

Урбанизированность, социальное неблагополучие и ПСИХОЗ

Andreas Heinz¹, Lorenz Deserno^{1,2}, Ulrich Reininghaus³

¹Отделение психиатрии берлинского медицинского университета Шарите, Кампус Шарите Митте (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte), Берлин, Германия;

²Институт изучения когнитивных процессов и мозга человека им. Макса Планка (Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences), Лейпциг, Германия;

³Подразделение социальной психиатрии, Отделение исследований населения и общественного здравоохранения, Институт психиатрии, Кингс Колледж (Section of Social Psychiatry, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, King's College London), Лондон, Великобритания

Перевод: Буховец И.И.

Редактура: Алфимов П.В.

В последние годы отмечается рост интереса исследователей к вопросу географической вариативности в отношении заболеваемости шизофренией и другими психозами. В настоящей статье мы приводим обзор данных об изменении уровня заболеваемости шизофренией и другими психозами с учетом фактора места проживания, а также факторов индивидуального и среднего уровня, которые оказывают влияние на это изменение. Далее мы приводим обзор фактов, указывающих на возможные механизмы, которые связывают психоз и неблагоприятное влияние городской среды. Результаты проводимых ранее, а также недавних исследований свидетельствуют о том, что урбанизированность связана с повышенной заболеваемостью шизофренией и другими психозами. Кроме того, были отмечены существенные различия показателей заболеваемости упомянутыми расстройствами в соседних городских районах. Согласно полученным результатам представляется маловероятным, что наблюдаемые различия в заболеваемости могут быть вызваны исключительно социальным дрейфом. Факты также дают основание предполагать, что влияние неблагоприятного социального контекста (с учетом интенсивности воздействия среды, которая выражается, например, плотностью населения, социальной фрагментацией и депривацией) - на риск развития психоза объясняется (смешивание эффектов) или подвергается изменениям (взаимодействие) в результате воздействий среды на индивидуальном уровне (т.е. употребление каннабиса, социальное неблагополучие, изоляция и дискриминация). На нейробиологическом уровне несколько исследований предполагают тесную связь между социальными проблемами, изоляцией и стрессом, с одной стороны, и моноаминовой дисфункцией, с другой, что напоминает результаты, полученные у больных шизофренией. Тем не менее, исследования, напрямую оценивающие взаимосвязь между урбанизационным стрессом или дискриминацией и нейробиологическими изменениями при шизофрении на сегодняшний день отсутствуют.

Ключевые слова: урбанизированность, социальные проблемы/неустроенность, психоз, шизофрения, социальная фрагментация, изоляция, дискриминация, стресс

(World Psychiatry 2013;12:187–197)

В последние годы возрастает интерес к роли социального окружения как причинного фактора в развитии шизофрении и других психотических расстройств. Одной из областей исследования, которой уделяется особое внимание, является связь между социальными факторами риска – такими, как урбанизированность, социальное неблагополучие и изоляция - и психозом (2–4). Понимание географической вариативности в заболеваемости психозами и выявление социальных факторов, которые влияют на эту вариативность, может пролить свет на этиологию и возможности терапии психозов. В данной статье мы приводим обзор данных об а) вариативности в заболеваемости шизофренией и другими психозами в зависимости от географического фактора; б) факторы индивидуального и среднего уровня, которые объясняют эту вариативность, включая социальный стресс и изоляцию; и в) вероятные механизмы, связывающие неблагоприятное урбанистическое окружение и психоз.

Географическая вариативность заболеваемости

Первые исследования на тему географической вариативности в заболеваемости шизофренией и другими психотическими расстройствами были проведены в Чикаго (6–9) и Бристоле (10) в 1920х годах. Faris and Dunham (9) в своем пионерном исследовании в Чикаго

первыми обнаружили, что частота госпитализации с первым эпизодом шизофрении была самой высокой в центральном районе города. В то время как количество случаев шизофрении уменьшалось с увеличением расстояния от центра, количество аффективных психозов (т.е. психотическая депрессия, биполярное расстройство с психотическими чертами) распределялось более равномерно между периферией и центром (9). Развивая тему упомянутой работы, другие ранние исследования выявили сходные закономерности в других девяти американских городах (11). В первом исследовании за пределами США Nare (12) обнаружил большее количество случаев шизофрении в центральных районах Бристолья, а также различие числа случаев заболевания между разными городскими районами (12). Согласно Faris и Dunham (9), различия в заболеваемости аффективными психозами и депрессией были невелики. Дальнейшие исследования, проведенные в Ноттингеме (13,14) и Мангейме (15,16) также показали, что частота случаев шизофрении была увеличена в городских районах, однако этого не наблюдалось в отношении аффективных психозов. Тем не менее, в противоположность выводам Nare (12), эти исследования выявили лишь незначительные различия между соседними городскими районами. Примечательно, что они обнаружили также большее число случаев депрессии в центральных городских районах.

Повышенная распространенность заболевания в центральных городских районах

Схожие результаты были получены в более поздних исследованиях, проведенных в нескольких странах (Великобритания, Дания, Финляндия, Германия, Ирландия, Шотландия, Швеция и США) (17–39). Mortensen и соавт. (28) при исследовании Датского реестра обнаружили, что урбанизированности сопутствовал двукратно повышенный риск развития шизофрении, а также увеличенная в 2–3 раза заболеваемость неаффективными психозами (22, 25). В значительной степени эти результаты совпадают с выводами большинства других исследований – уровень урбанизированности (в пересчете на плотность населения) связан с увеличением числа случаев шизофрении и других неаффективных психозов примерно в 1,5–4 раза (40–43). Соответствуют этому и результаты Vassos и соавт. (31): по их оценкам, приведенным в недавнем мета-анализе, суммарный эффект экспозиции урбанистического окружения, оказываемый на частоту случаев шизофрении, составляет 2,37 (95% доверительный интервал 2,01–2,81). Схожие данные были получены при включении всех неаффективных психозов (отношение шансов, ОШ 2,38, 95% доверительный интервал 1,6–3,5).

Как и в более ранних исследованиях, данные о географической вариативности заболеваемости аффективными психозами были не такими однозначными. В то время, как Marcelis и соавт. (26) приводили существенно более высокую частоту аффективных психозов среди людей, подвергшихся воздействию урбанистического окружения, большинство исследований, посвященных этой проблеме, не обнаружили подтверждения тому, что географическая вариативность в данном случае имеет место (21, 25, 30, 36, 44). Частота случаев депрессии оказалась повышенной в центральных городских районах, хотя и в меньшей степени, чем частота неаффективных психозов (37, 45, 46).

Вариативность в пределах соседних городских районов

В соответствии с результатами исследования, проведенного Nare (10) в Бристоле, и в противоположность результатам исследований в Ноттингеме (13,14) и Мангейме (15,16), более поздние исследования, изучавшие заболеваемость психозами в соседних районах города (с населением разной материальной обеспеченности – прим.перев.), обнаружили некоторые различия (39,47–60). Было выявлено, что стандартизированный коэффициент заболеваемости шизофренией (57,59,60), неаффективными психозами (56) и психотическими расстройствами (47) существенно отличается при сравнении разных городских районов. Также были обнаружены статистически значимые случайные эффекты районов, свидетельствующие о географической вариативности (57).

Тем не менее, на сегодняшний день только три исследования указали значения этой вариативности. В данных исследованиях оценочные соотношения вариативности в заболеваемости в зависимости от района варьировали от 4% (39,57) до 12% (4) для шизофрении и от 2% (39) до 11% (5,56) для неаффективных психозов. Такая оценка совпадает с результатами, полученными в отношении вариативности депрессии в зависимости от района (61–66). Как более ранние (9,10), так и поздние исследования не выявили различий между районами по заболеваемости аффективными психозами (56).

Некоторые исследования, проведенные среди мигрантов и этнических меньшинств, дали основание предполагать, что риск шизофрении и других психозов существенно повышен в первом и втором поколении мигрантов (43,67,68), и что этот риск особенно

высок в некоторых группах, в значительной мере потенциально подверженных социальной изоляции и расовой дискриминации, напр. Индивиды из Африко-карибской группы (69–73).

В то время как множественность факторов разных уровней, от индивидуального до среднего уровня – включая бедность, доступность медицинской помощи, социальной поддержки, уровня употребления наркотиков и их нейробиологических коррелятов – могут способствовать более высокой частоте развития психозов. Употребление каннабиноидов не объясняет более высокую частоту психозов у чернокожих мигрантов афро-карибской группы, а доступ к медицинской помощи может иметь меньше значения, чем институциональная изоляция, в отношении первого обращения за психиатрической помощью (41, 74–76). Отсутствие социального взаимодействия и поддержки связано с более высоким риском, что подчеркивает важность социальной изоляции как стрессового фактора, который в экспериментах на животных воздействовал на нейронные цепи, задействованные при развитии психотических расстройств (4, 77–81).

Дрейф или причинная обусловленность

Исходя из вышеизложенного, возникает важный вопрос: носит повышение частоты случаев шизофрении в городских районах причинный или следственный характер в отношении болезни или ее продрома. Длительно в качестве наиболее распространенного объяснения принималось представление о том, что в продроме или при дебюте болезни индивиды мигрировали в центральные районы (дрейф), и именно это, а не то, что болезнь развивалась в результате воздействия урбанистического окружения (причина), обуславливало повышенную заболеваемость шизофренией в городах. Тем не менее, исследований, касающихся этого вопроса, было мало (24,41).

Позднее несколько исследований рассматривали связь «дозы» и продолжительности воздействия урбанистического окружения с шизофренией. Существуют данные, позволяющие предполагать увеличение риска развития шизофрении и других неаффективных психозов с повышением интенсивности воздействия урбанистического окружения при рождении (17,21,22,28). Связь аффективных психозов и депрессий с фактом рождения в городе по типу зависимости доза-ответ подтверждена недостаточно (21,26,46).

В попытке определить факт воздействия урбанистической среды во время рождения и время начала болезни Marcelis и соавт. (27) использовали голландский национальный реестр случаев психических заболеваний, и продемонстрировали на его основе 2-х кратное увеличение заболеваемости шизофренией среди индивидов, родившихся в городе. Однако не было отмечено повышенной заболеваемости среди тех, кто жил в городе на момент начала заболевания, но не родился здесь (27). Lewis и соавт. (24), развивая эту теорию, сообщали о повышенном риске заболеть шизофренией среди индивидов, выросших в городе. В единственном существующем на данный момент исследовании, которое делало попытку разделить влияние последствия факта рождения и взросления в урбанистических условиях, Pedersen и Mortensen (18) обнаружили, что воздействие урбанистического окружения именно в период взросления, а не рождения, увеличивает риск заболеть шизофренией в течение жизни. Более того, они также обнаружили устойчивую связь по типу доза-ответ между продолжительностью воздействия урбанистических условий и риском заболеть шизофренией (18). Зависимость градиентного характера доза-ответ, связанная с воздействием урбанистического окружения, также была выявлена в отношении других типов неаффективных психозов (21,37) и депрессии без пси-

хотических черт (37), но не для аффективных психозов (21). Маловероятно, что социальный дрейф целиком обуславливает географическую вариативность заболеваемости психическими расстройствами, о чем свидетельствуют все изложенные выше данные (41). Отсюда возникает вопрос – что именно в городских условиях повышает среди подвергающихся их воздействию индивидов риск заболеть неаффективным психотическим расстройством.

Факторы риска индивидуального и среднего уровня

Различные факторы среды рассматривались в качестве причины, обуславливающей географическую вариативность заболеваемости шизофренией и другими неаффективными психозами с тех пор, как появились первые данные о возможности подобного влияния. Эти факторы можно условно разделить на воздействие окружения на индивидов, живущих в центральных городских районах (экспозиция на индивидуальном уровне) и воздействие разных характеристик этих мест обитания (экспозиция на среднем уровне) (см. табл.1).

Факторы индивидуального уровня

На основании данных о связи между ранними повреждениями в период развития нервной системы и риском шизофрении (91) и предположения, что эти повреждения могут быть более распространены в центральных городских районах, было сделано утверждение о том, что их влияние на раннее развитие головного мозга вносит вклад в более высокий уровень психозов в этих областях. Например, основываясь на данных, свидетельствующих о том, что риск шизофрении повышен у детей, во время рождения которых наблюдались осложнения, Harrison и соавт. (22) исследовали вклад таких осложнений в зависимость между урбанизированностью, шизофренией и другими неаффективными психозами. Данные авторы выявили, что осложнения во время беременности и родов более часты в центральных городских районах (22), что соответствует выводам Eaton и соавт. (21) – после введения поправки на осложнения ослабления связи отмечено не было. Данные о том, что разная подверженность инфекциям в разное время года, в которое родился индивид, может объяснять наблюдаемый рост заболеваемости психическими расстройствами в центральных городских районах, остаются ненадежными. Takei и соавт. (92) сообщали о существенной связи между урбанизированностью и сезоном рождения, показывая эту связь на мультипликативной шкале. В данном исследовании связь между рождением в городских условиях и риском шизофрении была наиболее устойчивой для индивидов, рожденных зимой (92). Похожие данные также приводил Harrison и соавт. (22) в отношении неаффективных психозов. Однако, в соответствии с результатами других авторов (17, 18, 28) эти исследователи не нашли доказательств того, что сезон рождения меняет силу связи между урбанизированностью и шизофренией (22, 28). В совокупности с данными Pedersen и Mortensen (18) о том, что взросление в городских условиях повышает риск шизофрении в более существенной степени, чем рождение в этих условиях, более поздние результаты дают основание предполагать, в порядке гипотезы, что повреждения в перинатальном периоде во время развития нервной системы, скорее всего, имеют меньшее отношение к повышенной заболеваемости шизофренией в центральных городских районах. Другой фактор, претендующий на объяснение нашей теории – это использование каннабиса (83). Существуют данные о том, что использование каннабиса в подростковом возрасте связано с повышенным риском развития психотических расстройств во взрослом возрасте (93,94), также

было обнаружено, что использование каннабиса более распространено в городских районах (24). Zammit и соавт. (82) после внесения поправки на факт рождения в городе (82) обнаружили корреляцию между употреблением каннабиса и риском развития шизофрении. В проспективном когортном исследовании Kuipers и соавт. (83) нашли доказательства того, что взаимодействие употребления каннабиса и урбанизированности вносит вклад в повышение риска развития психотических симптомов, а именно: индивиды которые употребляли каннабиноиды и подвергались воздействию урбанистического окружения, имели более высокий риск, чем те индивиды, которые имели лишь один из этих факторов (83). Некоторые авторы предлагали физические свойства городских условий в качестве фактора, потенциально объясняющего нашу теорию. В небольшом исследовании Pedersen и соавт. (84) имеются данные о том, что плотность трафика связана с риском шизофрении (84). Проверив впоследствии эти находки, Pedersen и Mortensen (35) не обнаружили доказательства связи между урбанизированностью и риском шизофрении. На эту связь не влияло и не было с ней ассоциировано расстояние до ближайшей крупной дороги. Этот показатель является очень грубым приближением, с помощью которого оцениваются такие факторы, связанные с трафиком, как уровень шума и загрязнения воздуха. Необходимо создать более надежные показатели, отражающие физические свойства окружения, чтобы оценить, влияют ли они на повышенный уровень психозов в центральных городских районах, а также для того, чтобы доказать, что уровень шума от городского транспорта является всего лишь производным неблагоприятных социальных условий и бедности. Некоторое число маркеров индивидуального уровня, отражающих неблагоприятные социальные условия, рассматривались в качестве причинных для повышенного уровня психозов в городских районах. Они включают такие маркеры социального неблагополучия в детстве, как безработица родителей, низкий уровень образования родителей, взросление в семье с одним родителем, родители, получающие социальные пособия, низкий уровень дохода родителей, плохие бытовые условия и низкий социально-экономический статус родителей (22, 24, 39, 85). Маркеры социального неблагополучия во взрослом возрасте, которые принимались как потенциально объясняющие факторы, включали отсутствие партнера или развод (59), низкий уровень образования (37, 86) и низкий социо-экономический статус (87). Во многих исследованиях, имеющихся на сегодняшний день и изучавших этот вопрос, уровень корреляции между урбанизированностью и психозами в значительной степени остался неизменным (22, 24, 59, 87) и статистически существенным (22, 24, 37, 39, 59, 87) после поправки на вышеупомянутый фактор (37, 39, 86), хотя и были найдены некоторые ограниченные влияния. Иными словами, маркеры социального неблагополучия индивидуального уровня в упомянутых исследованиях объясняли лишь в незначительной степени связь между урбанизированностью и психозами. Однако существует ограниченное число исследований о влиянии генетической предрасположенности (33,95) и употребления каннабиса (83), ставивших вопрос о том, повышают ли маркеры социального неблагополучия во взаимодействии с урбанизированностью риск развития психозов.

Одна из областей для исследования, где урбанизированность и социальная неустроенность пересекаются и могут взаимодействовать – это присутствие социальных меньшинств и мигрантов в городах. Вследствие относительно низких цен на жилье в некоторых городских районах, в таких местах в Европе и Америке проживает довольно большое количество мигрантов и представителей социальных меньшинств, подвергаю-

Таблица 1.			
Социальные факторы риска	Исход	Результат	Ссылка
<i>Факторы индивидуального уровня</i>			
Повреждения в период развития нервной системы			
Осложнения в период беременности и родов	Шизофрения, неаффективные психозы, аффективные психозы	N	Eaton и соавт. (21)
	Шизофрения, неаффективные психозы	N	Harrison и соавт. (22)
Сезон рождения	Шизофрения	IU	Takei и соавт. (38)
	Шизофрения	N	Mortensen и соавт. (28)
	Шизофрения	N	Pedersen и соавт. (17)
	Шизофрения	N	Pedersen и соавт. (18)
	Шизофрения	N	Harrison и соавт. (22)
	Неаффективные психозы	IU	Harrison и соавт. (22)
Употребление каннабиноидов	Шизофрения	C	Lewis и соавт. (24)
	Шизофрения	C	Zammit и соавт. (82)
	Психотические симптомы	IU	Kuepper и соавт. (83)
<i>Физические свойства окружающих условий</i>			
Плотность трафика	Шизофрения	C	Pedersen и соавт. (84)
	Шизофрения	N	Pedersen, Mortensen и соавт. (35)
Загрязнение воздуха	Шизофрения	C	Pedersen и соавт. (84)
<i>Маркеры социального неблагополучия</i>			
Детство	Шизофрения	C	Lewis и соавт. (24)
	Шизофрения, неаффективные психозы	N	Harrison и соавт. (22)
	Шизофрения, другие психозы	N	Wicks и соавт. (85)
	Шизофрения, неаффективные психозы, аффективные психозы	C	Zammit и соавт. (39)
Взрослое состояние	Шизофрения	N	van Os и соавт. (59)
	Психотические симптомы	N	van Os и соавт. (86)
	Психотические симптомы	N	Spauwen и соавт. (87)
	Любой психоз	C	Sundquist и соавт. (37)
	Шизофрения, неаффективные психозы, аффективные психозы	C	Zammit и соавт. (39)
<i>Факторы средового уровня</i>			
Социальная депривация	Неаффективные психозы	A	Croudace и соавт. (52)
	Шизофрения	N	Boydell и соавт. (60)
	Шизофрения	N	Silver и соавт. (88)
	Шизофрения	A	Allardyce и соавт. (50)
	Шизофрения	N	Drukker и соавт. (54)
	Шизофрения, неаффективные психозы	N	Kirkbride и соавт. (56)
	Неаффективные психозы	N	Zammit и соавт. (39)
	Неаффективные психозы	A	Kirkbride и соавт. (67)
<i>Социальный капитал</i>			
Социальная мобильность	Шизофрения	A	Silver и соавт. (88)
Неформальный социальный контроль	Шизофрения	N	Drukker и соавт. (54)
Социальная сплоченность/доверие	Шизофрения	N	Drukker и соавт. (54)
	Шизофрения	A	Kirkbride и соавт. (49)
Социальная дезорганизация	Шизофрения	N	Kirkbride и соавт. (49)
Явка избирателей ¹	Шизофрения, неаффективные психозы	A	Kirkbride и соавт. (56)
	Шизофрения	A	Lofors, Sundquist (48)
	Неаффективные психозы	N	Kirkbride и соавт. (67)
Социальная фрагментация	Шизофрения	A	Allardyce и соавт. (50)
	Неаффективные психозы	A	Zammit и соавт. (39)
	Неаффективные психозы	N	Kirkbride и соавт. (67)

Таблица 1 (продолжение)			
Социальные факторы риска	Исход	Результат	Ссылка
Факторы индивидуального и среднего уровня			
Этническая принадлежность индивида и этническая плотность среды	Шизофрения	IC	Boydell и соавт. (60)
	Шизофрения	IC	Kirkbride и соавт. (57)
	Любой психоз	IC	Veling и соавт. (47)
	Любой психоз	IC	Schofield и соавт. (89)
	Психотические переживания	IC	Das-Munshi и соавт. (90)
Разрозненность на индивидуальном и социальном уровне	Любой психоз	IC	Zammit и соавт. (39)
Депривация на индивидуальном и социальном уровне	Любой психоз	IC	Zammit и соавт. (39)
Разрозненность на индивидуальном и этническом уровне	Любой психоз	IC	Zammit и соавт. (39)
<p>A – доказательства связи (с психозом); C – доказательства смешивания эффектов (связь между урбанизированностью и психозом); IU – доказательства взаимодействия (взаимодействие факторов индивидуального/средового уровня и урбанизированности увеличивает риск психоза); IC – доказательства взаимодействия (взаимодействие факторов индивидуального/средового уровня увеличивает риск психоза); N – не выявлено доказательств взаимодействия, смешивания эффектов или связи.</p> <p>1 – Явка избирателей во время выборов используется в качестве показателя, иллюстрирующего уровень социальной сплоченности (прим. перев.)</p>			

щихся довольно часто социальной изоляции и дискриминации. Они, кроме того, сталкиваются с ситуацией, когда медицинские службы зачастую не готовы справиться с их проблемами, а специалисты не принимают в расчет иные модели здоровья и болезни (96,99). Более того, меньшинства и мигранты часто зарабатывают меньше, чем другие граждане, страдают от социальной изоляции также на рабочем месте и могут отказываться сообщать о проблемах с наркотиками из-за страха, что их депортируют (100). К сожалению, исследования, напрямую изучающие взаимоотношение между социальной изоляцией, дискриминацией и риском развития шизофрении, на сегодняшний день отсутствуют.

Факторы среднего уровня

Еще в первых исследованиях, выполненных в Чикаго (9,10), Ноттингеме (13,14) и Мангейме (15,16), для объяснения географических вариаций в заболеваемости поиск был направлен на различные социальные характеристики областей, в которых наблюдалась повышенная заболеваемость. Например, Faris и Dunham (9) выявленную более высокую заболеваемость шизофренией в центральных районах Чикаго объясняли снижающимся по мере удаления от центра города уровнем социальной разобщенности. Это объяснение доказывалось не только их собственными результатами, но также и результатами более поздних исследований в Чикаго (6–8) и Мангейме (15, 16). Giggs (13) также сообщил о том, что социальные и материальные ресурсы влияют на географическую вариативность заболеваемости в Ноттингеме.

Как бы то ни было, описанные ранние исследования не изучали эффекты воздействия факторов среднего уровня одновременно и независимо от факторов индивидуального уровня (39), принимая во внимание разделение индивидов внутри географических единиц (напр., центральные городские районы, районы с более и менее материально благополучным населением). Только позднее стали использоваться такие статистические методы, как многоуровневое моделирование, которые дали возможность разделить эффекты влияния факторов индивидуального и среднего уровня. Несколько исследований рассматривали роль социальной депривации на средовом уровне и обнаружили существенную связь с заболеваемостью шизофренией (50,54,57,60,88) и неаффективными психозами (39, 52,

57). Тем не менее, эти исследования дали сопоставимые результаты в том, что после внесения поправки на возможные искажающие факторы на индивидуальном и средовом уровне, эта связь уменьшается (50) и перестает быть статистически значимой (39, 50, 54, 57, 60). Напротив, в недавнем анализе, выполненном Kirkbride и соавт. (42), связь между депривацией на средовом уровне и неаффективными психозами сохранялась, даже с учетом других факторов индивидуального и среднего уровня.

Понятие «социальный капитал» по-прежнему часто используется для объяснения различий в заболеваемости между районами с более и менее материально благополучным населением. Silver и соавт. (88) сообщали о том, что социальная мобильность (показатель, основанный на количестве лиц, проживавших пять лет назад по другому адресу и количестве арендуемого жилья), с учетом нескольких факторов индивидуального уровня, связана с риском шизофрении. Drukker и соавт. (54) выделили два компонента «социального капитала»: неформальный социальный контроль, а также социальную сплоченность и доверие, и исследовали нестабильность резидентов как отдельную характеристику среды. Эти авторы обнаружили существенную связь между риском развития шизофрении и нестабильностью резидентов, социальной сплоченностью и доверием. Однако в анализе, учитывающем искажающие факторы, ни одна из взаимосвязей не подтвердилась. Kirkbride и соавт. (49) сообщили о нелинейной связи между социальной сплоченностью и доверием и заболеваемостью шизофренией. Эта связь с учетом поправок была повышена в районах с низкой и высокой социальной сплоченностью и доверием по сравнению с районами, где эти показатели были средними. Тем не менее, социальная разрозненность, второй показатель, характеризующий социальный капитал в данном исследовании, не была связана с заболеваемостью шизофренией (49). Lofors и Sundquist (48) использовали явку избирателей как характеристику «социального капитала» и, в соответствии с результатами Kirkbride и соавт. (56), обнаружили связь между низкой явкой и повышенной заболеваемостью неаффективными психозами.

Концепция, близкая идеям, описанным выше, и частично с ними перекликающаяся, предложенная с целью объяснить географическую вариативность в

заболеваемости между соседними районами, содержит в своей основе социальную фрагментацию. Allarduce и соавт. (50) отметили наличие зависимости по типу доза-ответ между социальной фрагментацией на среднем уровне (выраженной через мобильность в прошлом году, а также количество арендуемого жилья, жилья с одним жильцом, количество не состоящих в браке граждан) и количеством первичных госпитализаций с диагнозом шизофрении. Также существуют результаты исследования Датского реестра (39), которые свидетельствуют, что заболеваемость неаффективными психотическими расстройствами повышена в районах с более высокой степенью социальной фрагментации (выраженной через количество детей, мигрировавших в Швецию, переехавших в другой муниципалитет в возрасте от 8 до 16 лет или выросших в семье с одним родителем), и эта зависимость сохраняется даже после внесения поправок на возможные искажающие факторы индивидуального и среднего уровня. В то же время, Kirkbride и соавт. (42) не обнаружили доказательств связи между социальной фрагментацией на среднем уровне и заболеваемостью неаффективными психозами.

Данные результаты, рассматриваемые в совокупности, дают основание предполагать, что воздействие факторов на уровне среды, вероятно, может объяснить географическую вариативность в заболеваемости. Эти результаты также указывают на то, что эффекты воздействия факторов среды, исследованных на сегодняшний момент, в значительной степени пересекаются друг с другом в концептуальном, операциональном и эмпирическом плане (101,102). Теперь необходимы эмпирические исследования, основанные на социальной теории (41), для выявления базовых дискретных или непрерывных переменных социальной изоляции и депривации, социального капитала, социальной фрагментации – с использованием, например, многоуровневого моделирования с помощью скрытых переменных – с целью подтвердить практическое применение данных концепций.

Взаимодействие факторов индивидуального и среднего уровня

Более поздние исследования с применением многоуровневого моделирования продолжили изучение того, каким образом взаимодействие факторов индивидуального и среднего уровня увеличивает риск развития психоза (39). Наиболее существенным и, в целом, наиболее часто повторяющимся выводом из этих исследований стало то, что индивиды, являющиеся мигрантами или представителями этнических меньшинств, имеют более высокий риск заболеть психозом, если проживают в областях с низкой этнической плотностью (т.е. в областях, в которых данная этническая группа составляет небольшую часть населения) (45,57,60,89,90). Взаимодействие между фактором индивидуального уровня – этнической принадлежностью, и фактором среднего уровня – этнической плотностью, было подтверждено в отношении шизофрении (60), неаффективных психозов (57), всех психотических расстройств (47,89) и психотических состояний (90). Это в особенности интересно, т.к. городские районы, в которых проживает небольшое количество мигрантов, характеризуются высоким уровнем среднего дохода и медицинского обслуживания.

Besares и соавт. (103) предположили, что опыт дискриминации может быть смягчен этнической плотностью на уровне района проживания. Таким образом, не уровень бедности в районе сам по себе, а социальная поддержка или изоляция вносят вклад в увеличение частоты развития психозов среди мигрантов, проживающих в этих районах (относительно благополучных в материальном плане). Эти выводы согласуются с

результатами недавнего исследования, проведенного Zammit и соавт. (39). В данном исследовании сообщалось о взаимодействии на индивидуальном и среднем уровне таких факторов, как социальная фрагментация, «этническая» фрагментация и социальная депривация. В соответствии с гипотезой о том, что социальная изоляция повышает уровень заболеваемости психозами, авторы нашли подтверждение тому, что риск развития психоза повышается при увеличении депривации, социальной и «этнической» фрагментации на индивидуальном уровне, и снижении их на среднем уровне (39). На основании этого можно утверждать, что риск развития психоза у индивида, находящегося в условиях социального неблагополучия, различается, в зависимости от контекста, в котором он вырос или живет в настоящий момент.

Потенциальные механизмы

Вышеизложенные результаты, рассматриваемые в совокупности, дают основание предполагать, что существует значительная географическая вариативность в заболеваемости шизофренией и другими неаффективными психозами как в городских и сельских областях, так и в районах внутри городов. Т.к. существуют данные о временном характере (воспитание в городских условиях, а не проживание в городе в данный момент), и дозозависимом изменении ответа (риск увеличивается линейно при увеличении общего времени воздействия городского окружения в период взросления), маловероятно, что социальный дрейф может полностью объяснить данную вариативность.

На основании имеющихся на сегодняшний день результатов можно предполагать, что влияние неблагоприятного социального контекста – индексированного на такие воздействия среды как плотность населения, социальная фрагментация и депривация – на риск развития психоза а) объясняется (смешивание эффектов) или б) изменяется (взаимодействие) влияниями окружения на индивидуальном уровне (т.е. употребление каннабиноидов, принадлежность к этнически миноритарной группе, социальное неблагополучие, изоляция и дискриминация). В результате возникает вопрос о том, какие биологические и психологические механизмы могут объединять эти воздействия окружения (на индивидуальном и среднем уровне) и психоз.

Генетические факторы также могут иметь значение, когда индивид подвергается воздействию урбанистического окружения (4). Существенная часть населения подвергается такому воздействию, но при этом психоз развивается только у некоторых индивидов, что может быть связано с семейной предрасположенностью (104). В соответствии с этим, два исследования сообщали о положительной связи на аддитивной шкале между урбанизированностью и отягощенной психозами семейной наследственностью. Эта связь предполагала, что индивиды подвержены более высокому риску развития психоза при наличии обоих факторов, нежели любого из них по отдельности (33,95). Аналогично, Weiser и соавт. (105) сообщали об аддитивном взаимодействии между когнитивным и социальным функционированием, как маркером генетической предрасположенности, и плотностью населения – и их воздействием в отношении риска развития шизофрении. Предположение о том, что воздействие окружения может зависеть от генетического фактора, сделанное на основании этих данных, на сегодняшний день не имеет подтверждения. Не существует доказательств взаимодействия генов и урбанизированности в исследованиях, использующих прямые генетические измерения. Кроме того, существенно более высокая заболеваемость психозами среди мигрантов с Карибов и из Африки, проживающих в Лондоне по сравнению с проживающими на Карибских островах, в Западной Африке и Индии, дают основание думать, что существуют

определенные факторы, связанные с миграцией, воздействием социальной изоляции и стресса (106–109).

На нейробиологическом уровне предполагалось, что риск развития шизофрении связан с тенденцией к несовершенной обработке информации, основанной, вероятно, на нарушенной кортико-кортикальной пластичности (110,111), которая также может обнаруживаться у родственников больных шизофренией (112). Следовательно, нарушение межнейронных связей потенциально может быть биологической характеристикой индивидов, страдающих шизофренией (113), индивидов с повышенным генетическим риском и индивидов с пограничным состоянием психических процессов (114, 115). Было продемонстрировано, что контроль дорсолатеральной префронтальной коры за активностью париетальной коры при работе памяти оказывается сниженным (113) и этот механизм может вносить вклад в нарушение привычного распознавания и автоматических ответов на внешние раздражители или контекст (116).

В остром психозе повышенный обмен и высвобождение дофамина (117-119) может, таким образом, быть вторичным явлением, увеличивающим соотношение сигнал-шум в процессе приписывания характеристик предметам и явлений нерелевантным в «обычных» условиях стимулам («актуализация латентных признаков предметов и понятий», прим.перев.); эти стимулы могут неверно толковаться как признаки преследования или общественной угрозы и, таким образом, вносят вклад в развитие бредового настроения и формирование бреда (67,77,120).

Некоторые авторы предполагают, что социальный стресс является потенциальным механизмом, посредством которого урбанистическое окружение воздействует на индивидов и, в частности, на передачу нервных импульсов с помощью дофамина, увеличивая риск развития психоза (3,57,77,121). Исследования на животных продемонстрировали прямое воздействие факторов социального стресса, а также употребления наркотических веществ на субкортикальное высвобождение дофамина, в особенности из стриатума (122,123). Концепция «сенситизации», которая определяется, как повышенная чувствительность или усиленный «ответ» на высвобождение дофамина, и используется для объяснения повышенной дофаминергической нейротрансмиссии, возникающей в результате социального поражения или других неблагоприятных социальных событий, изначально была разработана в контексте наркотической зависимости, при которой повторное применение наркотических веществ может сенситизировать процесс высвобождения дофамина из стриатума и связанный с ним поведенческий ответ (2,77,124). Таким образом, так же, как и употребление наркотических средств, стресс, возникающий в результате социальной изоляции, может сенситизировать процесс субкортикального высвобождения дофамина, а связанная со стрессом дофаминовая дисфункция может усугубляться в результате развития нарушений в префронтально-мезолимбических нейронных сетях, напр., вследствие акушерских осложнений или внутриматочных инфекций (91).

Эксперименты на животных с применением катехоламинов в префронтальной области для создания условий, напоминающих стресс, подтвердили, что ранняя височно-лимбическая дисфункция может нарушать префронтальную регуляцию субкортикальной дофаминергической нейротрансмиссии, что приводит к повышению высвобождения дофамина из стриатума (2,125,126). Наряду с тем, что повышенный пресинаптический синтез дофамина часто выявляется у больных шизофренией (117,127), недавнее исследование на моно- и дизиготных близнецах с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показало, что специфические факторы среды, воздействовав-

шие только на одного из близнецов, обуславливали более чем 50%-ные различия в синтезе дофамина в стриатуме, особенно в вентральном лимбическом стриатуме (128).

Данные наблюдения дают основание предполагать, что биологические, социальные факторы и употребление наркотических веществ могут взаимодействовать и оказывать влияние на высвобождение дофамина в стриатуме как на «конечный общий путь» в развитии психоза. Однако на сегодняшний день исследования на людях, напрямую оценивающие риск развития психоза в результате взаимодействия социальных стрессовых факторов и индивидуальной восприимчивости, отсутствуют.

Lederbogen и соавт. (129) коснулись проблемы стресса, вызванного воздействием урбанистического окружения, в своем недавнем исследовании, в котором изучали, насколько жизнь и воспитание в городских условиях изменяют обработку переживаний по поводу общественной оценки на нейронном уровне. Контролируемое воздействие стресса, вызванного общественной оценкой, сопровождалось повышенной активностью в области передней цингулярной коры у индивидов, выросших в городских условиях, активность в области миндалины была повышена у испытуемых, проживающих в данный момент в городе (129). Это наблюдение находится в соответствии с возможной склонностью ошибочно считать ожидания угрозы механизмом, играющим важную роль в развитии психотических расстройств. Тем не менее, гиперактивация миндалины и нарушение взаимосвязей между нею и префронтальной корой наблюдались при непсихотических аффективных расстройствах, а не при психозах. Кроме того, гиперактивация миндалины регулируется, по-видимому, наследственной изменчивостью, обусловленной не дофамином, а серотонином (132).

Было убедительно показано, что стресс, вызванный социальной изоляцией, в значительной степени воздействует на серотонинергическую систему. Наблюдавшиеся изменения обмена серотонина и доступности транспортеров были связаны с тревогой, агрессивностью и чрезмерным употреблением психоактивных веществ (133,134). Вероятно, восприимчивость к стрессу, возникающему в результате социальной изоляции, обуславливается геном, кодирующим транспортеры серотонина, этот ген также задействуется при активации миндалины посредством аверсивных стимулов, и при синхронизации миндалины и префронтальной коры (135,136). Однако, большинство исследований, имеющихся на сегодняшний день, сообщают о преимущественно пониженном ответе миндалины на аффективные стимулы при шизофрении (137-139), следовательно, наблюдения Lederbogen и соавт. (129) в отношении риска развития психоза в условиях города в здоровой контрольной группе нуждаются в дальнейшем уточнении.

Интересно, что в одном недавнем исследовании, проведенном с участием пациентов, страдающих шизофренией, отдельно оценивался ответ миндалины на позитивные и негативные аффективные стимулы (не производилось усреднение всех ответов независимо от валентности эмоционального стимула), при этом наблюдалось усиление ответа на негативные и ослабление ответа на позитивные аффективные стимулы (140). Наряду с тем фактом, что обмен дофамина повышен у больных шизофренией, не получающих лечение (118), и что это повышение усиливает по типу положительной обратной связи ответ миндалины на аверсивные стимулы у здоровых представителей контрольной группы (141), данные результаты могут говорить о том, что увеличение выработки и обмена дофамина в остром психозе может вступать во взаимодействие с фактором воспитания в условиях города и с другими факторами, связанными с хроническим стрессом, усиливая обработку аверсивных стимулов в лимбической системе.

В действительности, в исследованиях, проведенных нашей и другими группами, было обнаружено, что наследственная изменчивость генов, регулирующих метаболизм и обратный захват таких моноаминов, как дофамин, норадреналин и серотонин, также влияет на ответ миндалины у здоровых индивидов в контрольной группе (142,143). Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые бы оценивали одновременно генетическую изменчивость и факторы социального стресса, их взаимодействие в процессе обработки положительных подкрепляющих и аффективных стимулов на уровне стриатума, лимбической системы и префронтальной коры, а также возможные их нарушения при психозе. В связи со сложной природой этих взаимодействий, подобные исследования должны контролироваться на предмет чрезмерной «подгонки» генетического компонента и, возможно, также данных об окружении (144), а результаты должны быть воспроизведены в нескольких самостоятельных исследованиях.

Заключение

В своей совокупности результаты, приведенные в данной статье, свидетельствуют о том, что урбанизированность ассоциирована с повышенным риском развития шизофрении и других неаффективных психозов, а также о том, что влияние неблагоприятного социального контекста с учетом факторов средового уровня, таких, как плотность населения, социальная фрагментация и депривация, на риск развития психоза объясняется (смешивание эффектов) или изменяется (взаимодействие) при воздействии окружающей среды на индивидуальном уровне (употребление каннабиноидов, социальное неблагополучие, изоляция и дискриминация).

Эксперименты на животных и исследования с участием людей дают убедительные результаты в отношении механизмов, связывающих социальный стресс и нарушения на биологическом уровне, присутствующие при шизофрении, однако исследования, напрямую изучающие эти механизмы, на сегодняшний день отсутствуют.

Библиография

- Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G et al. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. *Schizophr Bull* 2010;36:655-64.
- Heinz A, Schlagenhaut F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010;36: 472-85.
- Meyer-Lindenberg A, Tost H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2012;15:663-8.
- van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
- Kirkbride JB, Jones PB. The prevention of schizophrenia – what can we learn from eco-epidemiology? *Schizophr Bull* 2011;37: 262-71.
- Rowitz L, Levy L. Ecological analysis of treated mental disorders in Chicago. *Arch Gen Psychiatry* 1968;19:571-9.
- Rowitz L, Levy L. The state mental hospital in transition: an approach to the study of mental hospital decentralization. *Ment Hyg* 1971;55:68-76.
- Levy L, Rowitz L. The spatial distribution of treated mental disorders in Chicago. *Soc Psychiatry* 1970;5:1-11.
- Faris REL, Dunham HW. *Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychoses*. Oxford: University of Chicago Press, 1939.
- Hare EH. Mental illness and social conditions in Bristol. *J Ment Sci* 1956;102:349-57.
- Clark RE. Psychoses, income, and occupational prestige. *Am J Sociol* 1949;54:433-40.
- Hare EH. Family setting and the urban distribution of schizophrenia. *J Ment Sci* 1956; 102:753-60.

- Giggs JA. Mental disorders and ecological structure in Nottingham. *Soc Sci Med* 1986;23:945-61.
- Giggs JA. Schizophrenia and ecological structure in Nottingham. In: Glashan ND, Blunden JR (eds). *Geographical aspects of health*. London: Academic Press, 1983:191-222.
- Hafner H. Model concepts in social psychiatry, demonstrated using the example of psychiatric and epidemiologic research results. *Z Psychother Med Psychol* 1969;19:85-114.
- Weyerer S, Hafner H. The stability of the ecological distribution of the incidence of treated mental disorders in the city of Mannheim. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989;24:57-62.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1039-46.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br J Psychiatry* 2001;179:46-52.
- Allardyce J, Boydell J, Van Os J et al. Comparison of the incidence of schizophrenia in rural Dumfries and Galloway and urban Camberwell. *Br J Psychiatry* 2001;179:335-9.
- Eaton WW. Residence, social class, and schizophrenia. *J Health Soc Behav* 1974;15:289-99.
- Eaton WW, Mortensen PB, Frydenberg M. Obstetric factors, urbanization and psychosis. *Schizophr Res* 2000;43:117-23.
- Harrison G, Fouskakis D, Rasmussen F et al. Association between psychotic disorder and urban place of birth is not mediated by obstetric complications or childhood socioeconomic position: a cohort study. *Psychol Med* 2003;33:723-31.
- Haukka J, Suvisaari J, Varilo T. Regional variation in the incidence of schizophrenia in Finland: a study of birth cohorts born from 1950 to 1969. *Psychol Med* 2001;31:1045-53.
- Lewis G, David A, Andreasson S. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992;340:137-40.
- Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250-8.
- Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R et al. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med* 1998;28:871-9.
- Marcelis M, Takei N, van Os J. Urbanization and risk for schizophrenia: does the effect operate before or around the time of illness onset? *Psychol Med* 1999;29:1197-203.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard J et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999;340:603-8.
- Schelin EM, Munk-Jorgensen P, Olesen AV et al. Regional differences in schizophrenia incidence in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:293-9.
- Torrey EF, Mortensen PB, Pedersen CB et al. Risk factors and confounders in the geographical clustering of schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:295-9.
- Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-23.
- Thornicroft G, Bisoffi G, De Salvia D et al. Urban-rural differences in the associations between social deprivation and psychiatric service utilization in schizophrenia and all diagnoses: a caseregister study in Northern Italy. *Psychol Med* 1993;23:487-96.
- van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* 2004;161:2312-4.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? *Am J Epidemiol* 2006;163:971-8.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanization and traffic related exposures as risk factors for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006;6:2.
- Scully PJ, Owens JM, Kinsella A et al. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ire-

- land: small area variation in rate. *Schizophr Res* 2004;67:143-55.
37. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
 38. Takei N, Sham PC, O'Callaghan E et al. Schizophrenia: increased risk associated with winter and city birth – a case-control study in 12 regions within England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:106-7.
 39. Zammit S, Lewis G, Rasbash J et al. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 914-22.
 40. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL et al. Schizophrenia and the city: a review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res* 2010;116:75-89.
 41. March D, Hatch SL, Morgan C et al. Psychosis and place. *Epidemiol Rev* 2008;30:84-100.
 42. Kirkbride JB, Jones PB, Ullrich S et al. Social deprivation, inequality, and the neighborhood-level incidence of psychotic syndromes in East London. *Schizophr Bull* (in press).
 43. McGrath J, Saha S, Welham J et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:13.
 44. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanicity during upbringing and bipolar affective disorders in Denmark. *Bipolar Disord* 2006;8: 242-7.
 45. Peen J, Schoevers RA, Beekman AT et al. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:84-93.
 46. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a Danish population-based cohort. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1673-81.
 47. Veling W, Susser E, van Os J et al. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants. *Am J Psychiatry* 2008;165:66-73.
 48. Lofors J, Sundquist K. Low-linking social capital as a predictor of mental disorders: a cohort study of 4.5 million Swedes. *Soc Sci Med* 2007;64:21-34.
 49. Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis GB et al. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med* 2008;38:1083-94.
 50. Allardyce J, Gilmour H, Atkinson J et al. Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *Br J Psychiatry* 2005;187:401-6.
 51. Boardman AP, Hodgson RE, Lewis M et al. Social indicators and the prediction of psychiatric admission in different diagnostic groups. *Br J Psychiatry* 1997;171:457-62.
 52. Croudace TJ, Kayne R, Jones PB et al. Non-linear relationship between an index of social deprivation, psychiatric admission prevalence and the incidence of psychosis. *Psychol Med* 2000; 30:177-85.
 53. Dauncey K, Giggs J, Baker K et al. Schizophrenia in Nottingham: lifelong residential mobility of a cohort. *Br J Psychiatry* 1993;163:613-9.
 54. Drukker M, Krabbendam L, Driessen G et al. Social disadvantage and schizophrenia. A combined neighbourhood and individual level analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:595-604.
 55. Harrison J, Barrow S, Creed F. Social deprivation and psychiatric admission rates among different diagnostic groups. *Br J Psychiatry* 1995;167:456-62.
 56. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C et al. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007;42:438-45.
 57. Kirkbride JB, Morgan C, Fearon P et al. Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychol Med* 2007;37:1413-25.
 58. Loffler W, Hafner H. Ecological pattern of first admitted schizophrenics in two German cities over 25 years. *Soc Sci Med* 1999; 49:93-108.
 59. van Os J, Driessen G, Gunther N et al. Neighbourhood variation in incidence of schizophrenia. Evidence for person-environment interaction. *Br J Psychiatry* 2000;176:243-8.
 60. Boydell J, van Os J, McKenzie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 2001;323:1336-8.
 61. Thomas H, Weaver N, Patterson P et al. Mental health and quality of residential environment. *Br J Psychiatry* 2007;191:500-5.
 62. Skapinakis P, Lewis G, Araya R et al. Mental health inequalities in Wales, UK: multi-level investigation of the effect of area deprivation. *Br J Psychiatry* 2005;186:417-22.
 63. Wainwright NW, Surtees PG. Area and individual circumstances and mood disorder prevalence. *Br J Psychiatry* 2004;185: 227-32.
 64. Weich S, Holt G, Twigg L et al. Geographic variation in the prevalence of common mental disorders in Britain: a multi-level investigation. *Am J Epidemiol* 2003;157:730-7.
 65. Duncan C, Jones K, Moon G. Psychiatric morbidity: a multi-level approach to regional variations in the UK. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:290-5.
 66. Fone D, Dunstan F, Williams G et al. Places, people and mental health: a multilevel analysis of economic inactivity. *Soc Sci Med* 2007;4:633-45.
 67. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
 68. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
 69. Reininghaus UA, Morgan C, Simpson J et al. Unemployment, social isolation, achievement-expectation mismatch and psychosis: findings from the AESOP Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008;43:743-51.
 70. Cooper C, Morgan C, Byrne M et al. Perceptions of disadvantage, ethnicity and psychosis. *Br J Psychiatry* 2008;192:185-90.
 71. Veling W, Selten JP, Susser E et al. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2007;36:761-8.
 72. Morgan C, Kirkbride J, Hutchinson G et al. Cumulative social disadvantage, ethnicity and first-episode psychosis: a case-control study. *Psychol Med* 2008;38:1701-15.
 73. Janssen I, Hanssen M, Bak M et al. Discrimination and delusional ideation. *Br J Psychiatry* 2003;182:71-6.
 74. McKenzie K, Bhui K. Institutional racism in mental health care. *BMJ* 2007;334:649-50.
 75. Murray RM, Fearon P. Searching for racists under the psychiatric bed. *The Psychiatrist* 2007;31:365-6.
 76. Morgan C, Mallett R, Hutchinson G et al. Pathways to care and ethnicity. 1: Sample characteristics and compulsory admission. Report from the AESOP study. *Br J Psychiatry* 2005;186:281-9.
 77. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia – psychopathological and behavioral correlates. *Eur Psychiatry* 2002;17:9-16.
 78. Selten JP, Cantor-Graae E. Social defeat: risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry* 2005;187:101-2.195
 79. Tidey JW, Miczek KA. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1996;721:140-9.
 80. Kaplan JR, Manuck SB, Fontenot MB et al. Central nervous system monoamine correlates of social dominance in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:431-43.
 81. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:205-29.
 82. Zammit S, Spurlock G, Williams H et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions

- with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 2007;191:402-7.
83. Kuepper R, van Os J, Lieb R et al. Do cannabis and urbanicity co-participate in causing psychosis? Evidence from a 10-year follow-up cohort study. *Psychol Med* 2011;41:2121-9.
 84. Pedersen CB, Raaschou-Nielsen O, Hertel O et al. Air pollution from traffic and schizophrenia risk. *Schizophr Res* 2004;66:83-5.
 85. Wicks S, Hjern A, Gunnell D et al. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: a national cohort study. *Am J Psychiatry* 2005;162:1652-7.
 86. van Os J, Hanssen M, Bijl RV et al. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:663-8.
 87. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R et al. Does urbanicity shift the population expression of psychosis? *J Psychiatr Res* 2004; 38:613-8.
 88. Silver E, Mulvey EP, Swanson JW. Neighborhood structural characteristics and mental disorder: Faris and Dunham revisited. *Soc Sci Med* 2002;55:1457-70.
 89. Schofield P, Ashworth M, Jones R. Ethnic isolation and psychosis: re-examining the ethnic density effect. *Psychol Med* 2011; 41:1263-9.
 90. Das-Munshi J, Becares L, Boydell JE et al. Ethnic density as a buffer for psychotic experiences: findings from a national survey (EMPIRIC). *Br J Psychiatry* 2012;201:282-90.
 91. Heinz A, Weinberger DR. Schizophrenie: Die neurobiologische Entwicklungshypothese. In: Helmchen H, Lauter H, Henn F et al (eds). *Psychiatrie der Gegenwart 5: Schizophrenie und affektive Störungen*. Berlin: Springer, 2000:89-103.
 92. Takei N, Sham P, Callaghan E et al. Early risk factors in schizophrenia: place and season of birth. *Eur Psychiatry* 1995;10:165-70.
 93. Arseneault L, Cannon M, Witton J et al. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-7.
 94. 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.
 95. van Os J, Hanssen M, Bak M et al. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry* 2003;160:477-82.
 96. Kluge U, Bogic M, Deville W et al. Health services and the treatment of immigrants: data on service use, interpreting services and immigrant staff members in services across Europe. *Eur Psychiatry* 2012;27(Suppl. 2):S56-62.
 97. Penka S, Heimann H, Heinz A et al. Explanatory models of addictive behaviour among native German, Russian-German, and Turkish youth. *Eur Psychiatry* 2008;23(Suppl. 1):36-42.
 98. Kleinman A. *Patients and healers in the context of culture. An exploration of the borderland between anthropology, medicine, and psychiatry*. San Francisco: University of California Press, 1980.
 99. Bhugra D, Gupta S, Bhui K et al. WPA guidance on mental health and mental health care in migrants. *World Psychiatry* 2011;10:2-10.
 100. Grusser SM, Wolfling K, Morsen CP et al. Immigration-associated variables and substance dependence. *J Stud Alcohol* 2005; 66:98-104.
 101. Reininghaus U, Priebe S. Measuring patient-reported outcomes in psychosis: conceptual and methodological review. *Br J Psychiatry* 2012;201:262-7.
 102. Morgan C, Burns T, Fitzpatrick R et al. Social exclusion and mental health: conceptual and methodological review. *Br J Psychiatry* 2007;191:477-83.
 103. Becares L, Nazroo J, Stafford M. The buffering effects of ethnic density on experienced racism and health. *Health Place* 2009; 15:670-8.
 104. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence – conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
 105. Weiser M, van Os J, Reichenberg A et al. Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;191:320-4.
 106. Mahy GE, Mallett R, Leff J et al. First-contact incidence rate of schizophrenia on Barbados. *Br J Psychiatry* 1999;175:28-33.
 107. Bhugra D, Hilwig M, Hossein B et al. First-contact incidence rates of schizophrenia in Trinidad and one-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1996;169:587-92.
 108. Jablensky A, Sartorius N. What did the WHO studies really find? *Schizophr Bull* 2008;34:253-5.
 109. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992;20:1-97.
 110. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009;35:509-27.
 111. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3:89-97.
 112. Rolls ET, Loh M, Deco G et al. Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:696-709.
 113. Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32:12-20.
 114. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P et al. Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:683-91.
 115. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S et al. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:1110-24.
 116. Blankenburg W. *Der Verlust der natürlichen Selbstverständlichkeit: Ein Beitrag zur Psychopathologie der symptomarmen Schizophrenien*. Stuttgart: Enke, 1971.
 117. Howes OD, Kambeitz J, Kim E et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:776-86.
 118. 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.
 119. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8104-9.
 120. 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.
 121. 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.
 122. Morgan D, Grant KA, Gage HD et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002;5:169-74.
 123. Nader MA, Morgan D, Gage HD et al. PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci* 2006;9:1050-6.
 124. 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.
 125. Saunders RC, Kolachana BS, Bachevalier J et al. Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature* 1998;393:169-71.
 126. Heinz A, Saunders RC, Kolachana BS et al. Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. *Synapse* 1999;32:71-9.
 127. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II: meta-analysis of ((18)F)/(11)C)-DOPA PET studies. *Schizophr Bull* 2013;39:33-42.
 128. Stokes PR, Shotbolt P, Mehta MA et al. Nature or nurture? Determining the heritability of human striatal dopamine

- function:an (18F)-DOPA PET study. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:485-91.
129. Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 2011;474:498-501.
130. Bentall RP, Myin-Germeyns I, Smith A et al. Hypomanic personality, stability of self-esteem and response styles to negative mood. *Clin Psychol Psychother* 2011;18:397-410.
131. Schlagenhauf F, Sterzer P, Schmack K et al. Reward feedback alterations in unmedicated schizophrenia patients: relevance for delusions. *Biol Psychiatry* 2009;65:1032-9.
132. Friedel E, Schlagenhauf F, Sterzer P et al. 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. *Psychopharmacology* 2009;205:261-71.
133. Heinz A, Higley JD, Gorey JG et al. In vivo association between alcohol intoxication, aggression, and serotonin transporter availability in nonhuman primates. *Am J Psychiatry* 1998;155:1023-8.
134. Heinz A, Jones DW, Gorey JG et al. Serotonin transporter availability correlates with alcohol intake in non-human primates. *Mol Psychiatry* 2003;8:231-4.
135. Heinz A, Braus DF, Smolka MN et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005;8:20-1.
136. Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A et al. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:400-13.
137. Gur RE, McGrath C, Chan RM et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1992-9.
138. Anticevic A, Van Snellenberg JX, Cohen RE et al. Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Schizophr Bull* 2012;38:608-21.
139. Schneider F, Weiss U, Kessler C et al. Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. *Schizophr Res* 1998;34:133-42.
140. Pankow A, Friedel E, Sterzer P et al. Altered amygdala activation in schizophrenia patients during emotion processing. *Schizophr Res* (in press).
141. Kienast T, Hariri AR, Schlagenhauf F et al. Dopamine in amygdala gates limbic processing of aversive stimuli in humans. *Nat Neurosci* 2008;11:1381-2.
142. Smolka MN, Schumann G, Wrase J et al. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 2005; 25:836-42.
143. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-3.
144. Puls I, Mohr J, Wrase J et al. A model comparison of COMT effects on central processing of affective stimuli. *Neuroimage* 2009;46:683-91.

DOI 10.1002/wps.20056