

Rassegne

Salienza: clinica, psicopatologia e neurobiologia

The clinical, psychopathological and neurobiological features of salience

LUCIA GODINI¹, LORENZO LELLI¹, BEATRICE CAMPONE¹, ELEONORA CIAMPI¹, ELISA CORSI¹,
VALENTINA RAMELLA CRAVARO¹, ANDREA BALLERINI¹

E-mail: luciagodini@yahoo.com

¹Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Farmacologia e Salute del Bambino, Università di Firenze

RIASSUNTO. La salienza costituisce un processo di integrazione grazie al quale oggetti e stimoli provenienti dall'ambiente esterno o dal nostro stato interno raggiungono l'attenzione, acquistano rilevanza e diventano in grado di influenzare pensieri e comportamenti. Al contrario, la salienza aberrante rappresenta un'incorretta attribuzione di significato a stimoli neutri o innocui. Essa possiede un ruolo fondamentale durante la formazione di sintomi psicotici, soprattutto nella strutturazione della "rivelazione" e, come molti studi hanno riportato, sembra collegata anche al mantenimento di tali disturbi. La valutazione tramite l'Aberrant Salience Inventory rappresenta, a oggi, lo strumento più recente e specifico per individuare la salienza aberrante in campioni clinici e di controllo. Poiché da un punto di vista neurobiologico la salienza aberrante sembra essere spiegata da una disfunzione del sistema dopaminergico mesolimbico, implicato a sua volta nella regolazione del reward, si comprende anche la possibile interazione fra sostanze d'abuso, salienza aberrante e sintomi psicotici. La valutazione della salienza aberrante durante l'inquadramento di individui che hanno sviluppato sintomi psicotici o soggetti a un possibile rischio costituisce un elemento di notevole utilità clinica in senso diagnostico e prognostico. Lo scopo del presente lavoro è quello di analizzare il concetto di salienza: definizione, background storico e psicopatologico, correlati neurobiologici, legami con uso e abuso di sostanze, strumenti di valutazione e caratteristiche cliniche.

PAROLE CHIAVE: salienza aberrante, psicosi, Aberrant Salience Inventory, sistema dopaminergico, sostanze d'abuso.

SUMMARY. Salience is an integration process that allows to give attention to internal or external stimuli which grow in relevance becoming able to influence thoughts and behaviors. On the contrary, aberrant salience leads to the attribution of significance to innocuous or natural stimuli. Aberrant salience plays a basic role in the early phases of psychosis, mainly in the development of "revelation", but it also contributes to maintain the disorder. Nowadays, the current and specific instrument to assess this symptom is the Aberrant Salience Inventory (ASI) both in clinical and non-clinical samples. Furthermore, the documented interrelation between the dysregulation of the salience attribution and the dopamine system could explain the correlation between aberrant salience, substance abuse and development of psychotic symptoms. The assessment of aberrant salience in people with prodromal symptoms or at risk to develop them, could be a noteworthy clinical tool both for diagnostic and prognostic purposes. The aim of this review is to analyze the concept of salience: definition, historical and psychopathological background, neurobiological underpinnings, association with substance abuse, assessing instruments and clinical features.

KEY-WORDS: aberrant salience, psychosis, Aberrant Salience Inventory, dopaminergic system, addictive drugs.

INTRODUZIONE

La salienza può essere definita come «un processo nel quale gli oggetti e gli stimoli, attraverso un meccanismo di integrazione, giungono all'attenzione catturando i pensieri e guidando i comportamenti»¹.

La salienza aberrante, ovvero l'assegnazione di salienza o significato a stimoli altrimenti neutri o innocui, rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici dei sintomi psicotici² e ha una lunga storia nella ricerca scientifica relativa alla psicosi.

La presente rassegna nasce con lo scopo di mettere in luce il concetto di "salience" come tratto dimensionale (appartenente ai sintomi psicotici e non solo), gli aspetti fisiologici correlati, il legame con la funzione dopaminergica, i fattori neurobiologici e genici che la influenzano e infine fornire delucidazioni sulla complessità del suo ruolo all'interno della clinica e della psicopatologia.

METODI

La ricerca della letteratura disponibile sull'argomento ha incluso lavori scritti in lingua inglese che riportassero dati relativi ad alterazioni della salienza in campioni di pazienti con e senza sintomi psicotici.

Gli studi revisionati sono stati ottenuti dal database informatico PubMed combinando le parole "Salience" & "Psychosis", "Salience" & "Addiction", "Salience" & "Dopaminergic system". Per la presente rassegna scientifica, sono stati inclusi gli articoli il cui proposito era valutare la salienza e le eventuali alterazioni in soggetti con sintomi psicotici o con vulnerabilità a essi. Gli articoli sono stati scelti inoltre sulla base di: 1) anno di pubblicazione: compreso tra il 1995 e il 2015 (sono presenti eccezioni in base all'attinenza dei lavori); 2) focus dell'indagine: valutazione della salienza aberrante e dei corrispettivi neurobiologici; 3) articoli che fornissero dati empirici e non solo revisioni di risultati già disponibili.

li; 4) articoli pubblicati su giornali peer-reviewed; 5) età: i soggetti studiati erano di età compresa tra i 18 e i 65 anni. Non sono state condotte restrizioni relativamente all'etnicità o al genere dei pazienti.

Aggiungendo il filtro "Clinical trials" sono stati ottenuti 31 studi clinici.

È stata condotta inoltre una ricerca con le stesse modalità, relativamente alle revisioni della letteratura già pubblicate su questo argomento e nello stesso periodo, utilizzando come filtro "Review" e sono state individuate quindi 43 revisioni.

Infine, sono stati aggiunti altri articoli analizzando la bibliografia presente nelle pubblicazioni trovate nella ricerca iniziale per un numero totale di 50 studi clinici e 60 revisioni della letteratura.

La maggior parte dei lavori individuati includeva adulti con schizofrenia, con disturbo schizoaffettivo o con sintomi psicotici di altra origine o soggetti a rischio di sviluppare sintomi psicotici.

COS'È LA SALIENZA E COME FUNZIONA: VISIONE, ATTENZIONE E COMPORTAMENTO DIRETTO ALL'OBIETTIVO (GOAL DIRECTED BEHAVIOUR)

Una delle più grandi sfide per ogni organismo che interagisce in un mondo sensorialmente complesso è riuscire a distinguere in maniera efficiente gli stimoli rilevanti (che siano attrattivi, avversivi o potenzialmente di sostegno) rispetto a quelli neutri, e rispondere adeguatamente a essi. Il mondo che circonda l'individuo è particolarmente complesso e apparentemente senza limiti, mentre gli stimoli percettivi che provengono dall'esterno competono per risorse cognitive e motorie limitate.

Per questi motivi la gestione degli stimoli rappresenta una funzione fondamentale e prevede il coinvolgimento di numerosi processi come attenzione³ (filtraggio, orientamento sensoriale e comportamentale), motivazione, selezione dell'azione ed esecuzione⁴. Grazie a questa intricata serie di operazioni, viene assegnata una priorità agli stimoli secondo una sorta di valuta comune, la loro "saliienza"⁴: gli stimoli vengono recepiti, confrontati con il contesto e ne viene valutata la relativa rilevanza. Per la visione, per esempio, alcune caratteristiche tendono a essere più salienti⁵: luminosità, movimento, colore, contrasto e orientamento si combinano all'interno di una mappa topografica, in una scena che assume significato e attira l'attenzione⁶. Allo stesso modo funzionano gli altri sensi e gli stimoli con elevata salienza, come uno scoppio rumoroso o un lampo di luce.

Il processo di attribuzione di salienza a uno stimolo in un dato punto del tempo e dello spazio coinvolge non solo le percezioni sensoriali, ma anche fattori interni del soggetto (obiettivi, credenze personali, storia di vita e così via). Nel loro complesso essi costituiscono un richiamo per attenzione e cognizione e sono in grado di guidare il comportamento dell'individuo.

Inoltre, il procedimento di attribuzione di priorità agli stimoli non è un qualcosa di statico, ma si caratterizza per la sua dinamicità e il continuo adattamento. Per esempio, un topo di campo affamato tende a ignorare tutto ciò che non odora o assomiglia a cibo, fino a che un evento inaspettato e potenzialmente pericoloso, come l'ombra di un uccello predatore sopra la testa, non avrà la precedenza sulla sua ricerca⁷.

Ogni input ricevuto viene costantemente relazionato al contesto e alle sue variazioni, stabilendo, di volta in volta, qual è quello con maggiore salienza.

SALIENZA E PSICOSI (DA JASPERS A KAPUR)

La maggior parte dei pazienti con sintomi psicotici (in questo testo intendiamo come sintomi psicotici i sintomi di primo rango schneideriani, ovvero deliri, allucinazioni ed esperienze di influenzamento del pensiero) giunge all'attenzione dei clinici diverso tempo dopo il loro esordio, pertanto la ricostruzione fenomenologica dell'insorgenza della psicosi appare piuttosto complessa, essendo spesso aneddotica e condotta a posteriori. Attraverso i racconti stessi dei pazienti, le analisi fenomenologiche sull'esordio⁸⁻¹¹ e i progetti di individuazione precoce della psicosi¹²⁻¹⁴ è stato possibile risalire a ciò che viene considerato "il periodo prodromico" della psicosi, cioè un processo che evolve attraverso una serie di passaggi, caratterizzati prima da una fase di maggiore emotività combinata con un senso di ansia e di impasse, che determina l'esigenza di "dare un senso" alla situazione, tramite la progressiva strutturazione del delirio¹⁵⁻¹⁹. Il periodo prodromico era già noto ai primi fenomenologi che si occuparono di esordi psicotici, già dalla fine dell'Ottocento: Bleuler ritenne l'autismo e l'Ich-Spaltung le due caratteristiche principali delle fasi prodromiche²⁰ che Kraepelin descrisse con la metafora dell'"orchestra senza direttore", per descrivere il tipico senso di stranezza e di vaghezza esperito da questi pazienti; Jaspers introdusse il termine "Wahnstimmung" per indicare l'atmosfera delirante in cui la demarcazione, l'unità, la vitalità e l'identità del Sé del paziente iniziano a essere compromesse²¹; Conrad definì la medesima condizione "Trema" (paura del palcoscenico)^{22,23}, mentre Jaspers l'aveva definito come «un'atmosfera delirante generale in cui tutta la sua vaghezza di contenuto è emotivamente insopportabile e, ovviamente, i pazienti soffrono terribilmente nel momento in cui affrontano tale esperienza», altrimenti detta appunto "Wahnstimmung"²⁴. Allo stesso modo Minkowsky coniò il termine "le trouble générateur" per descrivere la perdita del contatto vitale con la realtà e l'attitudine interrogativa caratteristiche delle fasi prodromiche²⁵, mentre Blankenburg parlò di perdita della naturale evidenza di sé e della realtà circostante, cioè quell'aspecifica specificità di non sentirsi più in grado di cogliere il normale significato delle cose²⁶.

L'esperienza centrale di questa fase potrebbe essere in relazione con una salienza aberrante, per cui stimoli che normalmente appaiono neutri diventano "salienti", significativi e in grado di catturare l'attenzione contribuendo a strutturare la "rivelazione"^{16,17}. Queste esperienze percettive di accresciuto interesse per certi dettagli sono spesso accompagnate dalla sensazione che i sensi si acuiscono e i pazienti riferiscono vissuti così descritti: "ho sviluppato una maggiore consapevolezza di...", "i miei sensi erano affinati", "sono rimasto affascinato da piccole cose insignificanti intorno a me"¹⁶. Inoltre, i soggetti segnalano un aumento del senso di significato e la sensazione di essere sull'orlo di qualche importante passo avanti, forse proprio quella rivelazione, o "Eureka", che dovrebbe contribuire a spiegare perché dettagli innocui improvvisamente sembrano così significativi. Alcuni pazienti riferiscono accresciute capacità cognitive, come

Salienza: clinica, psicopatologia e neurobiologia

se questo senso di maggiore consapevolezza fosse determinato da un loro effettivo aumento. Inoltre, quando si ha la sensazione che alcune importanti rivelazioni potrebbero essere imminenti, i soggetti spesso riferiscono una maggiore emotività, che può variare dall'estasi, o eccitazione, per l'epifania attesa fino all'angoscia e alla paura per qualcosa di sconosciuto e al di fuori di ogni possibilità di controllo che potrebbe accadere. La maggior parte dei pazienti riferisce che qualcosa nel mondo intorno a loro sta cambiando, lasciandoli confusi e alla ricerca di una spiegazione. Se questo accadesse in un momento isolato, forse non sarebbe diverso da quell'esperienza di vita di tutti i giorni in cui si percepisce l'attenzione focalizzata su qualcosa, che risulta in quel momento più saliente e che si esaurisce spontaneamente. Ciò che rende uniche le esperienze di salienza aberrante che portano alla psicosi è la loro persistenza in assenza di stimoli che le sostengano¹⁹. Per giorni fino ad anni (il prodromo)¹⁵, i pazienti permangono in questo stato di esperienza del mondo sottilmente alterata, accumulando esperienze di salienza aberrante senza una ragione chiara o una spiegazione per il paziente. È in questa condizione di perplessità che si realizza la crisi dell'intersoggettività e della capacità di storicizzarsi, la dimensione del tempo tende a ridursi a una semplice successione di momenti non articolati fra loro, l'esserci del perplesso non può che essere²⁷.

Negli ultimi decenni una crescente attenzione è stata dedicata alle fasi prodromiche^{28,29}. Storicamente i primi a definire la condizione mentale a rischio di psicosi (at-risk mental states - ARMS) sono stati Yung et al.³⁰, i quali individuaronero specifici criteri (ultra-high risk - UHR criteria) utilizzati e modificati negli anni, sia dallo stesso sia da altri gruppi di ricerca. Tali criteri richiedono la presenza di sintomi psicotici attenuati (attenuated psychotic symptoms - APS) quali idee inusuali, pensiero magico, disturbi percettivi, paranoia, sospettosità, o di sintomi psicotici purché limitati nel tempo (brief limited psychotic symptoms - BLIPS), di un peggioramento nel funzionamento interpersonale e/o socio-lavorativo e di una vulnerabilità genetica o personologica (soprattutto disturbo schizotipico di personalità). Un altro tipo di approccio ha invece focalizzato la ricerca sullo studio dei sintomi di base (basic symptoms - BS) definibili come alterazioni subcliniche, soggettivamente esperite ma non manifeste, dell'umore, del pensiero, dell'eloquio, delle percezioni fisiche, delle funzioni vegetative e della tolleranza allo stress. I soggetti affetti da tali sintomi descrivono la strana sensazione che qualcosa di difficilmente comprensibile e comunicabile sta cambiando, un vissuto simile a quello descritto dai fenomenologi sopra citati³¹. Più recentemente, riprendendo la tradizione psicopatologica e fenomenologica, Parnas et al.³² hanno approfondito l'area delle esperienze anomale del sé (anomalous self experiences - ASE,) che costituirebbero degli indicatori di vulnerabilità psicotica e che si sovrapporrebbero parzialmente ai sintomi di base. L'esperienza anomala del Sé può essere definita come un'alterazione pervasiva o ricorrente in cui la percezione di sé come soggetti in grado di agire, esperire, essere nel mondo è in un qualche modo distorta. Tutti i sintomi suddetti sono stati inseriti all'interno di un modello di "clinical staging" in cui lo sviluppo dell'episodio psicotico prevede diversi livelli di intensità e gravità sintomatologica crescente (ASE/BS → APS → BLIPS), dove l'attribuzione patologica di salienza nei confronti di stimoli interni e/o esterni sarebbe presente sin dalle prime fasi³³.

In questo contesto i deliri diventano una spiegazione cognitiva di tipo "top-down" che l'individuo impone alle esperienze di salienza aberrante, nel tentativo di dare un senso a ciò che percepisce. Binswanger³⁴ ha descritto i deliri come fenomeni che prendono vita su un "palcoscenico delirante", dove contenuti interni della mente del paziente sono messi in scena di fronte loro. Più recentemente questo fenomeno è stato anche descritto come il "segno di Truman", intendendo questa esperienza come simile a quella vissuta dall'eroe eponimo nel film *The Truman Show*³⁵. In questo film, il protagonista vive senza saperlo su un set cinematografico, dove tutte le persone della sua realtà sono attori, e la sua vita è stata filmata per il divertimento degli altri. La lenta presa di coscienza dell'eroe che quello che crede sia la realtà è invece finzione è ciò che molti dei pazienti paragonano all'esperienza vissuta durante il periodo prodromico delle psicosi.

I deliri che caratterizzano la psicosi emergono in questa atmosfera, quando, nel corso di molti mesi, a volte anni, il paziente finisce per elaborare una propria spiegazione di fronte alla preoccupante e angosciante esperienza di sovrastimolazione. L'interpretazione che ogni singolo individuo attribuirà al suddetto fenomeno probabilmente rifletterà le sue convinzioni e le sue precedenti esperienze^{2,36}. Non sorprende quindi che i pensieri deliranti siano spesso personali, influenzati da esperienze accumulate nel corso della vita, e che il contenuto dei deliri vari a seconda della propria cultura e dei fattori socio-culturali³⁷. Le allucinazioni, che ugualmente possono comparire in questa fase, nascono probabilmente da un processo concettualmente simile e più diretto: la salienza aberrante di rappresentazioni interne di percezioni e ricordi^{16,17}.

LA MISURAZIONE DELLA SALIENZA: LA ABERRANT SALIENCE INVENTORY

Nonostante la notevole importanza della salienza aberrante nello spiegare lo sviluppo e il mantenimento dei sintomi psicotici, attualmente i clinici dispongono di scarsi strumenti per misurare tale parametro sia fra i pazienti sia nella popolazione sana. Alcuni fra i questionari più utilizzati sono la Scala di Ideazione Magica, la Perceptual Aberration Scale, e la Referential Thinking Scale³⁸⁻⁴⁰; tuttavia nessuna di queste scale misura la salienza aberrante, che invece è stata proposta come meccanismo di insorgenza della psicosi² e tutte tendono spesso a dare falsi positivi⁴¹.

La misurazione della salienza aberrante in campioni non clinici appare importante per numerose ragioni, la prima delle quali è il possibile aiuto nell'individuare i soggetti potenzialmente a rischio di sviluppo di psicosi, che potrebbero beneficiare di una prevenzione di un trattamento precoce^{42,43}. La seconda ragione riguarda la linea di *continuum* tra sintomi psicotici subclinici e psicosi conclamata, dove i primi rappresentano gli elementi prodromici per la seconda: comprendere i sintomi psicotici subclinici potrebbe portare maggiore consapevolezza verso i sintomi psicotici conclamati^{41,44}. Terzo, una maggiore caratterizzazione della vulnerabilità psicotica potrebbe aiutare nella comprensione dei sintomi psicotici e degli effetti dei farmaci coinvolti nel trattamento⁴⁵. Quest'ultimo punto sembra essere anche in linea con il concetto che la salienza aberrante sembra essere associata ai livelli di DA sottocorticali, che sono il bersaglio dei tratta-

menti antipsicotici⁴⁵. Per tutti questi motivi appare evidente la necessità di uno strumento in grado di misurare la salienza aberrante, che sia facilmente utilizzabile e che fornisca valutazioni attendibili.

Nel 2010, Cicero et al.⁴⁶ hanno validato la scala Aberrant Salience Inventory (ASI), costruita per misurare la salienza aberrante e con essa la vulnerabilità alla psicosi. Il questionario è costituito da 29 item con risposta sì/no e implica una valutazione lifetime. Indaga 5 fattori correlati fra loro che sono in linea con la concettualizzazione di Kapur²: l'incremento del significato, la qualità/intensità delle percezioni sensoriali, l'alterazione della comprensione, l'incremento dell'emotività e l'acuità delle funzioni cognitive.

Poiché da un punto di vista fenomenologico² l'esperienza psicotica sembra essere guidata dalla salienza aberrante, è stata indagata la relazione tra i punteggi dell'ASI e un'altra esperienza simil-psicotica che ha un ruolo fondamentale e una stretta correlazione con i sintomi psicotici: il pensiero magico. È emerso non solo che l'ASI è in stretta relazione con il pensiero magico (e quindi con i sintomi psicotici), ma anche che è specifica per essi; infatti l'associazione con altri sintomi individuabili nella schizofrenia o in altri disturbi mentali è molto meno evidente.

Un esempio ne sono i sintomi negativi, spesso presenti nei soggetti con disturbi schizofrenici, ma anche in altre patologie⁴⁷. L'anedonia sociale (intesa come la mancanza di piacere durante le interazioni sociali) sembra essere associata a un maggiore sviluppo dei disturbi dello spettro schizofrenico, ma non con lo sviluppo specifico dei sintomi psicotici^{48,49}. In linea con questo, l'ASI sembra avere un'associazione con l'anedonia sociale, ma non così strettamente come lo è con altre misure come il pensiero magico. Infine, oltre a essere correlata con il pensiero magico, l'aberrazione percettiva, il pensiero referenziale, l'assorbimento e la dissociazione, l'ASI ha presentato una correlazione significativa con scale indicative del funzionamento dopaminergico.

La validazione della scala effettuata da Cicero et al.⁴⁶ ha previsto la realizzazione di 4 studi attraverso cui è stato confermato che l'ASI possiede buone proprietà psicometriche e rappresenta uno strumento riproducibile e valido per la misurazione del costruito della salienza aberrante in campioni sani e in campioni clinici di soggetti con storia di psicosi. Gli studi di Cicero et al. hanno mostrato come l'esperienza di una salienza aberrante sia in qualche modo un evento comune nella popolazione generale, ma anche come si possa parlare di vulnerabilità psicotica solo se i punteggi totali alla ASI sono superiori a 14 (cut-off).

Recentemente l'ASI è stata validata in lingua italiana⁵⁰. La versione italiana dell'ASI ha confermato le buone proprietà psicometriche della scala (consistenza interna e validità discriminante), così come il test-retest (condotto a distanza di 15 giorni senza modifiche farmacologiche), sia nei pazienti sia nel gruppo di controllo⁴⁴. Lo studio ha inoltre anche messo in evidenza le proprietà discriminanti dell'ASI tra pazienti e controlli e tra pazienti con sintomi psicotici e pazienti senza di essi. L'introduzione del cut-off a 14, emerso dalle precedenti ricerche, risulta fondamentale nell'individuazione dei soggetti a rischio di sviluppo di sintomi psicotici sia nei campioni clinici sia nella popolazione generale^{46,50}. L'affidabilità della scala nell'individuazione dei soggetti a rischio è stata confermata anche grazie al test-retest. Secondo un approccio dimensionale ai sintomi psicotici, dove la sa-

lienza aberrante rappresenta un fattore di vulnerabilità psicotica, una sua misurazione, sia come tratto lifetime sia come elemento episodico, costituisce uno strumento fondamentale per individuare i soggetti a rischio e di conseguenza potrebbe rappresentare un elemento utile nel miglioramento dei programmi di prevenzione, nella diagnosi precoce e nell'impostazione del trattamento^{42,43}.

SALIZENZA INCENTIVANTE, "REWARD" E SISTEMA DOPAMINERGICO

L'ipotesi della salienza aberrante all'interno della psicosi è in parte derivata dalle ricerche sui normali processi di attribuzione di salienza incentivante.

Nel corso degli ultimi 20 anni è emerso come la salienza svolga un ruolo fondamentale in uno specifico componente del reward: l'attribuzione di salienza incentivante a uno stimolo altrimenti neutrale^{51,52}. Questa tesi, detta "teoria della sensibilizzazione incentivante dell'addiction", prevede che una ripetuta esposizione a sostanze potenzialmente additive possa, in individui suscettibili e in circostanze normali, determinare modifiche persistenti nelle cellule neuronali e nei circuiti che normalmente regolano l'attribuzione della salienza agli stimoli⁵¹.

Quando uno stimolo viene ripetutamente associato a una gratificazione, acquista a sua volta proprietà incentivanti, ovvero lo stesso stimolo condizionante viene a essere imbevuto di salienza incentivante^{53,54}. Si assiste, quindi, a un incremento della salienza connessa all'incentivo, cioè, allo stimolo associato alla gratificazione: lo stimolo diventa in qualche modo predittivo per la gratificazione stessa. A livello neuronale tutto questo corrisponde a progressivi adattamenti, dove i circuiti cerebrali diventano ipersensitivi ("sensibilizzati") di fronte a certi stimoli, per cui finiscono per attribuire livelli patologici di salienza incentivante non solo alle sostanze, ma anche agli stimoli associati a esse.

Se osserviamo gli effetti di queste modifiche a livello comportamentale, vedremo che la sensibilizzazione incentivante produce un errore nel processo attentivo, avremo cioè uno spostamento dell'attenzione verso lo stimolo associato alla sostanza, creando una motivazione patologica per essa (*compulsive wanting*).

Durante questa fase appetitiva (fase del "wanting") il comportamento del soggetto è guidato da stimoli percepiti attraverso i sensi; ne risulta che suoni, luci, immagini, di per sé neutri, diventano salienti, cioè collegati in modo predittivo a uno stimolo consumatorio capace di dare piacere. Essi acquistano così la forza di attrarre l'attenzione e guidare il comportamento.

Se combinata con un danneggiato controllo sul comportamento esecutivo, la sensibilizzazione incentivante culmina nei sintomi cardine dell'addiction^{51,55,56}.

La dopamina (DA) sembra svolgere un ruolo fondamentale relativamente alle proprietà incentivanti di uno stimolo^{57,58}. Essa costituisce il mediatore neurochimico del "piacere della vita", stimolato da esperienze ricompensanti (come cibo, sesso e sostanze d'abuso) e appare coinvolta nei processi dell'addiction⁵⁷. Tutte le sostanze che creano dipendenza, come cocaina, eroina, amfetamine, tetraidrocannabinolo, ecc., sono in grado di aumentare i livelli di DA nel nucleo accumbens, e in particolare nello shell di tale struttura⁵⁹. È sta-

Salienza: clinica, psicopatologia e neurobiologia

to rilevato che il rilascio di DA nell'accumbens codifica per il piacere appetitivo, consistente nell'eccitazione motivazionale (*'incentive arousal'*) scatenata da stimoli condizionati predittivi della fase consumatoria. Come abbiamo descritto sopra, la mera presentazione dello stimolo condizionato per la cocaina o per le amfetamine scatena un'attivazione dopaminergica, per cui i neuroni DA risultano più attivi nella fase del wanting di una sostanza (fase appetitiva) di quando la ricevono (*'liking'*, fase consumatoria)⁶⁰.

Poiché un incremento fasico di DA nello striato ventrale è associato all'attribuzione della "incentive salience" agli stimoli che predicono la ricompensa, se ne deduce che la DA medi la conversione di uno stimolo esterno nella corrispondente rappresentazione neurale, da neutrale e freddo punto d'informazione a una entità attrattiva o avversiva; questo renderà l'individuo motivato alla ricerca o all'allontanamento della specifica ricompensa^{51,61}. Tale rilascio dopaminergico, che avviene in maniera fasica ed è correlato all'uso della sostanza, è però diverso da quello che si verifica nei pazienti con sintomi psicotici dove l'alterazione della salienza è generalizzata (di fronte a stimoli neutri e non) (Tabella 1).

La scarica dopaminergica relativa alle sostanze d'abuso che si riscontra nei soggetti con addiction è prodotta da un'interazione tra la salienza incentivante e i meccanismi di apprendimento associativo che normalmente dirigono la motivazione verso obiettivi specifici e appropriati. Bisogna tuttavia specificare che l'apprendimento può definire l'oggetto del desiderio, ma non è di per sé sufficiente a stimolare la motivazione patologica a ricercarlo⁵¹. Ne consegue che la motivazione patologica deriva dalla sensibilizzazione dei circuiti neurali che mediano i processi motivazionali incentivi (per es., la sensibilizzazione incentivante)⁵¹.

SALIENZA, NEUROTRASMISSIONE DOPAMINERGICA E NEUROIMAGING NELLA PSICOSI

La connessione tra salienza, DA e psicosi è stata a lungo dibattuta e numerosissimi sono stati gli studi che hanno cercato di chiarire questo rapporto (Tabelle 2 e 3).

Per una migliore comprensione è necessario innanzitutto tenere presente il ruolo critico della DA sottocorticale nella salienza incentivante. Partendo da questo presupposto è stato proposto (e poi evidenziato) che la salienza aberrante (tipica delle psicosi) potesse essere determinata da un danneggiamento nei normali processi di salienza incentivante, cioè

da una disregolazione dopaminergica². Heinz^{62,63} applicò la teoria dall'attribuzione della "salienza incentivante" agli stimoli condizionati, alla psicosi, e fu ipotizzato che incrementi caotici o stress-correlati delle scariche dopaminergiche afferenti allo striato nei pazienti con schizofrenia attribuissero un incremento della salienza incentivante a stimoli altrimenti neutri².

A dimostrazione di questo, sono stati condotti oltre 50 studi di neuroimaging per chiarire il funzionamento della neurotrasmissione dopaminergica nei soggetti con sintomi psicotici. La trasmissione dopaminergica striatale è stata indagata in tutte le sue fasi, a partire dalla fase pre-sinaptica fino a quella post-sinaptica⁶⁴.

Poiché il primo passo per la neurotrasmissione è la sintesi della DA che viene preparata per il rilascio dalle terminazioni neuronali, è stata misurata la capacità di sintesi della DA usando il radioligando 3,4-l-diidrofensilalanina (L-DOPA). Studi che usano questa tecnica hanno riportato un'elevata capacità di sintesi nei pazienti con schizofrenia⁶⁵⁻⁶⁷. Il passo successivo nella neurotrasmissione è il rilascio di DA nella sinapsi. Negli studi che hanno utilizzato challenge con amfetamine per testare la capacità di rilascio di DA nei pazienti con schizofrenia, è emersa una maggiore responsività del sistema dopaminergico non solo relativamente alle amfetamine, ma anche di fronte a challenge di diverso tipo, come uno stress psicosociale, mostrando che il sistema dopaminergico in questi pazienti è generalmente iper-reattivo⁶⁸. È interessante notare che tale aumento appare più evidente in pazienti con psicosi in fase acuta e meno marcato in pazienti in fase di remissione stabile⁶⁹. Altre ricerche hanno evidenziato che l'occupazione basale dei recettori D2/3 da parte della DA è elevata nei pazienti con schizofrenia e ciò suggerisce che le concentrazioni extracellulari della DA siano elevate già a livello basale⁷⁰. Un'elevata capacità di sintesi della DA e un elevato rilascio indotto dallo stress sono stati riscontrati inoltre in soggetti ad alto rischio che hanno presentato sintomi prodromici⁷¹, prima dell'esordio conclamato della patologia^{36,72}. Un'elevata capacità di sintesi della DA non è stata riscontrata in persone con sintomi a lungo termine che non hanno sviluppato un quadro di schizofrenia, suggerendo un ruolo più specifico nelle fasi di insorgenza del disturbo^{72,73}. La capacità di sintesi della DA inoltre sembra incrementare con l'esordio della psicosi⁷⁴.

Infine, il processo di conclusione della trasmissione dopaminergica, che avviene in maniera predominante grazie ai trasportatori di DA, appare inalterato nella schizofrenia e in-

Tabella 1. Confronto della salienza aberrante nei soggetti con storia di abuso di sostanze e nei soggetti con sintomi psicotici naïve

	Nei soggetti con abuso di sostanze	Nei soggetti con sintomi psicotici naïve
Alterazione della salienza	Attivazione del meccanismo della salienza motivazionale (Teoria sensibilizzante dell'addiction) correlato all'uso della sostanza	Salienza motivazionale assegnata in maniera aberrante a stimoli irrilevanti/neutrali
Esordio della salienza aberrante	Dopo l'inizio dell'abuso di sostanze	Alterazione della salienza e disregolazione DA già in fase prodromica di malattia
Rilascio DA	Rilascio fasico di DA nell'accumbens durante la fase appetitiva	Rilascio fasico di DA nell'accumbens di fronte a stimoli neutri e non, ma sganciato da un meccanismo di ricompensa

Godini L et al.

Tabella 2. Sintesi e rilascio dopaminergico nei pazienti con sintomi psicotici conclamati o a rischio

	Autore	Anno pubblicazione	Tecnica utilizzata	Diagnosi dei pazienti	Risultati
Fase presinaptica	Lindström et al. ⁶⁷	1999	L-(beta-11C) DOPA	Schizofrenia	Incrementato tasso di sintesi nella corteccia prefrontale e nello striato
	Kumakura et al. ⁶⁶	2007	[18F]fluorodopamina-PET	Schizofrenia	Elevato turnover della [18F]fluorodopamina
	Howes et al. ⁶⁵	2009	Radioligando L-DOPA	Schizofrenia	Elevata capacità di sintesi della DA
	Howes et al. ⁷⁴	2011	[18F]-DOPA PET imaging	Soggetti in fase prodromica	Elevata capacità di sintesi della DA
	Egerton et al. ⁷²	2013	(18)F-DOPA PET imaging	Soggetti in fase prodromica	Elevata capacità di sintesi e rilascio di DA
Rilascio nella sinapsi	Laruelle et al. ⁶⁹	1999		Soggetti con sintomi psicotici	Rilascio maggiore in fase acuta e minore in fase di remissione stabile
	Mizrahi et al. ⁶⁸	2012	Challenge: stress psicosociale	Soggetti con sintomi psicotici	Aumentato rilascio
Occupazione dei recettori D2/D3	Abi-Dargham et al. ⁷⁰	2000	Occupazione basale dei recettori D2/3	Schizofrenia	Aumentata
Termine attività DA	Fusar-Poli et al. ⁷⁶	2013	Densità del trasportatore della DA (DAT)	Schizofrenia	Invariata

Tabella 3. Alterazione della risposta dopaminergica di fronte agli stimoli

Autore	Anno pubblicazione	Scopo	Diagnosi dei pazienti	Risultati
Juckel et al. ⁷⁷	2006	Valutazione reward	Schizofrenia	Disfunzione della neurotrasmissione DA nello striato ventrale
Holt et al. ⁸⁶	2006	Parole emotivamente rilevanti	Schizofrenia	Maggiore rilevanza a stimoli neutri
Jensen et al. ⁸⁴	2008	Anticipazione stimoli avversivi	Schizofrenia	Maggiore rilevanza a stimoli neutri
Schlagenhauf et al. ⁷⁸	2009	Valutazione reward	Schizofrenia	Alterazioni nel feedback del reward
Waltz et al. ⁷⁹	2010	Valutazione reward (monetary task)	Schizofrenia	Alterazioni nella corteccia ma non nei gangli della base
Roiser et al. ⁸²	2010	Valutazione reward e stimoli neutri	Pazienti a rischio di psicosi	Maggiore rilevanza a stimoli neutri
Morris et al. ⁸⁰	2012	Valutazione predizione del reward fMRI-related BOLD	Schizofrenia	Alterazioni nello striato ventrale
Roiser et al. ⁸³	2013	Valutazione reward e stimoli neutri	Pazienti a rischio di psicosi	Maggiore rilevanza a stimoli neutri
Haralanova et al. ⁸⁵	2012	Visione di scene emotivamente rilevanti	Schizofrenia paranoide	Maggiore rilevanza a stimoli neutri

Salienza: clinica, psicopatologia e neurobiologia

dica pertanto l'assenza di un incremento compensatorio, con funzione di "tamponare" sugli effetti di una neurotrasmissione dopaminergica disordinata^{75,76}.

Attraverso studi condotti tramite la risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Tabella 3) è emerso inoltre che le alterazioni dopaminergiche non solo sembrano associate con i sintomi positivi e negativi della schizofrenia⁷⁷⁻⁸², ma anche con stimoli neutri. Varianti dei task per il reward hanno mostrato che in soggetti con schizofrenia sono presenti alterazioni della risposta dello striato ventrale di fronte a stimoli neutri. Questo è stato interpretato come il correlato neurale della salienza motivazionale assegnata in maniera aberrante a stimoli irrilevanti/neutrali⁸¹ (Tabella 1).

Anche in un'altra variante di studio sull'attribuzione della salienza, pazienti ad alto rischio di psicosi attribuivano maggiore rilevanza a stimoli innocui e le attivazioni nella zona dello striato ventrale sembravano correlare con i punteggi dei deliri^{82,83}.

Risposte incrementate di fronte a stimoli neutri, analoghe a quelle riscontrate con gli stimoli per il reward, sono presenti anche nei paradigmi della salienza relativi all'anticipazione degli stimoli avversivi⁸⁴ e di fronte alla visione di scene e parole emotivamente rilevanti^{85,86}.

Tuttavia, come un disturbo biochimico nel sistema dopaminergico cerebrale conduca a idee deliranti, dispercezioni e al fenomeno della psicosi rimane ancora da chiarire, sebbene i processi del reward e dell'errore di predizione del reward coinvolgano specificatamente i sistemi striatali ventromediali, che sono attivati dalle amfetamine. I modelli preclinici della schizofrenia hanno evidenziato soprattutto un interessamento dello striatum dorsolaterale⁸⁷, corrispondenti alla regione dove le alterazioni nei prodromi della psicosi e nei pazienti con schizofrenia appaiono più consistenti^{64,65}. Quest'area è funzionalmente connessa alle aree associative corticali come la corteccia prefrontale dorsolaterale e sembra essere coinvolta negli stimoli della salienza attentiva⁸⁸, suggerendo che questo possa giocare un ruolo nello sviluppo della psicosi.

Nel complesso, è possibile comprendere grazie agli studi di imaging molecolare e funzionale, che la neurotrasmissione dopaminergica striatale è alterata nella schizofrenia e in soggetti a rischio di psicosi, e che le regioni cerebrali implicate nell'attribuzione della salienza siano disfunzionali nella psicosi fin dall'esordio^{64,89}.

LE SOSTANZE D'ABUSO E I SINTOMI PSICOTICI

Di particolare rilevanza, relativamente allo sviluppo di sintomi psicotici, sono gli effetti dell'esposizione alle sostanze d'abuso, soprattutto nella giovane età.

Nel 1987 Andreasson et al.⁹⁰ descrissero un'associazione tra uso di cannabis ed esordio di schizofrenia. Questo studio, che coinvolse oltre 45.000 maschi svedesi (di età tra i 18-20 anni) seguiti per un follow-up di circa 15 anni, mostrò che un pesante uso di marijuana all'età di 18 anni incrementava di 6 volte il rischio di sviluppare schizofrenia nel corso della vita. C'era una relazione dose-risposta tra l'uso della cannabis a 18 anni e la diagnosi di schizofrenia circa 15 anni dopo. Tuttavia, poiché solo il 3% dei soggetti aveva sviluppato un quadro di schizofrenia, fu ipotizzato che la cannabis esercitasse questo ruolo scatenante solo in individui già vulnerabili. Il ri-

schio è infatti significativamente più grande in quei soggetti che presentano una predisposizione alla psicosi come sintomi psicotici attenuati e/o una storia familiare positiva per psicosi^{91,92}.

Anche il tempo dell'uso appare di fondamentale importanza: un uso in adolescenza, infatti, sembra essere più pericoloso⁹³.

Le proprietà psicotogeniche della cannabis sono quasi certamente attribuibili al suo principale componente psicoattivo, il delta 9 tetraidrocannabinolo (delta9-THC) che agisce attraverso la stimolazione dei recettori per i cannabinoidi CB1 presenti nell'encefalo. Il delta9-THC sembra in grado di indurre sintomi psicotici nei soggetti sani^{94,95}, esacerbare preesistenti sintomi psicotici in pazienti con schizofrenia⁹⁶ e incrementare il rischio di sviluppo di schizofrenia con l'uso a lungo termine⁹⁷. Sotto l'influenza della cannabis, gli utilizzatori riportano che banali stimoli sensoriali o comuni conversazioni finiscono per acquistare nuovi significati⁹⁸ e che è possibile si verifichino alterazioni della percezione. Questi fenomeni sono stati interpretati come un riflesso di un alterato processamento della salienza^{99,100}.

I recettori CB1 sono diffusi nella corteccia frontale, nei gangli della base, nell'ippocampo e nel cervelletto. La loro interazione con il sistema dopaminergico è stata a lungo studiata, supportando l'ipotesi che il 9tetra-THC legandosi ai recettori CB1 sia in grado di incrementare il rilascio di DA a livello striatale nei soggetti a rischio di sviluppo di psicosi¹⁰¹. A sostegno di questa teoria, lo studio di Bhattacharyya et al.¹⁰² ha indagato gli effetti del 9tetra-THC sulla funzione delle regioni cerebrali durante il processamento della salienza attraverso l'uso della fMRI. È emerso che il delta9-THC ha un effetto significativo sulla modulazione del funzionamento delle aree prefrontali e striatali durante lo stimolo e che gli effetti relativi ai sintomi psicotici potrebbero essere attribuibili a un'azione attivante della sostanza sulle aree striatali coinvolte nel processamento della salienza attentiva^{103,104}.

Oltre alla cannabis, anche le altre sostanze d'abuso sono in grado di determinare un incremento dei livelli extracellulari di DA nel mesencefalo, in particolar modo nell'NAcc, durante la fase volitiva dell'uso delle stesse¹⁰⁵.

L'aumento dei livelli di DA nello striato ventrale ha effetti a livello cellulare e in particolar modo nucleare: le sostanze sono in grado di modulare la trascrizione genica e la sintesi di nuove proteine, determinando importanti effetti sulla plasticità neuronale a lungo termine¹⁰⁶. Ciò avviene principalmente a livello dei neuroni spinosi di medie dimensioni (MSN) che costituiscono la maggiore popolazione dello striato¹⁰⁷. I MSN striatali esprimono recettori di tipo dopaminergico e glutammatergico (NMDA), entrambi coinvolti nei processi di neuroplasticità.

Quando le sostanze d'abuso, tramite l'aumento dei livelli di DA, attivano i recettori D1 si innesca una cascata del segnale detta "via diretta" che culmina nel coinvolgimento della proteina enzimatica detta "ERK" (extracellular-signal-regulated kinases). Sotto l'azione della sostanza, la ERK attivata trasloca nel nucleo dove controlla i programmi genetici ed epigenetici, con conseguenti espressione di geni precoci, trascrizione genica e adattamenti a lungo termine¹⁰⁸. Tali adattamenti sono responsabili della facilitazione anomala di alcuni circuiti che favoriscono un'attribuzione aberrante della salienza.

CONCLUSIONI

Dalla presente rassegna della letteratura emerge come un sostanziale corpo di ricerche abbia supportato la presenza di anomalie dopaminergiche nei soggetti con sintomi psicotici e come queste ultime possano essere collegate all'esordio e al mantenimento del disturbo.

Studi preclinici negli animali e nell'uomo indicano che i neuroni dopaminergici hanno numerose funzioni, tra cui segnalare stimoli inaspettati, codificare per la loro salienza, rispondere a stimoli di novità e stimoli avversivi così come agli stimoli di ricompensa. I neuroni dopaminergici coinvolti in tutti questi processi appartengono al mesencefalo e le loro proiezioni sono dirette allo striato ventrale e dorsale e alle regioni corticali frontali e temporali.

Alterazioni nella funzione di questi circuiti sono state identificate attraverso studi di neuroimaging funzionale in soggetti con sintomi psicotici, facendo ipotizzare che esse rappresentino il substrato neurale dei sintomi stessi. Di conseguenza si sono delineate sempre più evidenze cliniche e precliniche che supportano il ruolo centrale della DA nei processi di elaborazione della salienza e che la processazione della salienza e il sistema dopaminergico sono entrambi alterati nella psicosi.

Di fondamentale importanza rimane il fatto che, nella comprensione di tali aspetti, sia necessario un approccio dimensionale nella ricerca dei disturbi psichiatrici, come è stato elaborato nel sistema Research Domain Criteria (RDoC) emergente. Questo tipo di indagine non solo consente una visione dinamica e di processualità dei sintomi, ma incorpora anche i principi e gli approcci del neurosviluppo. Secondo quanto proposto dal National Institute of Mental Health (NIMH) nel progetto RDoC, le nuove linee-guida per la ricerca in psicopatologia tendono oggi a privilegiare un approccio diagnostico e di indagine che non sia più basato su categorie, ma sia di tipo dimensionale¹⁰⁹. Questo metodo, finalizzato all'ampliamento e arricchimento dei RDoC, è volto a mettere in evidenza i processi di sviluppo dei comportamenti e delle funzioni mentali, che evolvono integrandosi da semplici a complessi, secondo processualità e variazioni interindividuali, e andando a costituire specifici tratti o abilità¹⁰⁴. Per questi motivi, una loro migliore comprensione può essere concepita come una sorta di *continuum* (ossia una dimensione), dove tali aspetti si distribuiscono secondo livelli di maggiore o minore funzionalità e adattamento¹¹⁰.

Se fino agli inizi del Novecento la "spedizione psichiatrica", volta all'esplorazione della fenomenologia, sembrava destinata a non incontrarsi mai con quella neurobiologica («È come se un continente sconosciuto sia esplorato da due parti senza che gli esploratori si incontrino mai, perché fra loro rimane sempre un largo tratto di territorio inesplorabile...», affermava Jaspers nella sua "Psicopatologia Generale" del 1942), l'applicazione delle ricerche dimensionali, come quelle finalizzate alla comprensione delle alterazioni della salienza, consente di mettere in relazione fenomeni di ambito neurobiologico (come le alterazioni dopaminergiche) con vissuti di tipo psicopatologico (come i deliri e altri sintomi psicotici), superando così tale divario.

Attraverso una migliore comprensione dell'eziologia delle patologie psichiatriche, l'identificazione più precoce dei processi a rischio, dei nuovi target di intervento e la definizione di quando, durante lo sviluppo, l'intervento risulti più efficace, sarà inoltre possibile arricchire significativamente la fase di trattamento delle patologie psichiatriche¹¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Jensen J, Kapur S. Salience and psychosis: moving from theory to practise. *Psychol Med* 2009; 39: 197-8.
2. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.
3. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
4. Redgrave P, Vautrelle N, Reynolds JN. Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience* 2011; 198: 138-51.
5. Nothdurft H. Salience from feature contrast: additivity across dimensions. *Vision Res* 2000; 40: 1183-201.
6. Li Z. A saliency map in primary visual cortex. *Trends Cogn Sci* 2002; 6: 9-16.
7. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, Howes OD. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci* 2014; 37: 85-94.
8. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: Thieme, 1958.
9. Huber G, Gross G. The concept of basic symptoms and basic stages and its meaning for schizophrenia and schizoaffective psychoses. In: Maggini C (ed). *Psicopatologia e clinica della schizofrenia*. Pisa: ETS, 1995.
10. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158-64.
11. Callieri B. Aspetti psicopatologico-clinici della "Wahnstimmung". In: Kranz H (ed). *Psychopathologie Heute*. Stuttgart: Thieme, 1962.
12. McGorry PD, McFarlane C, Patton GC, et al. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 241-9.
13. McGlashan TH, Johannessen JO. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull* 1996; 22: 201-22.
14. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. I. Study rationale and design. *Schizophr Res* 2003; 61: 7-18.
15. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22: 353-70.
16. Bowers MB Jr, Freedman DX. "Psychedelic" experiences in acute psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1966; 15: 240-8.
17. Bowers MB Jr. Pathogenesis of acute schizophrenic psychosis. An experimental approach. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 19: 348-55.
18. Roberts G. The origins of delusion. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 298-308.
19. An autobiography of a schizophrenic experience. *J Abnorm Psychol* 1955; 51: 677-89.
20. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg G (ed). *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Franz Deuticke, 1911.
21. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 4 ed. Leipzig: Barth, 1896.
22. Mishara AL, Klaus Conrad (1905-1961): delusional mood, psychosis, and beginning schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36: 9-13.
23. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Stuttgart: Thieme, 1958.
24. Jasper K. *Allgemeine Psychopathologie*. Berlin: Springer, 1946.
25. Minkowsky E. *La schizophrénie: psychopathologie des schizoïdes et des schizophrènes*. Paris: Payot, 1927.
26. Blankenburg W. Approach to the psychopathology of common sense. *Confin Psychiatr* 1969; 12: 144-63.
27. Callieri B. Wahnstimmung e perplessità: la sospensione di significato tra gli esordi del delirare schizofrenico. In: Rossi Monti M (ed). *Psicopatologia della schizofrenia*. Milano: Cortina, 1998.

Salienza: clinica, psicopatologia e neurobiologia

28. Ramella Cravaro V, Raballo A. Early detection of schizophrenia: a clinical-psychopathological revision of the ultra-high risk approach. *J Psychopathol* 2014; 20: 442-50.
29. Comparelli A, Tatarelli R, Girardi P. At-risk mental states: possible clinical and theoretical developments. *Riv Psichiatri* 2012; 47: 73-5.
30. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 1996; 22: 283-303.
31. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* 2009; 35: 5-8.
32. Parnas J, Møller P, Kircher T, et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology* 2005; 38: 236-58.
33. McGorry PD. Risk syndromes, clinical staging and DSM V: New diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophr Res* 2010; 120: 49-53.
34. Mishara AL, Fusar-Poli P. The phenomenology and neurobiology of delusion formation during psychosis onset: Jaspers, Truman symptoms, and aberrant salience. *Schizophr Bull* 2013; 39: 278-86.
35. Fusar-Poli P, Howes O, Valmaggia L, McGuire P. "Truman" signs and vulnerability to psychosis. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 168.
36. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III. The final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549-62.
37. Kim K, Hwu H, Zhang LD, et al. Schizophrenic delusions in Seoul, Shanghai and Taipei: a transcultural study. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 88-94.
38. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Body-image aberration in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1978; 87: 399-407.
39. Eckblad M, Chapman LJ. Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 215-25.
40. Lenzenweger MF, Bennett ME, Lilienfeld LR. The Referential Thinking Scale as a measure of schizotypy: scale development and initial construct validation. *Psychol Assess* 1997; 9: 452-63.
41. Chapman LJ, Chapman JP, Kwapil TR, Eckblad M, Zinser MC. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994; 103: 171-83.
42. Compton MT, Chien VH, Bollini AM. Psychometric properties of the Brief Version of the Schizotypal Personality Questionnaire in relatives of patients with schizophrenia-spectrum disorders and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2007; 91: 122-31.
43. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 790-9.
44. Raine A. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2: 291-326.
45. Nikam SS, Awasthi AK. Evolution of schizophrenia drugs: a focus on dopaminergic systems. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 37-46.
46. Cicero DC, Kerns JG, McCarthy DM. The Aberrant Salience Inventory: a new measure of psychosis proneness. *Psychol Assess* 2010; 22: 688-701.
47. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 341-51.
48. Gooding DC, Tallent KA, Matts CW. Clinical status of at-risk individuals 5 years later: further validation of the psychometric high-risk strategy. *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 170-5.
49. Kwapil TR. Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 558-65.
50. Lelli L, Godini L, Lo Sauro C, et al. Validation of the Italian Version of the Aberrant Salience Inventory (ASI): a new measure of psychosis proneness. *J Psychopathol* 2015; in press.
51. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18: 247-91.
52. Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehavioral Rev* 1996; 20: 1-25.
53. Berridge K. Reward learning: reinforcement, incentives, and expectations. *Psychol Learn Motiv* 2000; 40: 223-78.
54. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehavioral Rev* 2002; 26: 321-52.
55. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000; 95 Suppl 2: S91-117.
56. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 25-53.
57. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 309-69.
58. Flagel SB, Clark JJ, Robinson TE, et al. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature* 2011; 469: 53-7.
59. Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 759-66.
60. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3137-46.
61. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010; 36: 472-85.
62. Heinz A. [Psychopathological correlates of dopaminergic dysfunction in alcoholic and schizophrenic patients]. *Der Nervenarzt* 1999; 70: 399-407.
63. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia: psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 9-16.
64. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Grasby PM, McGuire PK. Molecular imaging studies of the striatal dopaminergic system in psychosis and predictions for the prodromal phase of psychosis. *Br J Psychiatry Supplement* 2007; 51: s13-8.
65. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 13-20.
66. Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I, et al. Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci* 2007; 27: 8080-7.
67. Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, et al. Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 681-8.
68. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 561-7.
69. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 56-72.
70. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8104-9.
71. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 107-20.
72. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 106-12.
73. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014; 383: 1677-87.

74. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1311-7.
75. Allen P, Chaddock CA, Howes OD, et al. Abnormal relationship between medial temporal lobe and subcortical dopamine function in people with an ultra high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2012; 38: 1040-9.
76. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull* 2013; 39: 22-32.
77. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006; 29: 409-16.
78. Schlagenhauf F, Sterzer P, Schack K, et al. Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 1032-9.
79. Waltz JA, Schweitzer JB, Ross TJ, et al. Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2427-39.
80. Morris RW, Vercammen A, Lenroot R, et al. Disambiguating ventral striatum fMRI-related BOLD signal during reward prediction in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 235, 280-9.
81. Palaniyappan L, Simmonite M, White TP, Liddle EB, Liddle PF. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron* 2013; 79: 814-28.
82. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Friston KJ, Joyce EM. Adaptive and aberrant reward prediction signals in the human brain. *Neuroimage* 2010; 50: 657-64.
83. Roiser JP, Howes OD, Chaddock CA, Joyce EM, McGuire P. Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1328-36.
84. Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, et al. The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 473-9.
85. Haralanova E, Haralanov S, Beraldi A, Moller HJ, Hennig-Fast K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262: 59-68.
86. Holt DJ, Titone D, Long LS, et al. The misattribution of salience in delusional patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83: 247-56.
87. Lodge DJ, Grace AA. Divergent activation of ventromedial and ventrolateral dopamine systems in animal models of amphetamine sensitization and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 69-76.
88. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 2003; 26: 317-30.
89. Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1: S7-S13.
90. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-6.
91. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005; 31: 608-12.
92. Torjesen I. High potency cannabis is associated with tripled risk of psychosis, study indicates. *BMJ* 2015; 350: h939.
93. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-3.
94. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998; 352: 1611-6.
95. Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 442-51.
96. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 594-608.
97. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-28.
98. Tart CT. Marijuana intoxication common experiences. *Nature* 1970; 226: 701-4.
99. Wachtel SR, ElSohly MA, Ross SA, Ambre J, de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology* 2002; 161: 331-9.
100. Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22: 453-60.
101. Kuepper R, Ceccarini J, Lataster J, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol-induced dopamine release as a function of psychosis risk: 18F-fallypride positron emission tomography study. *PLoS One* 2013; 8: e70378.
102. Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, et al. Induction of psychosis by Delta9-tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 27-36.
103. Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, Crippa JA, McGuire PK. Neural mechanisms for the cannabinoid modulation of cognition and affect in man: a critical review of neuroimaging studies. *Current Pharm Des* 2012; 18: 5045-54.
104. Bhattacharyya S, Falkenberg I, Martin-Santos R, et al. Cannabinoid modulation of functional connectivity within regions processing attentional salience. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 1343-52.
105. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 5274-8.
106. Wickens JR. Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res* 2009; 199: 119-28.
107. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 623-37.
108. Cahill E, Salery M, Vanhoutte P, Caboche J. Convergence of dopamine and glutamate signaling onto striatal ERK activation in response to drugs of abuse. *Front Pharmacol* 2014; 4: 172.
109. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 748-51.
110. Casey BJ, Oliveri ME, Insel T. A neurodevelopmental perspective on the research domain criteria (RDoC) framework. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 350-3.