

Психоз как трансдиагностический и расширенный фенотип в общей популяции

Jim van Os^{1,2}, Uli Reininghaus^{1,3}

¹Department of Psychiatry and Psychology, Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 616 (DOT12), 6200 MD Maastricht, The Netherlands;

²King's College London, King's Health Partners, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, London, UK;

³King's College London, King's Health Partners, Centre for Epidemiology and Public Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, London, UK

Перевод: Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

Большое количество исследований указывает, что слабо выраженные продуктивные психотические симптомы («психотические переживания») могут быть выявлены в общей популяции и, скорее всего, отражают поведенческие проявления распространенного многофакторного (генетического и негенетического) риска психоза. Психотические переживания – трансдиагностический феномен: большая часть индивидов с этими нарушениями имеют диагноз непсихотического расстройства, при котором психотические переживания являются предиктором большей тяжести заболевания и более плохого ответа на терапию. Некоторые люди с распространенными психическими расстройствами и психотическими нарушениями попадают в поле зрения медицинских служб как соответствующие критериям «высокого клинического риска». Лечение трансдиагностических проявлений психоза у индивидов с распространенными психическими расстройствами, попадающими под критерии «высокого клинического риска» может улучшить течение заболевания (что, однако не следует понимать как «профилактику шизофрении»). Подпороговые психотические нарушения у около 80% индивидов являются транзиторными, в то время как примерно у 20% разовьются постоянные психотические нарушения, а у 7% – психотическое расстройство, с частотой перехода около 0,5-1% в год. Хронификация симптомов связана, с одной стороны, со средовыми влияниями – в особенности, детской психической травмой и, с другой, с динамическими взаимосвязями между самими психотическими переживаниями (например, взаимосвязями между галлюцинациями и бредом) и между уровнями симптомов (например, между аффективными и психотическими симптомами, или между подпороговыми негативными симптомами и выраженными негативными нарушениями). Изучение психотических переживаний помогает понять механизмы, которыми средовые и генетические факторы формируют трансдиагностическую экспрессию предрасположенности к психозу, которые чаще транзиторны, но могут со временем хронифицироваться и дать начало психотическому расстройству.

Ключевые слова: Психотические переживания, расширенный психотический фенотип, состояния ультра-высокого риска, генетический риск, социально-средовые факторы, нейрокогниция, абберантные отклонения, сетевые модели тяжести

(World Psychiatry 2016; 15: 118–124)

Несмотря на отсутствие единого мнения о «психозе» с того момента, как данный термин впервые был введен Canstatt в психиатрическую литературу [1], наиболее часто он используется для обозначения бреда и галлюцинаций [2].

Данные феномены в течение длительного периода рассматривались как ключевые характеристики психотических расстройств, таких как шизофрения, а с более недавнего времени также относятся к показателям продуктивных симптомов [3]. В то же время за последние годы становится все более очевидно, что психотическая симптоматика встречается не только у индивидов с психотическими расстройствами, но и в общей популяции (с примерной частотой около 7%) [4]. При этом если субклиническая психотическая симптоматика является транзиторной у 80% индивидов, то приблизительно у 20% развиваются стойкие психотические симптомы, а у 7% – психотическое расстройство со средней частотой перехода менее 1% за год [4–6].

На основании вышеуказанных данных сформирована гипотеза о «расширенном фенотипе психоза» [7] – фенотипе, который совмещает демографические, средовые, семейные и психопатологические черты [7] и связан с клиническими психотическими расстройствами феноменологически и во времени. Другими словами, хотя психотические переживания неспецифичны и могут возникать независимо от психотического расстройства («феноменологическое единство»), эти симптомы могут трансформироваться у некоторых людей длительное время и трансформироваться затем в психотическое расстройство («временное единство») [4].

Единство психотических симптомов и психотических расстройств указывает на то, что на всех феноменологических и временных стадиях «расширенного психотического фенотипа» индивиды могут обращаться

за помощью и быть классифицированными как соответствующие критериям ультравысокого риска (УВР) [7]. У УВР индивидов отмечены гораздо более высокая средняя частота трансформации симптомов, что может быть, в первую очередь, объяснено выборкой по обращаемости за медицинской помощью, а не различиями в способах определения УВР статуса и наличием собственно психотических симптомов [7].

Существуют доказательства, что встречаемость психотических симптомов варьирует в зависимости от места и расовой принадлежности. Например, Nuevo с соавт. [8] сообщают о значимой вариабельности психотических симптомов в разных странах поданным Всемирного исследования психического здоровья ВОЗ. Также проанализировав данные опросников ВОЗ, McGrath с соавт. [9] установили большую частоту встречаемости психотических переживаний в странах со средним и высоким уровнями дохода в сравнении со странами с низким доходом. Более того, психотические нарушения чаще встречались в группах этнического меньшинства [4,10,11].

Методики оценки психотических симптомов влияют на выявленные показатели. В недавнем мета-анализе [4] сообщается о значимо более высокой встречаемости психических переживаний в исследованиях, использующих анкеты, заполняемые самими пациентами, в сравнении с методиками, основанными на клинической беседе. Тем не менее, не было установлено корреляций между частотой симптомов и количеством использованных методик [4].

Трансдиагностический фенотип расстройств психотического спектра

Большинство индивидов с психотическими симптомами имеют в качестве текущего диагноза одно из рас-

стройств настроения или тревожных расстройств [12-18], в виду высокой взаимосвязи между психотическими переживаниями и внешними и внутренними формами суицидального поведения [19]. Wigman с соавт. [17] указывают, что психотические симптомы в 2 раза чаще выявляются у индивидов с депрессией или тревожными расстройствами, чем у пациентов без таковых. Наличие психотической симптоматики у пациентов с депрессией или тревожным расстройством часто связано с более плохим прогнозом и, таким образом, ранняя терапия этих нарушений (а не определение статуса УВР) требует особого внимания и может препятствовать развитию психоза [2].

Несмотря на это субклинические психотические симптомы не только часто встречаются у пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, но и могут быть частично ассоциированы с аффективными нарушениями, включая тревогу, депрессивные и гипоманиакальные симптомы [13,20-24]. В немецком проспективном когортном исследовании выборки из 2524 подростков и молодых людей сообщалось об оценке степени взаимовлияния аффективных расстройств (как депрессии, так и для мании) и психотических переживаний.

Существуют и свидетельства о том, что субклинические негативные симптомы так же часты, как и субклиническая позитивная симптоматика [25,26]. Более того, субклинические негативные симптомы и симптомы дезорганизации когнитивных функций являются прогностическими и могут сочетаться с субклиническими продуктивными симптомами. Сочетания субклинических негативных, продуктивных симптомов и симптомов дезорганизации когнитивных функций при этом предвещают дальнейшие функциональные нарушения и вероятность поиска медицинской помощи [25].

Имеются предположения, что субклинические психотические симптомы представляют собой две основные конструкции: а) распределение специфических фенотипических проявлений умеренно выраженных психотических феноменов (бредовые идеи и галлюцинаторное восприятие) и б) совокупность трансфенотипических фундаментальных взаимосвязей между доменами психопатологии (продуктивные, аффективные, негативные, дезорганизованные).

Схожий бимодальный набор общих, трансдиагностических и специфических фенотипических проявлений наблюдается на уровне психотических расстройств. Таким образом, растет число доказательств существования трансдиагностического фенотипа психоза в основе заболеваний шизофренического и биполярного спектра, с перекрытием аффективных и неаффективных симптомов [27-29] (Рис. 1). Данный фенотип трансдиагностического психоза един на уровнях субклинических [24,29,30] и клинических симптомов [27,28], и его концепция подтверждается отсутствием последовательных и четких «точек разрыва» среди расстройств психотического спектра [3,31,32].

Существуют дальнейшие доказательства того, что общие, трансдиагностические признаки психоза дополнены пятью специфическими диагностическими компонентами психоза (такими как продуктивные и негативные симптомы, дезорганизация когнитивных функций, мания, депрессия), которые при использовании в комбинациях позволяют более точно установить категориальные диагнозы, основанные на дименсиональных показателях [3,27,28,32] (Рис. 1). Данный подход основан на двухфакторных моделях по созданию количественных оценок: а) общих, трансдиагностических факторов психоза и б) специфических факторов психоза [27,28]. В дальнейшем, этот подход применяет стратегию, в которой, на первом этапе, количественные оценки общих, трансдиагностических дименсий психоза могут быть использованы для отнесения диа-

Рис. 1. Схематичное отражение спектра трансдиагностического психоза, включающее неаффективные и аффективные психотические симптомы



ноза индивида к аффективному или неаффективному полюсу психотического спектра; на втором этапе формируются профили для специфических, симптоматических дименсий, по которым пациентам может быть установлен специфический диагноз [3,27].

Более того, данный подход предоставляет непосредственно измеряемые общие, трансдиагностические, также как и специфические фенотипы для исследований пересекающейся нозологии с определением общих трансдиагностических генетических и средовых факторов, также как и неразделенных факторов в структуре специфических симптоматических дименсий [27]. На основании существования общих, трансдиагностических фенотипов психоза на клиническом [27,28] и субклиническом [27,28] уровнях психотических нарушений может быть предположено существование «расширенного и трансдиагностического фенотипа» в общей популяции.

Генетические и социально-средовые факторы, связанные с расширенным психотическим фенотипом

Несколько исследований рассматривали выраженность психотических симптомов как непрямой способ проявления распространенного генетического риска психотических расстройств. По результатам этих исследований предполагается, что субклинические психотические нарушения и шизотипические симптомы у близнецов из общей популяции [33-36] и родственников пациентов с психозом [37] опосредованы генетическими эффектами. Также существуют доказательства, что субклинические психотические переживания могут отражать транзиторную развивающуюся экспрессию генетического риска для психоза в общей популяции [38].

Исследование выборки датских детей показала, что субклинические психотические переживания в возрасте 11-12 лет согласно клиническому интервью были связаны с семейной историей пролеченного психотического расстройства, определенного по национальному регистру случаев [39]. В дальнейшем исследования и мета-анализы неоднократно сообщали, что социально-средовые факторы риска, такие как национальность [4,10,11,40,41], городская среда [23,42-45], негативные воздействия в детстве (психическая травма, насилие, болезнь, потеря родственника и т.д. – прим.

ред.) [4,11,46,47], стрессовые жизненные события [21,46,48] и использование каннабиса [4,13,21,49-55] встречаются при субклинических психотических переживаниях и психотических расстройствах.

Wigman с соавт. [36] на выборке женщин-близнецов из общей популяции показали, что психологическая травма в детском возрасте и проспективно отмеченные стрессовые события жизни связаны с наличием психотических переживаний. Также психотические переживания с большей вероятностью отмечались у монозиготных, чем у dizиготных близнецов [36].

В целом, эти данные указывают, что и генетические, и социально-средовые факторы ассоциированы с «расширенным психотическим фенотипом». Несмотря на это, на сегодня молекулярные генетические исследования не смогли воспроизвести данные находки в схожих ассоциациях с априорно выбранным полиморфизмом одного нуклеотида [56,57], ограниченной ранней версией полигенных показателей риска [57], или генетических вариантов, определенных с использованием полногеномных исследований [57].

Исследования среди заболеваний и исследования с более мощными полигенными показателями генетического риска требуются сегодня для определения общих генетических и средовых факторов (включая GxE – генно-средовые взаимодействия) «трансдиагностического и расширенного психотического» фенотипа, так же как и для неразделенных факторов специфических конструкций психоза.

Нейрокогнития, аберрантные отклонения, ошибки суждения и расширенный фенотип психоза

Нейрокогнитивные нарушения, в особенности нарушения скорости мышления и расстройства кратковременной памяти, более часто встречаются у индивидов с психотическими переживаниями, чем у людей без таковых [58-62]. Имеются также некоторые свидетельства о более плохом функционировании лиц, сообщающих о субклинических психотических симптомах, которые потенциально могут быть связаны с нейрокогнитивными нарушениями [62].

Несмотря на это, трудно оценить, в какой степени специфичны любые связи между психотическими и нейрокогнитивными нарушениями, т.к. психотические переживания тесно связаны с рядом непсихотических психических расстройств, которые в свою очередь связаны с когнитивными проблемами [63]. Факт того, что нейрокогнитивные нарушения были установлены у родственников пациентов с психотическими расстройствами и, реже, с непсихотическими расстройствами, предполагает трансдиагностическое перекрытие даже на уровнях, которые обычно расцениваются как ключевые в генетическом риске шизофрении [7,64].

Не только нейрокогнитивные изменения скорости мышления и кратковременной памяти, но и дисрегуляция в обработке воспринимаемой информации «от общего к частному», такой как иллюзии речив «белом шуме» могут быть отнесены к «расширенному психотическому фенотипу» [65,55]. Связь между тенденцией определять аффективно выделяющуюся речь в случайном шуме с более высокими уровнями шизотипии ранее была описана у здоровой контрольной группы [66] и у пациентов с психотическими расстройствами [65,66]. Недавно было установлено, что аберрантная новизна и другие отклонения также были ассоциированы с более интенсивными психотическими переживаниями в повседневной жизни у пациентов с первым психотическим эпизодом, индивидами УВР и здоровой контрольной группой [67]. В данном исследовании взаимосвязь между аберрантными отклонениями и кратковременными психотическими симптомами была наиболее выражена у УВР индивидов, что предполагает что аберрантные отклонения могут быть осо-

бенно значимы в развитии субклинических и нечетких психотических симптомов [67].

Другими ключевыми когнитивными процессами, связанными с психотическими переживаниями на разных феноменологических и временных стадиях психоза являются ошибки суждения, наиболее выражено – тенденции непосредственно переходить к заключениям [68-72], определяемые как сбор меньших данных для формирования заключений. Несколько исследований сообщают, что «скачок» к ошибкам суждений специфически связан с субклиническими и клиническими бредовыми симптомами в экспериментальных и виртуально моделируемых моделях [73-81].

Эти находки связаны с положением, что ответы аберрантных отклонений нанезначительные вариации в среде, так же как и ошибки суждений, отражают «микрорфенотипы», которые потенциально образуют ядро чувствительности к «расширенному фенотипу психоза» [7,82].

Трансдиагностические и сетевые модели тяжести

Несколько исследований привели сведения о том, что возникновение и наличие психотических переживаний связаны с перенесенной в детстве психической травмой [83-87]. Например, в недавнем исследовании [87] более высокие уровни психотических симптомов в начале и через 3 года наблюдения были выявлены у респондентов с детской травмой в анамнезе, чем у обследованных без таковой. На основании этого можно предположить, что детская психическая травма создает уязвимость для психотического переживания и позволяет им сохраняться в течение длительного времени.

Если, как предложили van Os и Linscott [7], психотические переживания существуют в течение продолжительного периода времени под влиянием генно-средового взаимодействия, это может увеличить риск развития и продолжительность психотического расстройства, как показали Dominguez с соавт. [88] в повторных исследованиях психотических расстройств в общей популяции на протяжении более 10 лет.

Также, согласно данным van Nierop с соавт. [89], детская психическая травма повышает вероятность одно-временного развития бреда и галлюцинаций (а не только одного из этих симптомов), что, в свою очередь, связано с большей тяжестью симптомов [90] и семейным риском психотических расстройств [39,91]. Так как схожий паттерн очевиден для других социально-средовых факторов, таких как употребление каннабиса и проживание в городе [90,92], а также для повышенной вероятности развития психотических переживаний совместно с другими симптомами, включая аффективные и тревожные [93,94], было предложено использование трансдиагностической модели тяжести, в которой сочетание психотических, аффективных и тревожных симптомов отражает большую тяжесть, социально-средовой риск и более плохое функционирование.

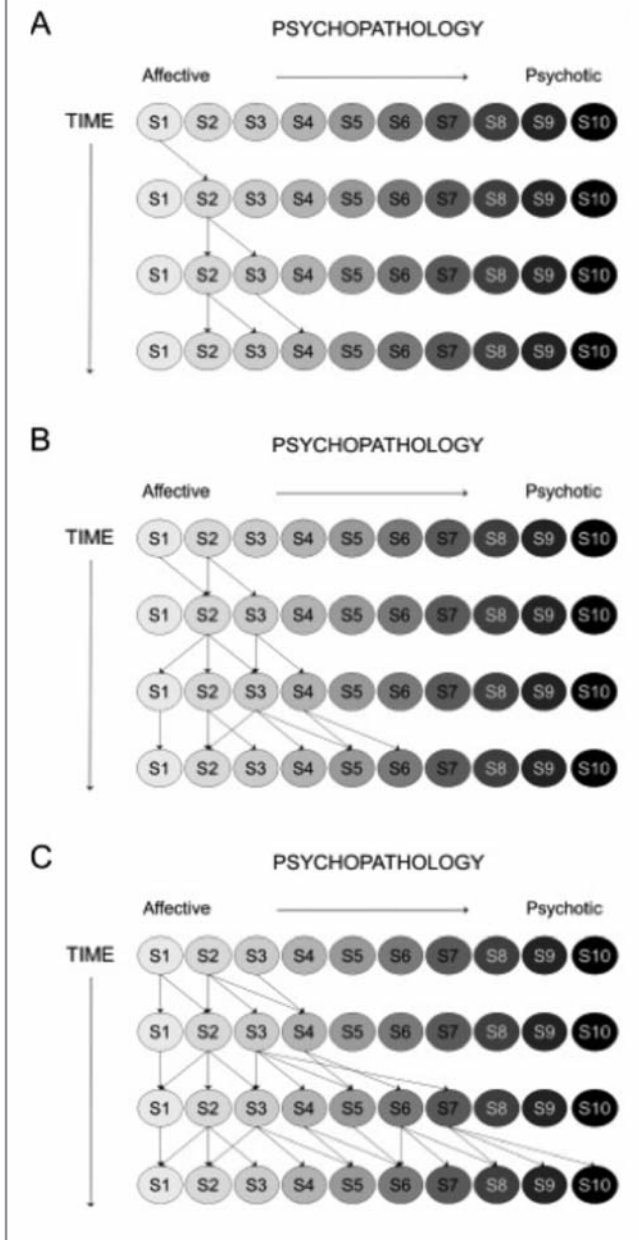
Эта концепция может быть дополнена и усилена сетевой моделью тяжести (Рис. 2), в которой симптомы трансдиагностического психотического фенотипа не изменяются независимо, но влияют друг на друга с течением времени, и связь симптомов растет с ростом социально-средовой нагрузки [95-97]. В эту модель в результате более высокой взаимосвязи, включается больше симптомов, и тяжесть состояний дополнительно увеличивается, что в случае повторного действия социально-средовой вредности ведет к росту вероятности клинического перехода в психотическое расстройство [95-97].

Заключение и дальнейшие перспективы

За последние годы исследования установили феноменологическое и временное единство психотических нарушений с психотическими расстройствами, а также

Рис. 2. Средовое влияние на взаимосвязи сети, ведущее к смещению психоза.

В варианте «А» низкий уровень влияния среды создает небольшие нарушения, которые не распространяются по сети симптомов и «ограничены» непсихотическим доменом психопатологии. В варианте «В» средовое влияние умеренное, что ведет к более интенсивному распространению по сети, но без включения психотического домена психопатологии. В варианте «С» уровень средового воздействия высок, создавая значимые нарушения в сети, «провоцируя» более тяжелые психотические симптомы.



коморбидность и перекрытие психотических симптомов с аффективными и тревожными симптомами. Это в совокупности дает возможность предположить существование «расширенного и трансдиагностического психотического фенотипа» в общей популяции. Имеющиеся данные свидетельствуют о существовании общих трансдиагностических факторов, а также пять специфических факторов психоза, которые могут быть измерены и наиболее оптимально отражены в димENSIONАЛЬНОЙ двухфакторной модели психоза. Двухфакторная «общая» и «специфическая» модель психоза может значительно улучшить точность классификации категориальных диагнозов, основанных на димENSIONАЛЬНЫХ показателях.

Хотя есть свидетельства того, что субклинические психотические переживания и психотические рас-

стройства связаны со схожими социально-средовыми и генетическими факторами, дальнейшие исследования необходимы для определения общих генетических и социально-средовых причин (включая генно-средовые взаимодействия), лежащих в основе трансдиагностического фактора психоза и неразделяемых переменных в основе специфических факторов психоза. Трансдиагностическое перекрытие может быть представлено даже на уровнях, которые считаются основными маркерами генетического риска шизофрении, таких как нейрокognitive нарушения. Существование дезорганизации нейрокognitive функций, нарушений в выделении признаков и ошибок суждений может быть особо важным на всем протяжении существования психотических симптомов, от дебюта до постоянной выраженности психотического расстройства.

Первичные свидетельства о трансдиагностических и сетевых моделях требуют дальнейшего подкрепления с помощью проспективных исследований динамической природы «расширенного психотического фенотипа», расширяющих границы диагностических категорий нынешних классификационных систем.

Библиография:

1. Burgy M. The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophr Bull* 2008;34:1200-10.
2. van Os J, Murray RM. Can we identify and treat "schizophrenia light" to prevent true psychotic illness? *BMJ* 2013;346:f304.
3. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-45.
4. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
5. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic re-view and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012;42:2239-53.
6. Zammit S, Kounali D, Cannon M et al. Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:742-50.
7. van Os J, Linscott RJ. Introduction: The extended psychosis phenotype – relationship with schizophrenia and with ultra-high risk status for psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38:227-30.
8. Nuevo R, Chatterji S, Verdes E et al. The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr Bull* 2012;38:475-85.
9. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. Psychotic experiences in the general population: across-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry* 2015;72:697-705.
10. Johns LC, Nazroo JY, Bebbington P et al. Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. *Br J Psychiatry* 2002;180:174-8.
11. Morgan C, Fisher H, Hutchinson G et al. Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:226-35.
12. Hanssen M, Peeters F, Krabbendam L et al. How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:149-54.
13. Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A et al. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 2014;204:346-53.
14. van Os J, Verdoux H, Maurice-Tison S et al. Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:459-63.
15. Varghese D, Scott J, Welham J et al. Psychotic-like experiences in major depression and anxiety disorders: a population-based survey in young adults. *Schizophr Bull* 2011;37:389-93.
16. Verdoux H, van Os J, Maurice-Tison S et al. Increased occurrence of depression in psychosis-prone subjects: a follow-up study in primary care settings. *Compr Psychiatry* 1999;40:462-8.

17. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
18. Jeppesen P, Clemmensen L, Munkholm A et al. Psychotic experiences co-occur with sleep problems, negative affect and mental disorders in preadolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:558-65.
19. Honings S, Drukker M, Groen R et al. Psychotic experiences and risk of self-injurious behavior in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;30:1-15.
20. Armando M, Nelson B, Yung AR et al. Psychotic-like experiences and correlation with distress and depressive symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Schizophr Res* 2010;119:258-65.
21. Johns LC, Cannon M, Singleton N et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry* 2004;185:298-305.
22. Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M et al. Development of depressed mood predicts onset of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *Br J Clin Psychol* 2005;44:113-25.
23. van Os J, Hanssen M, Bijl RV et al. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* 2000;45:11-20.
24. van Rossum I, Dominguez MD, Lieb R et al. Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull* 2011;37:561-71.
25. Dominguez MD, Saka MC, Lieb R et al. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:1075-82.
26. Werbeloff N, Dohrenwend BP, Yoffe R et al. The association between negative symptoms, psychotic experiences and later schizophrenia: a population-based longitudinal study. *PLoS One* 2015;10:e0119852.
27. Reininghaus U, Beohne J, Hosang G et al. Probing the boundaries of the Kraepelinian dichotomy: evidence for a trans-diagnostic psychosis spectrum encompassing schizophrenia and bipolar disorder. *Br J Psychiatry* (in press).
28. Reininghaus U, Priebe S, Bentall RP. Testing the psychopathology of psychosis: evidence for a general psychosis dimension. *Schizophr Bull* 2013;39:884-95.
29. Shevlin M, McElroy E, Murphy J. The psychosis continuum: testing a bifactor model of psychosis in a general population sample. Manuscript in preparation.
30. Caspi AHR, Belsky DW, Goldman-Mellor S et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
31. Andrews G, Goldberg DP, Krueger RF et al. Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-V and ICD-11: could it improve utility and validity? *Psychol Med* 2009;39:1993-2000.
32. van Os J. The transdiagnostic dimension of psychosis: implications for psychiatric nosology and research. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015;27:82-6.
33. Kendler K, Hewitt J. The structure of self-reported schizotypy in twins. *J Person Disord* 1992;6:1-12.
34. Linney YM, Murray RM, Peters ER et al. A quantitative genetic analysis of schizotypal personality traits. *Psychol Med* 2003;33:803-16.
35. MacDonald AW 3rd, Pogue-Geile MF, Debski TT et al. Genetic and environmental influences on schizotypy: a community-based twin study. *Schizophr Bull* 2001;27:47-58.
36. Wigman JT, van Winkel R, Jacobs N et al. A twin study of genetic and environmental determinants of abnormal persistence of psychotic experiences in young adulthood. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:546-52.
37. Vollema MG, Sitskoorn MM, Appels MC et al. Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* 2002;54:39-45.
38. Lataster T, Myin-Germeys I, Derom C et al. Evidence that self-reported psychotic experiences represent the transitory developmental expression of genetic liability to psychosis in the general population. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 2009;150B:1078-84.
39. Jeppesen P, Larsen JT, Clemmensen L et al. The CCC2000 birth cohort study of register-based family history of mental disorders and psychotic experiences in offspring. *Schizophr Bull* 2015;41:1084-94.
40. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
41. Reininghaus U, Craig TK, Fisher HL et al. Ethnicity, perceptions of disadvantage, and psychosis: findings from the AESOP study. *Schizophr Res* 2010;124:43-8.
42. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 2013;12:187-97.
43. 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.
44. 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.
45. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-23.
46. Morgan C, Reininghaus U, Fearon P et al. Modelling the interplay between childhood and adult adversity in pathways to psychosis: initial evidence from the AESOP study. *Psychol Med* 2014;44:407-419.
47. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
48. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
49. 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.
50. Henquet C, Murray R, Linszen D et al. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;31:608-12.
51. Kuepper R, van Os J, Lieb R et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
52. Minozzi S, Davoli M, Bargagli AM et al. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:304-17.
53. 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.
54. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
55. van Winkel R. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:148-57.
56. Sieradzka D, Power RA, Freeman D et al. A genetic risk factors for psychosis also associated with dimension-specific psychotic experiences in adolescence? *PLoS One* 2014;9:e94398.
57. Zammit S, Hamshere M, Dwyer S et al. A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophr Bull* 2014;40:1254-62.
58. Barnett JH, McDougall F, Xu MK et al. Childhood cognitive function and adult psychopathology: associations with psychotic and non-psychotic symptoms in the general population. *Br J Psychiatry* 2012;201:124-30.
59. Blanchard MM, Jacobson S, Clarke MC et al. Language, motor and speed of processing deficits in adolescents with subclinical psychotic symptoms. *Schizophr Res* 2010;123:71-6.
60. Cullen AE, Dickson H, West SA et al. Neurocognitive performance in children aged 9-12 years who present putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:15-23.
61. Kelleher I, Clarke MC, Rawdon C et al. Neurocognition in the extended psychosis phenotype: performance of a community sample of adolescents with psychotic symptoms on the MATRICS neurocognitive battery. *Schizophr Bull* 2013;39:1018-26.
62. Kelleher I, Wigman JT, Harley M et al. Psychotic experiences in the population: association with functioning and mental distress. *Schizophr Res* 2015;165:9-14.
63. Millan MJ, Agid Y, Brune M et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:141-68.
64. Weiser M, Reichenberg A, Kravitz E et al. Subtle cognitive dysfunction in nonaffected siblings of individuals affected by nonpsychotic disorders. *Biol Psychiatry* 2008;63:602-8.
65. Catalan A, Simons CJ, Bustamante S et al. Novel evidence that attributing affectively salient signal to random noise is associated with psychosis. *PLoS One* 2014;9:e102520.
66. Galdos M, Simons C, Fernandez-Rivas A et al. Affectively salient meaning in random noise: at risk sensitive to psychosis liability. *Schizophr Bull* 2011;37:1179-86.

67. Reininghaus U, Kempton M, Craig T et al. Psychological mechanisms underlying the association between childhood adversity and psychosis: an experience sampling study. *Schizophr Res* 2014;153:358.
68. Fine C, Gardner M, Craigie J et al. Hop-ping, skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. *Cogn Neuropsychiatry* 2007;12:46-77.
69. Garety PA, Bebbington P, Fowler D et al. Implications for neurobiological research of cognitive models of psychosis: a theoretical paper. *Psychol Med* 2007;37:1377-91.
70. Garety PA, Freeman D. Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *Br J Clin Psychol* 1999;38(Pt. 2):113-54.
71. Lincoln TM, Ziegler M, Mehl S et al. The jumping to conclusions bias in delusions: specificity and changeability. *J Abnorm Psychol* 2010;119: 40-9.
72. Ross RM, McKay R, Coltheart M et al. Jumping to conclusions about the Beads Task? A meta-analysis of delusional ideation and data gathering. *Schizophr Bull* 2015;41:1183-91.
73. Bentall RP, Rowse G, Shryane N et al. The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:236-47.
74. Broome MR, Johns LC, Valli I et al. Delusion formation and reasoning biases in those at clinical high risk for psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;191(Suppl. 51):s38-42.
75. Colbert SM, Peters ER. Need for closure and jumping-to-conclusions in delusion-prone individuals. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:27-31.
76. Freeman D, Pugh K, Antley A et al. Virtual reality study of paranoid thinking in the general population. *Br J Psychiatry* 2008;192:258-63.
77. Garety PA, Freeman D, Jolley S et al. Reasoning, emotions, and delusional conviction in psychosis. *J Abnorm Psychol* 2005;114:373-84.
78. Moritz S, Woodward TS. Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol* 2005;44: 193-207.
79. Peters E, Garety P. Cognitive functioning in delusions: a longitudinal analysis. *Behav Res Ther* 2006;44:481-514.
80. Valmaggia LR, Freeman D, Green C et al. Virtual reality and paranoid ideations in people with an 'at-risk mental state' for psychosis. *Br J Psychiatry* 2007;191(Suppl. 51):s63-8.
81. Van Dael F, Versmissen D, Janssen I et al. Data-gathering: biased in psychosis? *Schizophr Bull* 2006;32:341-51.
82. Freeman D, Pugh K, Garety P. Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population. *Schizophr Res* 2008;102:254-60.
83. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL et al. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011;168:65-72.
84. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Childhood-trauma and psychosis in a prospective cohort study: cause, effect, and directionality. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 734-41.
85. Mackie CJ, Castellanos-Ryan N, Conrod PJ. Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: impact of victimization and substance use. *Psychol Med* 2011;41:47-58.
86. Schreier A, Wolke D, Thomas K et al. Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:527-36.
87. van Dam DS, van Nierop M, Viechtbauer W et al. Childhood abuse and neglect in relation to the presence and persistence of psychotic and depressive symptomatology. *Psychol Med* 2015;45:1363-77.
88. Dominguez MD, Wichers M, Lieb R et al. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2011; 37: 84-93.
89. van Nierop M, Lataster T, Smeets F et al. Psychopathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk of psychotic symptoms: analysis of a large, representative population-based sample. *Schizophr Bull* 2014; 40 (Suppl. 2):S123-30.
90. Smeets F, Lataster T, Dominguez MD et al. Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr Bull* 2012;38:531-42.
91. Smeets F, Lataster T, Viechtbauer W et al. Evidence that environmental and genetic risks for psychotic disorder may operate by impacting connections between core symptoms of perceptual alteration and delusional ideation. *Schizophr Bull* 2015;41:687-97.
92. Smeets F, Lataster T, van Winkel R et al. Testing the hypothesis that psychotic illness begins when subthreshold hallucinations combine with delusional ideation. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:34-47.
93. van Nierop M, Viechtbauer W, Gunther N et al. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychotic symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychol Med* 2015;45:1277-88.
94. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012;201:26-32.
95. Guloksuz S, van Nierop M, Lieb R et al. Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology. *Psychol Med* 2015;45:2389-401.
96. Borsboom D, Cramer AO. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9: 91-121.
97. van Os J. The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 2013;170:695