dado como resultado en primer lugar a la adaptación y validación de la versión española del instrumento IPASE que proporciona propiedades psicométricas satisfactorias, que incluyen alta consistencia interna, validez concurrente y buena validez discriminante general y específica del dominio. Es un inventario simple, fácil de usar y de rápida aplicación, convirtiéndose en una herramienta confiable y práctica para evaluar las autoexperiencias anómalas de tipo psicótico en pacientes hispanohablantes con esquizofrenia. Se constituye como un buen instrumento disponible para su uso en la práctica clínica y la investigación.

En segundo lugar, a propósito de los resultados obtenidos se ha podido determinar que había una relación significativa entre ciertos dominios de la cognición general y las experiencias anómalas del yo en la esquizofrenia lo que podría ser útil para futuras investigaciones sobre los sustratos de las ASE.

Según nuestros resultados, la velocidad motora evaluada con la BASCS se relaciona inversamente con la puntuación en los ítems de *autoconciencia/presencia* en el IPASE, mientras que las puntuaciones de *conciencia* en el IPASE se explicaban inversamente por el rendimiento en resolución de problemas en el BACS.

Contrariamente a nuestras expectativas, no pudimos identificar ninguna relación significativa entre el IPASE y las puntuaciones de cognición social en nuestros pacientes.

En tercer lugar, nuestros resultados sugieren que un estado cerebral hypersincrónico podría estar en la base de las experiencias anómalas del self y plantean la posibilidad de que este estado basal hypersincrónico pueda dificultar la experiencia pre-reflexiva del self como origen de la actividad mental y que los déficits en la modulación del EEG durante tareas puedan afectar especialmente la capacidad de identificarse como un individuo separado en el mundo.

8.2. Futuras líneas de investigación

Continuar el estudio de los posibles mecanismos subyacentes a las experiencias anómalas del self permitirán una mejor comprensión del desarrollo de la ipseidad y sus alteraciones en los trastornos psicóticos. A continuación, se exponen algunas propuestas con las que continuar investigando:

- Realizar estudios en poblaciones de pacientes no tratados para descartar el efecto del tratamiento.
- Aumentar el tamaño muestral para mejorar la potencia estadística de los resultados y validar los hallazgos.
- En relación con el tamaño de la muestra de pacientes bipolares, no podemos descartar la presencia de alteraciones más graves de la experiencia personal entre los casos con esquizofrenia. Para este fin, sería necesario determinar si las puntuaciones del IPASE fluctúan con el tiempo a través de estudios de prueba y re prueba para determinar si los aumentos en las puntuaciones se correlacionan con los aumentos en las puntuaciones de los síntomas positivos y negativos.
- Incluir otros trastornos dentro del espectro psicótico, como el trastorno esquizoafectivo, para confirmar si existe un continuo o diferencias distintas entre los diversos tipos de psicosis descritos.
- Caracterizar más profundamente los subgrupos identificados utilizando otras variables, como trauma infantil, datos genéticos, etc.
- Realizar estudios longitudinales basados en datos, para identificar mejor los posibles subgrupos en términos de evolución de la enfermedad, respuesta al tratamiento y estabilidad a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. (1999) Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1358-66. doi: 10.1176/ajp.156.9.1358. PMID: 10484945.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Bachiller, A., Díez, A., Suazo, V., Domínguez, C., Ayuso, M., Hornero, R., Poza, J., & Molina, V. (2014). Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(6), 533–543. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0488-6>
- Barch, D. M. (2003). Cognition in Schizophrenia: Does Working Memory Work? *Current Directions in Psychological Science*, 12(4), 146-150. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.01251>
- Berman, I., Merson, A., Viegner, B., Losonczy, M.F., Pappas, D. y Green, A.I. (1998). Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: A neuropsychological study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186(3): 150-156.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox of the group of schizophrenias*. New York: International University Press
- Boget, T., Hernandez, E. y Humbert, M. (1988). Neuropsychological efficiency and symptomatology in schizophrenia. *Annales Medico-Psychologiques*, 146(1-2): 130-133.
- Bonoldi, I., Allen, P., Madeira, L., Tognin, S., Bossong, M. G., Azis, M., Samson, C., Quinn, B., Calem, M., Valmaggia, L., Modinos, G., Stone, J., Perez, J., Howes, O., Politi, P., Kempton, M. J., Fusar-Poli, P., & McGuire, P. (2019). Basic Self-Disturbances Related to Reduced Anterior Cingulate Volume in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 10, 254. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00254>
- Braithwaite, J. J., Marchant, R., Takahashi, C., Dewe, H., & Watson, D. G. (2015). The Cortical Hyperexcitability Index (CHI): a new measure for quantifying correlates of visually driven cortical hyperexcitability. *Cognitive neuropsychiatry*, 20(4), 330–348. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1040152>
- Brebion G, Amador X, Smith MJ, Gorman JM. (1997) Mechanisms underlying memory impairment in schizophrenia. *Psychol Med* ; 27:383–393
- Brent, L. J., Chang, S. W., Gariépy, J. F., & Platt, M. L. (2014). The neuroethology of friendship. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/nyas.12315>

- Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Hazlett EA, Schroder J, Haznedar MM, Powchik P, Spiegel-Cohen J, Wei T, Singer MB, Davis KL. (2002) Kraepelinian and non-kraepelinian schizophrenia subgroup differences in cerebral metabolic rate. *Schizophr Res* 55:25–40
- Carruthers, S. P., Van Rheenen, T. E., Gurvich, C., Sumner, P. J., & Rossell, S. L. (2019). Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107, 252–278. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.006>
- Cea-Cañas, B., de Luis, R., Lubeiro, A., Gomez-Pilar, J., Sotelo, E., Del Valle, P., Gómez-García, M., Alonso-Sánchez, A., & Molina, V. (2019). Structural connectivity in schizophrenia and bipolar disorder: Effects of chronicity and antipsychotic treatment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 92, 369–377. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.006>
- Cea-Cañas, B., Gomez-Pilar, J., Núñez, P., Rodríguez-Vázquez, E., de Uribe, N., Díez, Á., Pérez-Escudero, A., & Molina, V. (2020). Connectivity strength of the EEG functional network in schizophrenia and bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 98, 109801. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109801>
- Cicero DC, Klaunig MJ, Trask CL, Neis AM (2016) Anomalous self-experiences and positive symptoms are independently associated with emotion processing deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 176:456–461
- Cicero, D. C., Neis, A. M., Klaunig, M. J., & Trask, C. L. (2017). The Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences (IPASE): Development and validation. *Psychological Assessment*, 29(1), 13–25. doi:10.1037/pas0000304
- Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., Ivleva, E. I., Ethridge, L. E., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Tamminga, C. A. (2016). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *The American journal of psychiatry*, 173(4), 373–384. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14091200>
- Comparelli, A., Corigliano, V., De Carolis, A., Pucci, D., Angelone, M., Di Pietro, S., Kotzalidis, G. D., Terzariol, L., Manni, L., Trisolini, A., & Girardi, P. (2016). Anomalous self-experiences and their relationship with symptoms, neuro-cognition, and functioning in at-risk adolescents and young adults. *Comprehensive psychiatry*, 65, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.09.011>
- Díez, A., Suazo, V., Casado, P., Martín-Loeches, M., & Molina, V. (2013). Spatial distribution and cognitive correlates of gamma noise power in schizophrenia. *Psychological medicine*, 43(6), 1175–1185. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002103>
- Díez, Á., Gómez-Pilar, J., Poza, J., Beño-Ruiz-de-la-Sierra, R. M., Fernández-Linsenbarth, I., Recio-Barbero, M., Núñez, P., & Molina, V. (2024). Functional network properties in schizophrenia and bipolar disorder assessed with high-density electroencephalography. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 129, 110902. doi:10.1016/j.pnpbp.2023.110902

- Ebisch SJ, Mantini D, Northoff G, Salone A, De Berardis D, Ferri F, Ferro FM, Di Giannantonio M, Romani GL, Gallese V (2014) Altered brain long-range functional interactions underlying the link between aberrant self-experience and self-other relationship in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 40(5):1072–1082
- Evans, J.D., Paulsen, J.S., Harris, M.J., Heaton, R.K. y Jeste, D.V. (1996). A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(3): 281-286.
- Faden, J., & Citrome, L. Schizophrenia: One Name, Many Different Manifestations. *Medical Clinics of North America*, (2023). 107(1), 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.05.005>
- Fernández-Linsenbarth, I., Planchuelo-Gómez, Á., Díez, Á., Arjona-Valladares, A., de Luis, R., Martín-Santiago, Ó., Benito-Sánchez, J. A., Pérez-Laureano, Á., González-Parra, D., Montes-Gonzalo, C., Melero-Lerma, R., Morante, S. F., Sanz-Fuentenebro, J., Gómez-Pilar, J., Núñez-Novo, P., & Molina, V. (2021). Neurobiological underpinnings of cognitive subtypes in psychoses: A cross-diagnostic cluster analysis. *Schizophrenia research*, 229, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.11.013>
- Fernández-Linsenbarth, I., Mijancos-Martínez, G., Bachiller, A., Núñez, P., Rodríguez-González, V., Beño-Ruiz-de-la-Sierra, R. M., Roig-Herrero, A., Arjona-Valladares, A., Poza, J., Mañanas, M. Á., & Molina, V. (2024). Relation between task-related activity modulation and cortical inhibitory function in schizophrenia and healthy controls: a TMS-EEG study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 274(4), 837–847. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01745-0>
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. BW (1998).Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disorders. New York, NY: New YorkState Psychiatric Institute
- Fischer BA, Buchanan RW. (2017)Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- Fuentes Dura I, Romero Peris M, Dasi Vivo C, Ruiz Ruiz JC(2010) Short form of the WAISS-III for use with patients with schizophrenia. *Psicothema* 22:202–207
- Fuster J. M. (1999). Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 395, 51–57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb05983.x>
- Goel V., Bartolo A., St. Clair D., Venneri A.(2004)Logical reasoning deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*; 66: pp. 87-88.
- Gold, J. M., Barch, D. M., Feuerstahler, L. M., Carter, C. S., MacDonald, A. W., Ragland, J. D., Silverstein, S. M., Strauss, M. E., & Luck, S. J. (2019). Working Memory Impairment Across Psychotic disorders. *Schizophrenia bulletin*, 45(4), 804–812. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby134>

- Goldstein, P.C., Rosenbaum, G. y Taylor, M.J. (1997). Assessment of differential attention mechanisms in seizure disorders and schizophrenia. *Neuropsychology*, 11(2): 309-317.
- Gómez-Pilar, J., de Luis-García, R., Lubeiro, A., de la Red, H., Poza, J., Núñez, P., Hornero, R., & Molina, V. (2018a). Relations between structural and EEG-based graph metrics in healthy controls and schizophrenia patients. *Human brain mapping*, 39(8), 3152–3165. <https://doi.org/10.1002/hbm.24066>
- Gómez-Pilar, J., de Luis-García, R., Lubeiro, A., de Uribe, N., Poza, J., Núñez, P., Ayuso, M., Hornero, R., & Molina, V. (2018b). Deficits of entropy modulation in schizophrenia are predicted by functional connectivity strength in the theta band and structural clustering. *NeuroImage. Clinical*, 18, 382–389. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.02.005>
- Haug E, Oie M, Melle I, Andreassen OA, Raballo A, Bratlien U, et al. (2012) The association between self-disorders and neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*;135(1–3):79-83.
- Haug E, Øie M, Andreassen O.A., Bratlien U., Raballo A., Nelson B, et al. (2014) Anomalous self-experiences contribute independently to social dysfunction in the early phases of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Compr Psychiatry*;55(3): 475–82. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.11.010>. PMID:24378241. AprEpub2013Nov28.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426>
- Iglesias-Tejedor, M., Díez, Á., Llorca-Bofi, V., Núñez, P., Castaño-Díaz, C., Bote, B., Segarra, R., Sanz-Fuentenebro, J., & Molina, V. (2022). Relation between EEG resting-state power and modulation of P300 task-related activity in theta band in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 116, 110541. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110541>
- International Test Commission. (2017). The ITC Guidelines for Translating and Adapting Tests. 2nd edition www.InTestCom.org.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler (1987) LA The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276
- Kendler KS, Kenneth S ParnasJ, Urfer-ParnasA. (2017). The ontology and epistemology of symptoms: the case of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Philosophical Issues in Psychiatry IV: Classification of Psychiatric Illness*. Oxford: Perspectives in Philosophy and Psychiatry ; <https://doi.org/10.1093/med/9780198796022.003.0026onlineedn,OxfordAcademic,1Apr.2017>.
- Koren, D., Scheyer, R., Stern, Y., Adres, M., Reznik, N., Apter, A., & Seidman, L. J. (2019). Metacognition strengthens the association between neurocognition and

attenuated psychosis syndrome: Preliminary evidence from a pilot study among treatment-seeking versus healthy adolescents. *Schizophrenia research*, 210, 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.036>

- Laplane D. (1990) Loss of psychic self-activation. *Rev Neurol (Paris)* 146:397–404
- Laursen, T. M., Munk-Olsen, T. y Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 83–88. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035ca>
- Lemos S. *Psicothema*, 1989, vol. 1, nº1-2, pp55-69
- Lemos, S., Vallina O., Fernández, M. P., Fonseca, E. y Paino, M. (2010). Bases clínicas para un nuevo modelo de atención a la psicosis. *Clínica y Salud*, 3, 299-318.
- Lubeiro, A., Rueda, C., Hernández, J. A., Sanz, J., Sarraimea, F. y Molina, V. (2016). Identification of two clusters within schizophrenia with different structural, functional and clinical characteristics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.015>
- Mane A, Garcia-Rizo C, Garcia-Portilla MP, Berge D, Sugranyes G, Garcia-Alvarez L, Bernardo M, Bobes J, Fernandez-Egea E. (2014) Spanish adaptation and validation of the brief negative symptoms scale. *Compr Psychiatry* 55:1726–1729
- Mayer JD, Salovey P, Caruso DR, Sitarenios G . (2003) Measuring emotional intelligence with the msceit v2.0. *Emotion* 3:97–105
- Mirian D, Heinrichs RW, McDermid Vaz S. Exploring logical reasoning abilities in schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1-3):178-80. doi: 10.1016/j.schres.2011.01.007. PMID: 21300525.
- Molina Rodríguez, V., Montz Andréé, R., Pérez Castejón, M. J., Capdevila García, E., Carreras Delgado, J. L., & Rubia Vila, F. J. (1996). SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine. *The American journal of psychiatry*, 153(10), 1343–1346. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.10.1343>
- Molina V, Hernández JA, Sanz J, Paniagua JC, Hernández AI, Martín C, Matías J, Calama J, Bote B(2010) . Subcortical and cortical gray matter differences between kraepelinian and non kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry. *Psychiatry Res* 184:16–22.
- Molina, V. y Blanco, J. (2013). A Proposal for reframing schizophrenia research. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(9), 744–752. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3282a21444>
- Molina, V., Bachiller, A., Gomez-Pilar, J., Lubeiro, A., Hornero, R., Cea-Cañas, B., Valcárcel, C., Haidar, M. K., & Poza, J. (2018). Deficit of entropy modulation of the EEG in schizophrenia associated to cognitive performance and symptoms. A replication study. *Schizophrenia research*, 195, 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.057>

- Molina, V., Lubeiro, A., de Luis Garcia, R., Gomez-Pilar, J., Martín-Santiago, O., Iglesias-Tejedor, M., Holgado-Madera, P., Segarra-Echeverría, R., Recio-Barbero, M., Núñez, P., Haidar, M. K., Fernández-Sevillano, J., & Sanz-Fuentenebro, J. (2020). Deficits of entropy modulation of the EEG: A biomarker for altered function in schizophrenia and bipolar disorder?. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 45(5), 322–333. <https://doi.org/10.1503/jpn.190032>
- Molina V. La Esquizofrenia No Existe. Ediciones Universidad de Valladolid;2021.
- Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 217–232. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033442>
- Nelson B, Sass LA, Thompson A, Yung AR, Francey SM, Amminger GP, McGorry PD (2009) . Does disturbance of self underlie social cognition deficits in schizophrenia and other psychotic disorders? *Early Interv Psychiatry*3:83–93
- Nelson B. , Thompson A., Yung A.R., (2012)Basic Self-Disturbance Predicts Psychosis Onset in the Ultra High Risk for Psychosis “Prodromal” Population, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 38, Issue 6, November , Pages 1277–1287, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs007>
- Nelson B, Li E, Cicero DC, Gaweda°, Hartmann JA, KorenD,et al. (2019)The construct validity of the inventory of psychotic-like anomalous self-experiences (IPASE)as a measure of minimal self-disturbance: preliminary data. *Early Interv Psychiatry*. Jun; 13(3) :686–91. <https://doi.org/10.1111/eip.12711>. PMID:29968972.Epub2018Jul3.
- Nelson B, Lavoie S, Gaweda L, Li E, Sass LA, Koren D, McGorry PD, Jack BN, Parnas J, Polari A, Allott K, Hartmann JA, Whitford TJ (2019) The neurophenomenology of early psychosis: an integrative empirical study. *Conscious Cogn* 77:102845
- Nordgaard J, Parnas J. (2014) Self-disorders and the schizophrenia spectrum: a study of 100 first hospital admissions. *Schizophr Bull*. Nov; 40 (6): 1300–7.<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt239>.
- Nordgaard, J., Revsbech, R., & Henriksen, M. G. (2015). Self-Disorders, Neurocognition and Rationality in Schizophrenia: A Preliminary Study. *Psychopathology*, 48(5), 310–316. <https://doi.org/10.1159/000435892>
- Nordgaard J, Nilsson L.S., Sæbye D., ParnasJ . (2018)Self-disorders in schizophrenia-spectrum disorders:a5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* . Oct; 268(7): 713–8.<https://doi.org/10.1007/s00406-017-0837-3>.
- Northoff G(2016a). Is the self a higher-order or fundamental function of the brain? The “basis model of self-specificity” and its encoding by the brain’s spontaneous activity. *Cogn Neurosci* 7(1–4):203–222. <https://doi.org/10.1080/17588928.2015.1111868>

- Northoff G. (2016b) Spatiotemporal psychopathology II: how does a psychopathology of the brain's resting state look like? Spatiotemporal approach and the history of psychopathology. *J Affect Disord* 190:867–879.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.008>
- Orellana G. and Slachevsky A. (2013) Executive functioning in schizophrenia . Review article, *Front. Psychiatry . Sec. Schizophrenia*, Vol 4
- Park, S., & Nasrallah, H. A. (2014). The varieties of anomalous self experiences in schizophrenia: Splitting of the mind at a crossroad [Editorial]. *Schizophrenia Research*, 152(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.036>
- Parnas, J., & Handest, P. (2003). Phenomenology of anomalous self-experience in early schizophrenia. *Comprehensive psychiatry*, 44(2), 121–134.
<https://doi.org/10.1053/comp.2003.50017>
- Parnas J, Møller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson L, Handest P, Zahavi D. (2005) EASE: examination of anomalous self-experience. *Psychopathology*. Sep-Oct;38(5):236–58.
- Parnas J.A (2011) Disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia. *Schizophr Bull.* Nov; 37 (6): 1121–30.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr081.PMID:21771902;PMCID:PMC3196960.Epub 2011Jul19>.
- Pérez-Álvarez M, García-Montes JM, Sass L. (2010) La Hora de la Fenomenología en la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*;21(3): 221–33.
<https://doi.org/10.5093/cl2010v21n3a2.ISSN:1130-5274>.
- Raballo A., Sæbye D, Parnas J. (2011). Looking at the schizophrenia spectrum through the prism of self disorders: an empirical study. *Schizophr Bull.*; 37(2): 344–51.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp056.PMID:19528205;PMCID:PMC3044618.Epub 2009Jun15>.
- Riveros R, Bakchine S, Pillon B, Poupon F, Miranda M, Slachevsky (2018) A Fronto-subcortical circuits for cognition and motivation: Dissociated recovery in a case of loss of psychic self-activation. *Front Psychol*9:2781
- Rushe, T. M., Morris, R. G., Miotto, E. C., Feigenbaum, J. D., Woodruff, P. W., & Murray, R. M. (1999). Problem-solving and spatial working memory in patients with schizophrenia and with focal frontal and temporal lobe lesions. *Schizophrenia research*, 37(1), 21–33. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00129-7](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00129-7)
- Saha S., Chant d., Welham J., McGrath J. (2005). A systematic Review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*; 2(5):e141. DOI: 101371/journal.pmed.0020141
- Sass LA, Parnas J. (2003) Schizophrenia, consciousness, and the self. *Schizophr Bull.*; 29(3): 427–44.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007017.PMID:14609238>.

- Sass LA (2007). 'Schizophrenic Person' or 'Person with Schizophrenia?': an Essay on Illness and the Self. *Theory Psychol*;1 7(3): 395–420. <https://doi.org/10.1177/0959354307073152>.
- Saas LA, Parnas J (2007) Explaining schizophrenia: the relevance of phenomenology. In: Cheung Chung M, K.W.M. F, Graham G (eds) *Reconceiving schizophrenia*. Oxford Univ Press, New York, pp 63–92
- Sass LA. (2010) Phenomenology as description and as explanation: the case of schizophrenia. In: Schmicking D, Gallagher S, eds. *Handbook of Phenomenology and Cognitive Science*, Dordrech. Springer;635–54. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2646-0_31.
- Sass, L. A. (2014). Self-disturbance and schizophrenia: Structure, specificity, pathogenesis (Current issues, New directions). *Schizophrenia Research*, 152(1), 5–11. doi:10.1016/j.schres.2013.05.017
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141.
- Sanjuan J, Prieto L, Olivares JM, Ros S, Montejo A, Ferrer F, Mayoral F, Gonzalez-Torres MA, Bousoño M (2003) Geopte scale of social cognition for psychosis. *Actas Esp Psiquiatr* 31:120–128
- Segarra N, Bernardo M, Gutierrez F, Justicia A, Fernandez-Egea E, Allas M, Safont G, Contreras F, Gascon J, Soler-Insa PA, Menchon JM, Junque C, Keefe RS (2011) Spanish validation of the brief assessment in cognition in schizophrenia (bacs) in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Psychiatry* 26:69–73
- Sokolowski, R. (2000). *Introduction to phenomenology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Tamminga, C. y Holcomb, H. (2005). Phenotype of schizophrenia: A review and formulation. *Molecular Psychiatry*, 10, 27–39. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001563>
- Tandon, R., Keshavan, M. S. y Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1–3), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” _4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1–3), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Teplan, Michal. (2002). *Fundamental of EEG Measurement*. MEASUREMENT SCIENCE REVIEW. 2.
- Tranel D. (1997) Functional neuroanatomy. In: Yudofsky SC, Hales RE (eds) *The American psychiatric press textbook of neuropsychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, pp 77–120

- Trask, C. L., Matsui, M. M., Cohn, J. R., Klaunig, M. J., & Cicero, D. C. (2021). Anomalous self-experiences in cognition are negatively associated with neurocognitive functioning in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, 26(5), 307–320. <https://doi.org/10.1080/13546805.2021.1935225>
- Van der Weiden A, Prikken M, van Haren NE (2015) Self-other integration and distinction in schizophrenia: a theoretical analysis and a review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 57:220–237. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.004>
- Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Tan, E. J., Ospina, L. H., Ongur, D., Neill, E., Gurvich, C., Pantelis, C., Malhotra, A. K., Rossell, S. L., & Burdick, K. E. (2017). Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum. *Psychological medicine*, 47(10), 1848–1864. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000307>
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews. Neuroscience*, 2(4), 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Volk, D. W., Matsubara, T., Li, S., Sengupta, E. J., Georgiev, D., Minabe, Y., Sampson, A., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2012). Deficits in transcriptional regulators of cortical parvalbumin neurons in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 169(10), 1082–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12030305>
- Voruganti, L.N.P., Heslegrave, R.J. y Awad, A.G. (1997). Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(10): 1066-1071.
- Wheeler, A. L., & Voineskos, A. N. (2014). A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 653. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00653>
- Woodward N.D., Heckers S.: Brain structure in neuropsychologically defined subgroups of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr. Bull.* 2015; 41: pp. 1349-1359.
- World Health Organization. (2019). *International classification of diseases* (11th ed.). Geneva: World Health Organization.