

Персистирование симптомов психотического спектра в Филадельфийской Когорте по изучению психического развития: проспективное двухлетнее исследование

Monica E. Calkins¹, Tyler M. Moore¹, Theodore D. Satterthwaite¹, Daniel H. Wolf¹, Bruce I. Turetsky¹,
David R. Roalf¹, Kathleen R. Merikangas², Kosha Ruparel¹, Christian G. Kohler¹, Ruben C. Gur¹, Raquel E. Gur¹

¹Department of Psychiatry, Neuropsychiatry Section, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

²Genetic Epidemiology Research Branch Intramural Research Program, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA

Перевод: Шишкина О. А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Проспективное исследование развития состояний, похожих на психотические (далее «психозоподобные»), в подростковом возрасте может обогатить знания о клинических, поведенческих и средовых факторах риска и защитных факторах, связанных с развитием психотических расстройств. Целью нашего исследования было изучение предикторов наличия или ухудшения расстройств психотического уровня среди лиц молодого возраста в США. Для исследования субклинических симптомов в выборке было проведено первое большое систематическое исследование. На первом этапе 9 498 подростков (от 8 лет до 21 года) Филадельфийской Когорты по изучению психического развития были разделены на подгруппы по признакам наличия (N = 249) или отсутствия (N=254) основных симптомов психотического уровня, прохождения нейровизуализации ранее и пригодности к нейровизуализации в настоящий момент. На основании этого был проведен второй этап – наблюдение в течение двух лет после 1 этапа. Использован структурированный опросник продромальных синдромов SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes), проведенный без учета исходного психического статуса, опросник шизотипического личностного расстройства SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire) и другие клинические шкалы, компьютеризированное нейрокогнитивное обследование и нейровизуализация. Клинические и демографические предикторы продолжительности симптомов были исследованы с помощью логистической регрессии. На втором этапе признаки психотического уровня сохранялись или ухудшались у 51,4% подростков. Наличие симптомов предшествовали более тяжелые субклинические психозы, более низкий уровень общего функционирования и лечение психотропными препаратами на первом этапе. При наличии симптомов психотического уровня на первом этапе, но отсутствии на втором, тяжесть симптомов психического расстройства была более выражена, а уровень функционирования был более низким на обоих этапах в сравнении с нормально развивающимися подростками. У небольшого числа подростков, ранее не выявлявших выраженных симптомов психических расстройств, но имевших «тревожные» знаки, появлялись признаки психотического расстройства. В целом, выявленные в нашем исследовании явные различия в течении симптомов психотических расстройств подчеркивают важность исследования факторов риска психоза как динамического процесса. Данные нейрокогнитивного профиля, генома, структуры и функционирования головного мозга могут быть интегрированы с данными клинического обследования для выявления ранних признаков наличия или ухудшения психотических симптомов у подростков в группе риска.

Ключевые слова: симптомы психотического спектра, психозоподобные состояния, шизотипия, присутствие, подростки, наблюдение, предикторы.

(World Psychiatry 2017;16(1):62-76)

Субклинические психозоподобные состояния в общей популяции детей и взрослых возникают относительно часто: по меньшей мере у 22% подростков^{1,2}. Однако лишь в немногих случаях они переходят в дистрессовые или повреждающие психические расстройства³. Становится все более очевидным, что психоз является неким континуумом⁴, в котором наличие и выраженность различных симптомов можно обнаружить и оценить уже в детском или взрослом возрасте⁵. Выявление этих ранних симптомов может обогатить наши знания о поведенческих или средовых рисках и факторах защиты, связанных с вероятностью развития психотических расстройств, находящихся на другом конце такого континуума⁶. В свою очередь, это направление в исследовании может также помочь разработать методы предотвращения развития психозов у предрасположенных подростков.

Проспективные исследования подростков показывают, что 75–90% случаев психозоподобного опыта является транзиторным^{1,7}. В некоторых случаях психозоподобные эпизоды могут свидетельствовать о предрасположенности к психическим расстройствам с манифестацией субпороговых симптомов по меньшей мере за 7–8 лет до первого психотического эпизода^{8,9}. Однако, другие ранние симптомы также могут быть «трансдиагностическими» и «случайными» в отноше-

нии других психических расстройств, таких как депрессивные и тревожные⁴. У других подростков такие эпизоды могут предшествовать проявлениям шизотипии, подразумевающей широкий спектр определенных факторов риска⁵. И, наконец, в некоторых случаях психозоподобные эпизоды могут быть не связаны с клинически выраженными расстройствами и не попадать в поле зрения клинициста, возможно, в силу легкой степени выраженности и/или наличия защитных факторов¹⁰. В настоящее время возрастает интерес к поиску предикторов и механизмов развития симптомов, которые могут определять направление течения психических расстройств.

Когортные исследования общей популяции, проведенные за пределами США, показали, что более тяжелые и выраженные подпороговые симптомы психотических расстройств связаны с более высоким риском перехода в психотические расстройства¹¹⁻¹³. Вероятность перехода в клинические симптомы у взрослых тем больше, чем дольше присутствуют субклинические симптомы¹. У подростков наличие психозоподобных симптомов также может быть связано с другими формами психопатологии^{14,15}, употреблением каннабиноидов, детской травмой, нарушениями развития, статусом этнического меньшинства и поиском помощи в области психического здоровья¹³. Эти данные были расце-

нены как подтверждающие модель развития психозов «предрасположенность-развитие-повреждение», в которой ранние психозоподобные явления могут впоследствии перейти в клинически выраженные симптомы, в зависимости от генетической предрасположенности в совокупности с наличием факторов внешней среды и/или других стрессовых факторов. Необходимость рассмотрения симптомов психотического уровня как многомерного, развивающегося процесса подтверждается тем, что нарушению функционирования и поиску помощи могут предшествовать подпороговые позитивные и негативные/дезорганизирующие симптомы¹⁷.

В проспективном исследовании, проведенном в США с целью изучения поиска помощи у подростков из группы высокого риска²⁰ развития психических расстройств, был сделан шаг в понимании устойчивости к психическим расстройствам и факторов риска, влияющих на исход заболевания. Группа подростков с симптомами психических расстройств, не стремившихся к получению психиатрической помощи, была представлена взрослыми/молодыми взрослыми студентами колледжа¹⁸ и близнецами молодого возраста с шизотипическими чертами¹⁹. Учитывая, что изучение психотического опыта охватывало более ранние периоды жизни, существует необходимость разграничения постоянных черт характера от субклинических психозоподобных состояний, которые могут предшествовать развитию психических расстройств⁵.

Таким образом, целью нашего исследования Филадельфийской Когорты по изучению психического развития было выявление предикторов наличия или ухудшения проявлений психотических расстройств в первой большой систематической выборке подростков США. Как уже отмечено²¹, нам удалось установить, что среди психически здоровых подростков в возрасте от 11 лет до 21 года 3,7% обнаруживали пороговые психотические симптомы (бредовые идеи и/или галлюцинации); 12,3% выявляли выраженные субпсихотические позитивные симптомы. Однако нелепые/необычные мысли и необычные слуховые феномены, сопровождавшиеся замешательством, были наиболее сильно выделяющимися и подчеркиваемыми среди слабых (аттенуированных) симптомов.

В ряде исследований, было установлено, что первичный психотический статус связан с уменьшением общего функционирования и увеличением вероятности депрессии, тревоги, поведенческих расстройств, зависимости от психоактивных веществ и суицидальных мыслей²¹, а также принадлежность к группе этнических меньшинств²². Подростки с симптомами психотических расстройств отличались по уровню нейрокognитивного функционирования²¹, обнаруживали отставание в развитии от психически здоровых подростков²³.

Нейровизуализационные исследования в группе лиц с психотическим спектром выявили паттерны структурных^{24,25} и функциональных²⁶ нарушений, включая неизвестные функциональные нарушения взаимодействия²⁷, похожие на паттерны, наблюдаемые у взрослых с психотическими расстройствами. Выявлено, что дисфункция префронтальной исполнительной системы и гиперактивация лимбической системы в ответ на угрозу более связаны с наличием симптомов психотического спектра, чем с другими психопатологическими дименсиями²⁸.

На сегодняшний день было исследовано небольшое количество когорт, но выявлен довольно широкий ряд биоповеденческих предикторов наличия факторов риска развития симптомов психотического спектра. Филадельфийская Когорта по изучению психического развития наилучшим образом подходит для расширения области исследования нейро-поведенческого риска, а также защитных факторов, связанных с развитием и течением различных психотических расстройств и исходов заболевания у подростков США. В

настоящем исследовании было проведено двухлетнее наблюдение огромной подгруппы (N=503) подростков и выборки, сделанной на основании выявления наличия или отсутствия симптомов психотического спектра на первом этапе, а также способности к нейровизуализации и пригодности к нейровизуализации. Целью первого доклада об исследовании является оценка клинических паттернов и предикторов расстройств психотического спектра.

Методы

Участники

Участники были обследованы на наличие психотических расстройств^{21,29}. На первом этапе потенциальные участники (N=50293) были отобраны через сеть педиатрической медицинской помощи Детской больницы Филадельфии, имеющей 30 клинических центров на территории 3 штатов Филадельфии (Пенсильвания, Нью Джерси и Делавэр). Участники исследования не проходили через психиатрические больницы. При подготовительном отборе в результате обзора электронных медицинских записей было выделено 19161 участник в возрасте от 8 до 21 года, которые подписали информированное добровольное согласие на проведение исследований, свободно владели английским языком и не имели выраженной задержки развития или физических недостатков, препятствующих завершению обучения.

13598 участников из всей выборки были приглашены для исследований, из них 9498 приняли участие в исследовании, и 9421 прошли обследование до конца. На первом этапе обследование подразумевало психопатологическое обследование, включая выявление симптомов психотического спектра и компьютерное нейрокognитивное обследование всех участников²¹, подгруппа из 1601 участников прошла процедуру нейровизуализации.

На первом этапе из выборки 9498 подростков в возрасте от 8 до 21 года были выделены участники (N=1486) для исследования позитивных и негативных симптомов (более подробно это описано ниже), они были физически здоровы и имели выполненный протокол нейровизуализации за последние полгода назад³¹. Для увеличения количества испытуемых на первом этапе в исследование была включена небольшая группа участников, ранее не проходивших нейровизуализации, но обнаруживших наличие позитивных психотических симптомов. Для дальнейшего наблюдения был приглашен 61% (N=910) испытуемых. Из них 56% (N=510) завершили обучение, 21% (N=182) оставили обучение (например, из-за отсутствия школы, большого расстояния до учебного заведения, отсутствия интереса к учебе), 15% (N=118) были исключены из-за невозможности провести нейровизуализацию или когнитивные исследования (брекеты, металлические предметы в теле, беременность, серьезные заболевания ЦНС), и 8% (N=55) систематически пропускали назначенные приемы. Настоящее исследование включало 503 испытуемых с завершенными исследованиями 2 этапа в период проведения анализа.

После полного описания исследования было взято добровольное информированное согласие у участников старше 18 лет и у родителей или официальных представителей детей и подростков младше 18 лет. Все процедуры были одобрены Коллежиями институционального надзора Университета Пенсильвании и Филадельфийского Детского госпиталя.

Психопатологическое обследование 1 ЭТАП

Собеседование

Было проведено структурированное компьютеризированное интервью (GOASSESS) пробандам (в возрасте от 11 до 21 года) и коллатералам (родителям или офи-

циальным представителям для пробандов в возрасте от 8 до 17 лет)²¹. Были оценены история обращений за психиатрической и психологической помощью, основные сферы психопатологии, включая настроение, тревогу, поведенческие расстройства и расстройства пищевого поведения, а также суицидальные мысли и попытки.

При проведении оценки психических расстройств были использованы 3 инструмента. Позитивные субпсихотические расстройства в предшествующем году были оценены с помощью 12-пунктной шкалы PRIME SCREEN-Revised PS-R^{32,33}. Ответы были оценены самостоятельно респондентами по 7 бальной шкале от 0 («определенно нет») до 6 («определенно да»). Затем испытуемые оценивали продолжительность каждого из подтвержденных симптомов. Позитивные психотические симптомы (галлюцинации или бред) были оценены с помощью шкалы выявления психотических расстройств (K-SADS)³⁴ и структурированного опросника для уменьшения ложноположительных ответов. Негативные/дезорганизованные симптомы были оценены по 6 пунктам шкалы оценки продромальных симптомов (SOPS)³⁵.

Исследование психопатологии

Психопатология была изложена в количественных показателях с помощью факторного анализа. В предыдущих анализах были использованы шкалы общей оценки психопатологии^{21,29} или бифакторной модели с индивидуальными пунктами, дающими ортогональные результаты²⁸. В данном исследовании мы хотели использовать и интерпретировать показатели психопатологии 1 этапа в качестве предикторов спектра психопатологии на втором этапе. Однако, валидность бифакторных и субфакторных показателей, использованных таким путем спорна^{36,37}. Поэтому для выделения косвенных взаимосвязей мы использовали корреляционную модель. По сути, по 112 индивидуальным пунктам GOASSESS был проведен исследовательский факторный анализ (EFAs)³⁸. Были выделены четыре фактора, использованы различные комбинации выделения (максимальная вероятность, наименьшая площадь и т.д.) и чередование (облимин, геомин, промакс и т.д.) методов для установления взаимосвязей. Четырехфакторная модель была основана на данных Krueger³⁹, о том, что психические расстройства группируются в три основные категории: «тревога», «страх», и «облеченные в конкретную форму – экстернализованные», и в качестве четвертого пункта мы добавили психоз по оценке GOASSESS.

При использовании различных комбинаций исключения/изменения были получены значительные результаты с помощью составляющих, которые никогда не переносились из одного кластера симптомов в другой. Основываясь на результатах исследовательского факторного анализа (EFAs) мы провели подтверждающий факторный анализ (confirmatory factor analysis) по четырем направлениям, сравнивая их с показателями исследовательского факторного анализа (EFAs). Эта модель была использована для подсчета результатов для каждого из четырех коррелирующих факторов: тревога, страх, экстернализованность и психоз. Все результаты EFAs были представлены с помощью психопакета (psych package), подтверждающий факторный анализ был представлен с помощью значений и результатов отклонений оценщика выравненных нагруженных наименьших площадей в Mrplus⁴¹.

Наконец, история влияния психотравм была табулирована из раздела посттравматического стрессового расстройства GOASSESS, в котором участники были опрошены о наличии в течении жизни перенесенных восьми категорий событий (например, природных катастроф, были свидетелями насилия, нанесения тяжелых физических повреждений/смерти, подверга-

лись физическому насилию, сексуальному нападению/абызю, угрозе оружием, перенесли серьезный несчастный случай, видели умершее тело).

Испытуемые, обнаружившие какой-либо из следующих трех критериев, были классифицированы как имевшие значительные симптомы психического расстройства²¹: а) позитивный субпсихотический: либо отклонение по возрасту общих показателей PS-R (как определено критическим показателем общего значения, $z \geq 2$) или чрезмерно выраженное согласие по PS-R (≥ 1 в 6 баллов, «определенное согласие»; либо ≥ 3 в 5 баллов, «в чем-то согласен»³²; б) позитивный психоз: вероятные или определенные галлюцинации или бред на основании K-SADS теста, с продолжительностью ≥ 1 дня, случившихся не во время использования психоактивных веществ, болезни или не сопровождавшихся значительным повреждением или дистрессом (уровень ≥ 5); с) негативные/дезорганизирующие: отклонение по возрасту общего количества показателей негативных/дезорганизирующих показателей по SOPS, $z \geq 2$.

Дополнительные исследования

Все измерения были компьютеризированы. Оценка IQ была получена с помощью субшкалы теста общей оценки (WRAT-4)⁴². Большинство испытуемых (N=6 298) прошли укороченную версию широко используемого самоопросника⁴³ на выявление опыта употребления каннабиноидов, алкоголя, табака или запрещенных веществ⁴⁴.

Как уже описано ранее⁴⁵, первичные показатели социоэкономического статуса были получены посредством факторного анализа. Этот общий показатель отражает некоторые социоэкономические характеристики окружения испытуемых (блоки переписи). В частности, высокие показатели отражают высокий процент женатых резидентов, низкий процент бедности, высокий средний доход семьи, высокий процент по меньшей мере высшего образования, низкую плотность населения, высокий процент трудоустройства, низкий процент безработных, высокий средний возраст. Низкие показатели отражают обратное.

2 ЭТАП

Собеседование

Психопатология была оценена с помощью традиционного протокола, состоящего из модулей K-SADS, структурированного интервью продромальных синдромов (SIPS, версия 4,034), и модулей дифференциальной диагностики психотического и аффективного (CJD) структурированного клинического интервью для DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV)⁴⁶. Были использованы вспомогательные версии инструментов исследования, идентичные стандартным версиям (для пробандов), за исключением формулировок вопросов, измененных в соответствии с опрашиваемым испытуемым (например, «Случалось ли...?» заменено на «Случалось ли с вашим ребенком...?»).

В противопоставление первому этапу, когда были использованы высоко структурированные методы, все разделы 2 этапа были проведены в полуструктурированной манере, позволяя проследить изменения и отсеивание, подобно согласованию опытов на протяжении интервью. Модули K-SADS позволили сделать стандартизованную и обычную оценку психопатологии по первой оси DSM-IV (настроение, внимание, дефицит, гиперактивность и зависимость от психоактивных веществ), включая информацию о симптоме и эпизоде для дифференциальной диагностики расстройств, и клиническую информацию о диагностическом контексте выявленных субпсихотических симптомов.

Симптомы психотического спектра были оценены с помощью SIPS, в котором выбранные симптомы из K-SADS были интегрированы для облегчения диффе-

рениальной диагностики. SOPS35, проведенный в пределах SIPS, объясняет и ранжирует тяжесть продромальных, психотических и других симптомов, произошедших за последние 6 месяцев. Количественные характеристики симптомов включают позитивные (например, необычные мысли, персекуторные идеи), негативные (например, апатия), дезорганизованные (например, странное поведение или внешность) и общие (например, нарушения сна). Для исследования психотических расстройств на первом и втором этапе вслед за SIPS был использован PS-R.

Социализация и ролевое функционирование было оценено с помощью шкалы оценки общего функционирования SIPS³⁵. Дополнительные разделы включали хронологию важных жизненных событий для облегчения достоверности даты начала подтвержденных симптомов, демографическую и медицинскую историю, данные о психофармакотерапии, суицидальных мыслях и попытках, текущем психическом статусе (Мини опросник психического статуса⁴⁷). Коллатерали (пробандов моложе 18 лет) и взрослые пробанды были подвержены исследованию с помощью Сокращенной версии Семейного опросника генетических исследований (FIGS)⁴⁸ для выявления наличия или отсутствия наследственной отягощенности по психическим заболеваниям, более подробной оценки вероятности возникновения психических расстройств. Чтобы исключить влияние статуса пробандов на оценку наследственной отягощенности по психическим заболеваниям, наличия/отсутствия было закодировано первым автором при проведении FIGS, без ссылки на статус пробанда как на первом, так и на втором этапе.

Все результаты обследования были внесены в компьютерную программу с помощью приложения Filemaker для проведения сбора данных анамнеза, дословной записи ответов испытуемых и интерактивных проверок пропусков и заполнения раздела. Там, где это было уместно, были запрошены сведения из медицинских и психиатрических записей для дополнительного интервью.

При каждой последующей оценке была интегрирована информация от пробандов, коллатералей и доступных медицинских записей. Интегрированная клиническая информация в последующем была изложена в описательной части истории болезни и представлена на консилиуме с участием минимум двух врачей с достаточным опытом в психиатрии и/или детской психопатологии. Двойной слепой метод был достигнут тем, что достигнутые между испытуемыми, экспертами и врачами согласования и диагнозы были присущи психическому статусу всех участников 1 этапа. Для избегания предвзятой оценки сведения о наследственной отягощенности по психическим заболеваниям не были освещены при проведении консилиума.

Каждый случай показателей SOPS ≥ 3 подвергал согласование перемотру и исследованию статуса клинического риска и наиболее тщательной оценки конечного диагноза для расстройств 1 оси. Также мы делали согласование «продромальных» диагнозов в соответствии со стандартизированным критериям затухающего продромального синдрома (APS) SIPS35, в котором APS диагностирован при наличии по меньшей мере одного позитивного симптома, в 3-5 баллов с регулярностью ≥ 1 раза в неделю на протяжении последнего месяца, а также начало или ухудшение (≥ 1 или более пунктов по шкале SOPS) на протяжении последнего года. Мы создали классификацию параллельно затухающего синдрома негативного/дезорганизованного синдрома (ANDS) для отображения недавнего начала или ухудшения негативных или дезорганизующих симптомов со сравнительной частотой и началом/ухудшением критериев по APS, но предполагающих ≥ 2 негативных или дезорганизованных симптома, отвечающих этим критериям. Испытуемые были разделены как отвечающие

критериям психоза если они имели а) по DSM-IV психотическое расстройство или расстройство настроения с психотическими проявлениями или б) по меньшей мере один из SOPS позитивных симптомов в настоящее время (последние 6 месяцев) оцененных в 3-5 баллов или минимум 2 негативных или дезорганизующих симптома в 3-6 баллов.

Интервью было проведено экспертами, имеющими степень бакалавра или магистра, прошедшими необходимое обучение первым автором. Протокол обучения состоял из структурированной программы лекций, серии практик с супервизией и тренировкой интервьюирования. Стажеры провели ≥ 5 интервью под строгим наблюдением сертифицированного эксперта, пока результаты компетенции и соответствия не достигали $\geq 85\%$ по стандартизированной 60-пунктной шкале оценки квалификации. А также от стажеров требовалась абсолютная надежность в определении клинической значимости (≥ 3) всех пунктов SOPS в присутствии наблюдателя, а также в пределах одно-балльной шкалы по всем другим показателям SOPS. Постоянная калибровка результатов была достигнута путем участия всех экспертов в консилиумах, периодического повторного обучения и непосредственным наблюдением.

Дополнительные исследования

Сравнительное исследование зависимости от психоактивных веществ и оценки IQ (WRAT-4) было идентично таковому на первом этапе. Для конвергентной и дополнительной количественной оценки симптомов психических расстройств, подгруппа участников (N=418) была обследована с помощью модифицированного и компьютеризированного опросника шизотипического личностного расстройства (SPQ), который представляет собой многомерный самоопросник, оценивающий каждый из девяти основных проявлений шизотипического личностного расстройства, перечисленных в DSM⁴⁹. Для оценки случайных ложноположительных ответов после включения шкалы нерегулярности бланка исследования личности в пункты SPQ были сформированы семь пунктов⁵⁰.

После завершения SPQ испытуемым было рекомендовано избегать анализа эпизодов, когда они были под воздействием наркотиков или алкоголя и периодов, когда они засыпали или просыпались. Общие показатели SPQ и индивидуальных шкал основывались на невзвешенных линейных комбинациях SPQ, включенных в психопатологическое направление. Ввиду различий субшкал в количестве составляющих пунктов (от 7 до 9), процент включенных пунктов в каждой субшкале был посчитан для сравнения взаимных согласований между субшкалами.

Статистический анализ

В первую очередь на первом этапе были сравнены психопатологические показатели подгрупп, включенных и не включенных в исследование участников с помощью t-тестов показателей факторов. Испытуемые были разделены на 4 группы на основании психопатологического спектра на первом и втором этапах: персистирующие (признаки психотического расстройства есть как на 1, так и на 2 этапах); устойчивые (симптомы психотического расстройства есть на 1, но их нет на 2 этапе); возникшие (симптомы психотического расстройства проявляются на 2 этапе, но их не было на 1 этапе); правильно развивающиеся (отсутствие симптомов психотических расстройств на 1 и 2 этапах).

С помощью ANOVA'S и Cohen's (количественные переменные) или chi-квадрата (категориальные переменные) было проведено сравнение этих групп. Затем с помощью логистической регрессии были оценены показатели 1 этапа: демографические, психопатологические и факторы риска использования психоактивных веществ, при этом противопоставлялись группы

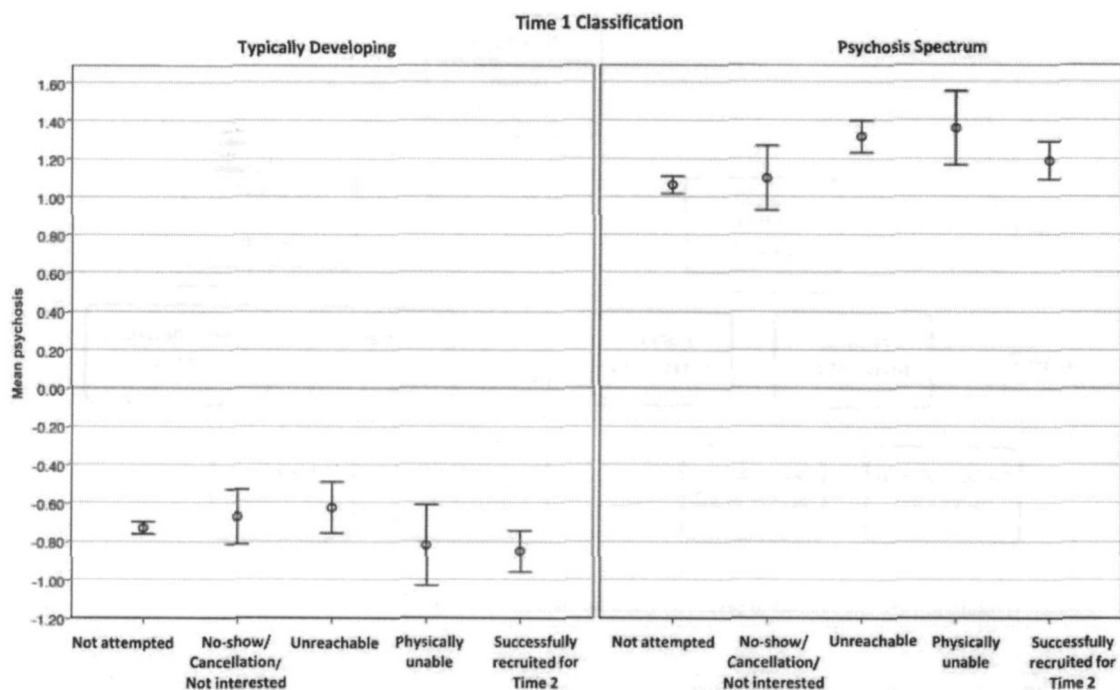


Диаграмма 1. Показатели психотических расстройств на 1 этапе при отборе на 2 этапе. Результаты представлены в соответствии с классификацией на 1 этапе респондентов на Типично развивающихся (левая область) и респондентов Психотического уровня (правая область).

Mean psychosis – средние показатели психотических расстройств

Typically Developing – типично развивающиеся

Psychosis Spectrum – расстройства психотического спектра

Not attempted – не проходили испытания

No-show/cancellation/Not interested – не выявляю/аннулированы/не заинтересованы в продолжении исследования

Unreachable – недоступны

Physically unable – физически ограничены

Successfully recruited for Time 2 – успешно перешли на 2 этап исследования

Персистирующих и Устойчивых (использовался SPSS версии 22). Наконец, был проведен детальный анализ позитивных субпсихотических признаков путем сравнения между группами, резюмируя итоговое количество выявленных симптомов и проведения многофакторного анализа вариантов (MANOVA) различий уровней средних показателей. Анализ кривой характеристик выявил позитивные субпсихотические симптомы наиболее предсказуемым признаком Персистирующих в сравнении с Устойчивыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рекрутинговый анализ

В пределах группы 1 этапа t-тест средних показателей общих факторов развития психотических расстройств показал, что было проведено сравнение испытуемых, подходящих для наблюдения на 2 этапе и тех, кто не был включен в дальнейшее исследование ($p=0,14$; см. Диаграмму 1). Кроме того, они не отличались по позитивным и негативным симптомам ($p=0,14$ и $0,29$, соответственно), показателям тревоги ($p=0,22$), экстернализированным проявлениям ($p=0,29$) и страхам ($0,29$). Стоит отметить, что все значения p были скорректированы с помощью коэффициента ложных показаний⁵¹.

Классификация расстройств психотического уровня

Все результаты 2 этапа изображены на Диаграмме 2. Среди подростков, обнаруживших позитивные психотические симптомы на 1 этапе ($N=249$), черты психотического спектра присутствовали или ухудшались в

51,4% (Персистирующие, $N=128$), включая 6,8% ($N=17$), обнаруживших пороговые психотические расстройства (четыре с шизофренией, один с шизоаффективным расстройством, один с делирием, три с большим депрессивным эпизодом с психотическими включениями и восемь с неклассифицированным психотическим расстройством). Остальные ($N=121$, 48,6%) не имели проявлений на 2 этапе и были классифицированы как Устойчивые, что отражало отсутствие клинически значимых симптомов, несмотря на выявленный на 1 этапе повышенный риск.

Большинство подростков, не выявивших психотических расстройств на 1 этапе ($N=254$) также не имели симптомов и на 2 этапе (Типично развивающиеся, $N=212$). Симптомы психотического уровня впервые выявлены у 16,4% (Возникшие, $N=42$), включали двоих с диагнозом не классифицированного психотического расстройства.

Чувствительность и специфичность результатов исследования на 1 этапе были 0.75 и 0.64 соответственно, в соотношении с положительной прогностической ценностью 0.51, отрицательной прогностической значимостью 0.83.

Характеристики выборки

Демографические и клинические характеристики выборки представлены в Таблице 1. Четыре группы аналогичны по возрасту как на 1 этапе (интервал от 14.8 до 15.5 лет) так и 2 этапе (интервал от 16.6 до 17.5 лет). Хотя средний интервал исследования был примерно два года для всех групп, продолжительность была в среднем на 2 месяца дольше для Устойчивой группы. Показатели пола и средние значения образования родителей (матери, отца) не отличались. Окружающий

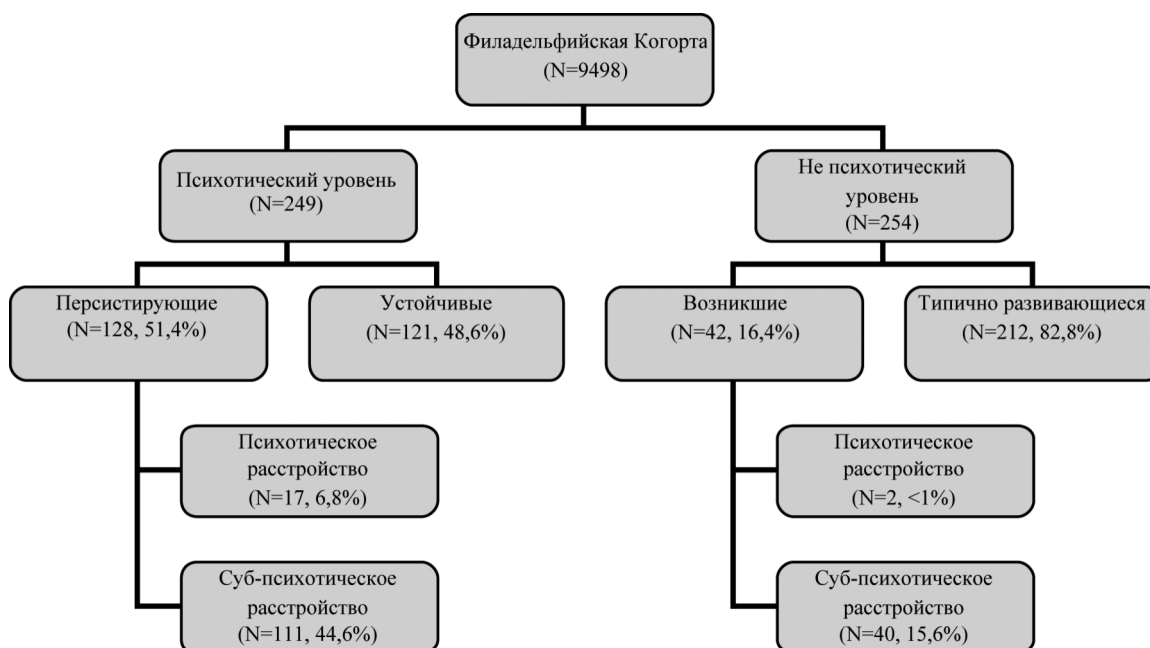


Диаграмма 2. Оценка результатов 2 этапа в сопоставлении с классификацией психотического уровня на 1 этапе.

социальноэкономический статус в период 1 этапа был выше в Типично развивающейся группе подростков в сравнении с остальными тремя группами, обнаруживавших симптомы психотических расстройств.

Классификация испытуемых 2 этапа была основана на позитивных и негативных субпороговых показателях психотических расстройств на 1 этапе. Таким образом, Персистирующая и Устойчивая группы имели более высокие изначальные показатели PS-R и SOPS в сравнении с Возникшими и Типично развивающимися. Примечательно, что испытуемые в Персистирующей группе также обнаруживали более высокий уровень симптомов различных областей психопатологии на 1 этапе в сравнении с Устойчивой группой. Персистирующая группа также обнаружила сравнительно более низкий исходный уровень общего функционирования, и повышенный уровень поиска помощи, включая консультацию у профессионалов, больше госпитализаций и назначения психофармакотерапии. Антипсихотики назначались лишь малому числу участников Персистирующей группы (N=8).

Устойчивая группа также имела более высокие уровни психопатологии и более низкий уровень функционирования на 1 этапе в сравнении с Возникшей группой или Типично развивающимися подростками. Аналогично, подростки в Возникшей группе имели более высокий уровень позитивных и негативных/дезорганизирующих симптомов и сниженный уровень функционирования на 1 этапе в сравнении с подростками, выявляющими Типичное развитие в период наблюдения. Важно, что подверженность психотравмирующим факторам была на более низком уровне у Типично развивающихся подростков в сравнении с другими группами, с наиболее высоким средним количеством перенесенных стрессов у лиц с Персистирующими симптомами.

На 2 этапе наибольшее число подростков в Персистирующей группе имели коморбидные расстройства настроения, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), зависимость от алкоголя и других психоактивных веществ в сравнении с Устойчивыми и Типично развивающимися группами. Большое депрессивное расстройство было в наименьшей мере

присуще Типично развивающейся группе и группы не отличались по уровню зависимости от психоактивных веществ. Подростки, ранее не имевшие симптомов, выявили более высокий уровень показателей по Мини-обследованию психического статуса (Mini Mental State Examination) в сравнении с ранее презентующими и выявившими в настоящее время симптомы психических расстройств. Общее функционирование было наиболее низким в Персистирующей группе в сравнении с другими тремя группами, и как Устойчивая, так и Возникшая группы обнаружили сниженный уровень общего функционирования в сравнении с Типично развивающимися.

Как показано в Таблице 1, Персистирующая группа показала наивысшие показатели симптомов различных психических расстройств по SOPS, хотя имела сравнимые показатели негативных и общих симптомов с группой Возникших. Исследование субклассификации выявило, что среди испытуемых Персистирующей группы, большинство (77,5%) обнаруживали комбинацию выраженных (показатели SOPS ≥ 3) позитивных, негативных и дезорганизованных симптомов на 2 этапе, в то время как наименьшее число обнаруживали только позитивные (18,0%) или только негативные/дезорганизирующие (4,5%) симптомы. Аналогичный паттерн был выявлен в Возникшей группе (комбинация: 55%; только позитивные: 27,5%; только негативные/дезорганизирующие: 17,5%). Критерии APS были выявлены в 26,4% и 23,7% в Персистирующей и Возникшей группах соответственно. В дополнение к 5,7% (Персистирующие) и 13,2% (Возникшие), выполненных критерии ANDS и обнаруживших повышенный уровень негативных и дезорганизирующих симптомов за последний год.

Более двух третей испытуемых Персистирующей группы, общавшихся с профессионалами в области психического здоровья, близко сравнились с половиной испытуемых Устойчивых и Возникших групп и примерно с одной третьей Типично развивающихся. Испытуемые Персистирующей группы в большом количестве случаев получали психофармакотерапию и находились на стационарном лечении, но не чаще, чем испытуемые Возникшей группы, которые подвергались

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики подростков на 1 и 2 этапах						
	Персистирующие, P (N=128)	Устойчивые, R (N=121)	Возникшие, E (N=42)	Типично развивающиеся, T (N=212)	P	Попарное сравнение
Возраст, года (среднее значение ± стандартное отклонение)						
1 Этап	15.5±2.5	15.0±2.5	14.7±2.9	14.8±2.8	n.s.	
2 Этап	17.5±2.6	17.1±2.8	16.7±2.9	16.6±3.7	n.s.	
Период наблюдения, месяцы (среднее значение ± стандартное отклонение)	23.2±7.9	25.8±7.3	23.7±5.3	23.2±6.7	0.009	R>P,T
Мужской/женский пол	61/67	55/66	22/20	100/112	n.s.	
Афро-американцы/другие (%)	76.6	63.66	76.2	42.5	0.001	P>R,T R>T E>T
Образование родителей, года (среднее значение ± стандартное отклонение)						
мать	13.2±3.4	12.7±4.9	12.5±4.4	13.7±4.6	n.s.	
отец	10.9±5.6	11.7±5.3	11.1±5.2	12.2±6.1	n.s.	
Показатели факторов окружающего социоэкономического статуса, (среднее значение ± стандартное отклонение)	-0.6±1.0	-0.4±1.0	-0.6±1.0	0.0±1.0	0.001	P,R,E<T
Показатели факторов психопатологии 1 этапа, (среднее значение ± стандартное отклонение)						
Психоз	1.4±0.9	1.0±0.8	-0.2±1.0	-0.6±0.8	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Тревога	1.1±0.9	0.7±0.9	-0.1±1.0	-0.6±0.9	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Страх	0.9±1.0	0.6±1.0	-0.1±1.1	-0.6±0.9	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Экстернализованность	0.8±0.8	0.6±0.8	0.0±1.1	-0.6±0.8	0.001	P,R>E,T E>T
Общие показатели RIME-Screen Revised на 1 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)	24.8±14.0	18.4±12.4	6.4±7.4	2.4±4.9	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Значения z RIME-Screen Revised на 1 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)	1.6±1.4	1.0±1.2	-0.1±0.7	-0.4±0.5	0.001	P>R,E,T
Значения z Шкалы продромальных симптомов на 1 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)	1.1±1.5	0.6±1.4	-0.1±0.8	-0.5±0.4	0.001	P>R,E,T R>E,T E>T
Воздействие травмы на 1 этап, (среднее значение ± стандартное отклонение)	1.6±1.5	1.2±1.3	1.0±1.1	0.5±0.8	0.001	P>R,E,T R,E>T
Шкала общей оценка на 1 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)	69.3±13.4	76.5±11.4	80.4±10.2	85.7±7.7	0.001	P<R,E,T R<E,T E<T
Лечение на 1 этапе (%)						
Профессиональная консультация	68.8	54.2	45.2	34.1	0.001	P>R,E,T R>T
Психофармакотерапия	23.4	11.9	4.8	2.4	0.001	P>R,E,T R>T
Госпитализация	7.8	1.7	2.4	0.9	0.003	P>R,T
Диагноз на 2 этапе (%)						
Психотические расстройства	13.3	0.0	4.8	0.0	0.001	P>R,T E>R,T
Большое депрессивное расстройство	18.8	13.2	16.7	3.8	0.001	P,R,E>T
Другие расстройства настроения	15.6	2.5	4.8	3.3	0.001	P>R,T
Расстройство дефицита внимания с гиперактивностью	21.9	9.9	7.1	4.7	0.001	P>R,E,T
Злоупотребление алкоголем	7.0	1.7	4.8	1.4	0.023	P>R,T
Алкогольная зависимость	3.1	1.7	0.0	1.4	n.s.	
Употребление психоактивных веществ	8.6	4.1	4.8	0.9	0.006	P>T
Зависимость от психоактивных веществ	6.3	5.0	2.4	1.9	n.s.	

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики подростков на 1 и 2 этапах (продолжение)						
	Персистирующие, Р (N=128)	Устойчивые, R (N=121)	Возникшие, E (N=42)	Типично развивающиеся, T (N=212)	p	Попарное сравнение
Общие показатели Шкалы продромальных симптомов на 2 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)						
Позитивные	9.6±5.2	2.4±2.5	7.4±4.5	1.6±2.2	0.001	P>R,E,T R> T E> R,T
Негативные	7.6±5.2	3.2±3.4	7.3±4.9	1.7±2.3	0.001	P>R,T R> T E> R,T
Дезорганизованные	4.6±3.3	1.3±1.7	3.4±2.5	0.7±1.3	0.001	P>R,E,T R> T E> R,T
Общие	4.0±3.4	1.2±2.2	4.2±3.0	1.2±1.9	0.001	P>R,T R> T E> R,T
Мини обследование психического статуса на 2 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)	31.4±3.4	32.1±2.3	31.5±3.2	32.3±2.2	0.001	PE <T
Оценка общего функционирования на 2 этапе, (среднее значение ± стандартное отклонение)	59.7±10.4	77.1±13.1	64.6±11.4	83.4±10.0	0.001	P<R,E,T R<T E< R,T
Лечение на 2 этапе (%)						
Профессиональная консультация	76.2	46.5	48.6	30.8	0.001	P>R,E,T R> T E> T
Психофармакотерапия	22.3	8.0	18.2	4.7	0.001	P>R,T E>T
Стационарное лечение	11.5	3.4	10.8	1.0	0.001	P>R,T E>T
Наличие психического расстройства в семье на 2 этапе (%)	22.6	7.7	8.3	3.1	0.001	P>R,T

всему перечисленному чаще, чем типично развивающиеся.

Достаточные данные семейного анамнеза позволяли обнаружить наличие или отсутствие психоза у родственников первой степени у 438 участников (Персистирующие = 106, Типично развивающиеся = 192, Устойчивые = 104, Возникшие = 36). Психоз у родственников 1 степени выявлялся в Персистирующей группе чаще, чем в Устойчивой или Типично развивающейся, но не чаще, чем в Возникшей.

Изученные в первый раз показатели SPQ были исследованы на наличие случайных или ложных показателей: 37 испытуемых, подтверждающих три или более нерегулярных пунктов были исключены, и количество участников было пропорционально между группами (Персистирующие: 14/114, 12.3%; Устойчивые: 6/108, 5.6%; Возникшие: 5/37, 13.5%; Типично развивающиеся: 12/196, 6.1%; $\chi^2=18.2$, $df=12$, незначительное). Исследуя общие показатели MANOVA по девяти шкалам ($F=6.6$; $df=27,1224$; $p<0.001$), анализ показал значительные межсубъектные влияния по всем девяти субшкалам (все значения $p<0.001$). Среднее значение изображено на Диаграмме 3.

Попарные исследования значений (все значения $p<0.05$) выявили, что в Персистирующей группе значения были больше, чем в Устойчивой, Возникшей и Типично развивающейся группах по всем субшкалам, кроме социальной тревоги, по которой отличия были только с Типично развивающейся. Важно, что Устойчивая группа также выявила большие показатели по шкалам, чем Типично развивающиеся, но не отличалась от группы Возникших. Группа Возникших отличалась от Типично развивающихся только в выявлении более высоких показателей по Социальным Межперсональным субшкалам.

Предикторы персистирования

Успех прогноза Персистирования в сравнении с Устойчивость по демографическим и клиническим факторам равнялся 68.6% (Персистирующие 70.3%, Устойчивая: 67.0%; ложно позитивные: 16.6%, ложно негативные: 14.8%). Анализ кривой значений основной переменной выявил умеренное соответствие модели (область под кривой =0.74; 95% ДИ: 0.68-0.81). Среди переменных психопатологии на 1 этапе единственным значимым предиктором персистирования был только значительно более высокий показатель общего фактора психоза. Более низкий уровень общего функционирования и психофармакотерапии на 1 этапе также прогнозировали персистирование. Прогностически значимыми не являлись демографические факторы или другие виды лечения (Таблица 2). Эти результаты значительно не менялись на стадии подготовки анализа на малой выборке (N=192) с известным семейным анамнезом. Наследственная отягощенность по психическому заболеванию не была прогностически значимой, хотя была выявлена тенденция к повышению риска ($p=0.075$, отношение шансов = 2.71), и прогностический успех этой модели был несколько улучшен (72.4%).

В подгруппе испытуемых (N=123), выполнивших самоопросник употребления психоактивных веществ на 1 этапе, употребление психоактивных веществ на протяжении жизни, выявленное на 1 этапе, не являлось прогностически значимым для персистирования. Прогностическая значимость использования демографических характеристик и употребления на протяжении жизни каких-либо из 12 классов психоактивных веществ была на уровне 59.3% (Персистирующие: 71.6%, Устойчивые: 44.6%; ложноположительные: 34.3%, ложноотрицательные: 13.6%). Такая модель соответствовала

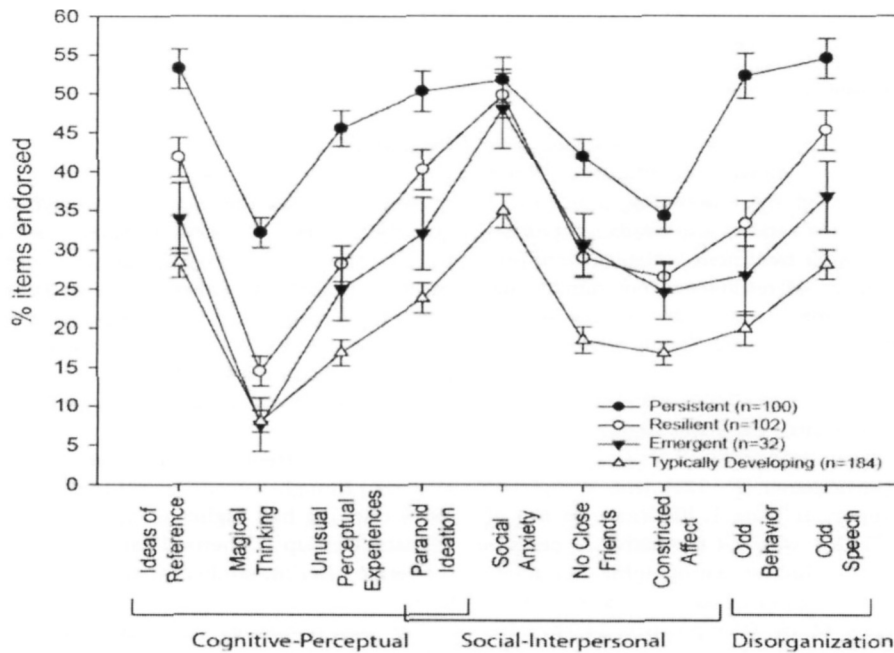


Диаграмма 3. Показатели, подтвержденные по Опроснику Шизотипического Личностного Расстройства (SPQ) на 2 этапе.

% items endorsed – % Подтвержденных признаков
 Ideas of Reference – Идеи отношения
 Magical Thinking – Магическое мышление
 Unusual Perceptual Experiences – Обманы восприятия
 Paranoid Ideation – Параноидные идеи
 Social Anxiety – Социальная тревога
 No Close Friends – Отсутствие близких друзей
 Constricted Affect – Суженный аффекта
 Odd Behavior – Странное поведение

Odd Speech – Странная речь
 Cognitive-Perceptual – Когнитивный-чувственный
 Social-Interpersonal – Общественный-межличностный
 Disorganization – Дезорганизация
 ГРУППЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:
 Persistent – Персистирующие
 Resilient – Устойчивые
 Emergent – Возникшие
 Typically Developing – Типично развивающиеся

	Персистирующие	Устойчивые	B	Wald chi-square	P	Отношение вероятности	95% ДИ	
							Нижняя граница	Верхняя граница
Демография								
Пол (% женщин)	52.3	54.5	-0.28	0.73	n.s.	0.78	0.40	1.43
Возраст в период 1 этапа, года (среднее±стандартное отклонение)	15.5±2.5	14.9±2.6	0.07	1.13	n.s.	1.07	0.94	1.22
Этническая принадлежность (% Афро-американцев/других)	76.6	63.6	0.77	2.89	n.s.	2.16	0.89	5.24
Образование матери, года (среднее± стандартное отклонение)	13.8±2.2	14.1±2.2	0.03	0.11	n.s.	1.03	0.88	1.21
Образование отца, года, (среднее± стандартное отклонение)	13.1±2.2	13.4±2.4	-0.02	0.07	n.s.	0.98	0.84	1.15
WRAT-4 Reading (среднее± стандартное отклонение)	96.9±16.6	98.5±16.8	-0.01	0.01	n.s.	1.00	0.98	1.02
Окружающий социо-экономический статус	-0.6±0.9	-0.4±1.0	0.06	0.06	n.s.	1.06	0.68	1.63
Факторы психопатологии (среднее± стандартное отклонение)								
Психоз	1.4±0.9	1.0±0.8	0.59	5.01	0.03	1.80	1.10	3.01
Тревога	1.1±0.9	0.7±0.9	0.44	2.37	n.s.	1.55	0.89	2.71
Страх	0.9±1.0	0.6±1.0	-0.12	0.25	n.s.	0.89	0.56	1.41
Экстернализованность	0.8±0.8	0.8±0.8	-0.26	1.28	n.s.	0.78	0.50	1.21
Травма	1.6±1.5	1.2±1.3	0.04	0.11	n.s.	1.04	0.82	1.32
Болезненные мысли (%)								
Мысли о смерти/умирании	38.1	29.8	-0.26	0.51	n.s.	0.77	0.38	1.57
Суицидальные мысли	24.6	15.7	-0.15	0.13	n.s.	0.85	0.37	1.98
Лечение (%)								
Профессиональная консультация	68.8	54.2	0.17	0.28	n.s.	1.18	0.63	2.21
Психофармакотерапия	23.4	11.9	1.02	4.53	0.03	2.78	1.08	7.15
Стационарное лечение	7.8	1.7	0.24	0.06	n.s.	1.27	0.18	9.29
Шкала общей оценки (среднее± стандартное отклонение)	69.3±13.4	76.5±11.4	-0.04	6.63	0.01	0.96	0.94	0.99
WRAT-4 Reading – 4 версия Шкалы широкой оценки								

Таблица 3. Анализ показателей результатов обследования подростков по PRIME-Screen-Revised среди Персистирующих в противопоставлении Устойчивым

Показатели по Шкале PRIME-Screen-Revised	«Определенно согласен»		Средние показатели \pm SD (стандартное отклонение)		Попарное сравнение F (отрицательных) значений MANOVA			ROC		
	Персистирующие	Устойчивые	Персистирующие	Устойчивые	F (отр)	P (пол)	Cohen's d	AUC	95% ДИ под кривой	95% ДИ над кривой
Когда-то я мог чувствовать, что кто-то может контролировать мои мысли, чувства, действия (идеаторные автоматизмы)	8.9	1.7	2.05 \pm 2.16	1.05 \pm 1.70	15.80	0.001	0.51	0.63	0.56	0.70
Я думаю, что мог чувствовать, как будто мой разум обманывает меня («обманы разума»)	16.9	7.7	2.58 \pm 2.34	1.82 \pm 2.18	6.77	0.010	0.34	0.59	0.52	0.66
Меня интересует намерены или собираются ли люди навредить мне (идеи преследования)	8.1	2.6	1.73 \pm 2.14	1.17 \pm 1.80	4.71	0.031	0.28	0.57	0.50	0.65
Я думаю, что чувствовал, что происходит что-то странное или необычное, что я не могу объяснить (странные/необычные мысли)	18.5	13.7	3.33 \pm 2.07	2.81 \pm 2.16	3.63	n.s.	0.25	0.57	0.50	0.64
Я думал, что возможно другие люди могут читать мои мысли или что я могу читать чьи-то мысли (чтение мыслей)	5.6	0.9	1.37 \pm 2.05	0.80 \pm 1.53	5.90	0.016	0.31	0.56	0.49	0.63
Я делал что-то наоборот из-за суеверий (суеверия)	9.7	10.3	2.25 \pm 2.20	1.76 \pm 2.14	3.06	n.s.	0.23	0.56	0.49	0.63
У меня был опыт слабых или отчетливых «голосов», бормочущих или говорящих людей/человека, когда никого не было рядом (слуховые галлюцинации)	18.5	16.2	2.48 \pm 2.43	1.94 \pm 2.45	2.90	n.s.	0.22	0.56	0.49	0.64
Я верю, что наделен особым даром, талантом или силой (идеи грандиозности)	9.7	9.4	1.93 \pm 2.24	1.48 \pm 2.14	2.52	n.s.	0.21	0.56	0.48	0.63
Я думаю, что способен предсказывать будущее (предсказание будущего)	7.3	3.4	1.73 \pm 2.16	1.25 \pm 1.78	3.62	n.s.	0.24	0.55	0.48	0.62
Я думаю, что иногда затрудняюсь отделить произошло ли что-то в реальности или является частью воображения или мечты (замешательство)	18.5	14.5	3.37 \pm 2.09	3.03 \pm 2.20	1.49	n.s.	0.16	0.54	0.47	0.62
Я думаю, что мог слышать свои мысли, произнесенные вслух кем-то вслух («открытость мыслей»)	12.9	9.4	2.15 \pm 2.36	1.83 \pm 2.18	1.16	n.s.	0.14	0.54	0.46	0.61

ROC-анализ данных по шкале PRIME Screen-Revised
AUC-область под кривой, характеризующая способность показателя отклоняться в сравнении Персистирующей и Устойчивой групп

ла требованиям (область под кривой = 0.66; 95% ДИ: 0.56-0.75). Никакие из отдельных психоактивных веществ не имели существенной прогностической значимости.

Предметный анализ

Среди подростков субпсихотические позитивные признаки наиболее часто выявлялись («определенно согласен») на 1 этапе, с помощью PS-R были выявлены странные/необычные мысли, слуховые обманы восприятия и замешательство (Таблица 3). Однако средние показатели по этим пунктам на 1 этапе значительно не отличались в Персистирующей и Устойчивой группах (MANOVA), анализ кривой значений основной переменной выявил незначительные различия этих показате-

телей между группами (область под кривой варьируется от 0.54 до 0.57).

Несмотря на то, что пункты выявления контроля мыслей, обманов разума и персекуторных идей/подозрительности были подтверждены реже («определенно согласен»), они имели более высокое среднее значение на 1 этапе за счет Персистирующей группы (уровень Cohen's: 0.28-0.51), и различались от незначительного до среднего (область под кривой от 0.57 до 0.63).

Наиболее редко в Персистирующей группе подтверждался пункт «чтение мыслей», который, тем не менее, имел более высокие показатели, чем в Устойчивой группе (Cohen's=0.31). Оставшиеся пункты PS-R (подозрительность, грандиозность, предсказывание будущего, слышимые мысли) хотя и выявляли более высокие

средние показатели в Перстирующей в сравнении с Устойчивой группой (уровень Cohen's от 0.14 до 0.24), обнаруживали незначительное различие между группами (область под кривой варьировалась от 0.54 до 0.56).

ОБСУЖДЕНИЕ

В двухлетнем исследовании подростков США из Филадельфийской Когорты, симптомы психотического спектра присутствовали или ухудшались у 51% подростков, у которых эти симптомы были выявлены изначально. После учета демографических характеристик и исходных данных о психопатологии, с помощью нескольких базовых клинических характеристик, включающих более выраженную тяжесть субклинического психоза, более низкий уровень общего функционирования и психофармакотерапии, были спрогнозированы наличие или ухудшение симптомов психотического уровня.

Испытуемые, выявившие наличие или ухудшение симптомов, обнаруживали изначально более высокий уровень общей тяжести психотических симптомов в сравнении с теми, у которых не выявлялись пороговые уровни в период первого наблюдения, что позволило сделать вывод о взаимосвязи между тяжестью и наличием психотического опыта в популяции^{1,11}. В нашем исследовании изначально более тяжелыми были персистирующие симптомы между суммарными индикаторами психотического спектра, включая общие психотические симптомы, и подпороговые позитивные и негативные явления. Некоторые пункты, наиболее часто изначально выделенные подростками с симптомами психотического уровня как «определенно согласен», также были наиболее часто подтверждены в период наблюдения, включали субъективный опыт странных/необычных мыслей, слуховых галлюцинаций и замешательства. Однако они не были прогностически значимыми. Напротив, Персистирующая группа отличалась от группы Устойчивой перекресторными идеями/подозрительностью, идеями контроля мыслей и наличием опыта «обманов разума».

Важно, что подозрительность/паранойя и содержание необычных мыслей связаны с повышенным риском перехода в психотическое состояние у подростков, имеющих высокий клинический риск^{20,52}, и более вероятно, что преследование и необычный опыт (включая контроль мыслей) в выборке подростков, в большей степени связаны с дистрессом, чем с верой в паранормальные явления/магическое мышление¹⁰. Такие выводы не только поддерживают клиническую и функциональную значимость этих специфических симптомов, но также и подчеркивают вероятные преимущества ранней диагностики такого рода симптомов.

Более низкий уровень функционирования в Перстирующей группе как на 1, так и на 2 этапах был прогностически значимым для сохранения симптомов и доказательства взаимосвязи низкого уровня функционирования с вероятностью развития расстройств психотического уровня как в популяции^{1,16,53,54}, так и в выборке клинически высокого риска⁵⁵. Конечно, обычные общие оценки, в том числе использованные здесь, не являются независимыми от тяжести симптомов. Использование отдельных шкал социальных и ролевых функций⁵⁶ в будущих наблюдениях позволит более четко отделить нарушения социального/ролевого функционирования от тяжести симптомов в целях прогноза.

Повышенный уровень выявления с течением времени расстройств связан с сохранением симптомов^{1,16}. Несмотря на то, что мы не могли оценить продольные функциональные изменения в настоящем исследовании, потому что использовали различные шкалы для оценки общего функционирования на 1 и 2 этапе (Детская Шкала Общей Оценки из K-SADS и

SIPS Общая Оценка Функционирования, соответственно), полученные результаты позволяют сделать вывод, что к сохранению или ухудшению симптомов наиболее подвержены подростки, у которых одновременно присутствуют как симптомы психотического спектра, так и более низкий уровень общего функционирования.

Психофармакотерапия в прошлом имела прогностическое значение в случае персистирования симптомов, что соответствовало более высокому уровню поиска помощи (лечения) как на 1, так и на 2 этапах. Наши выводы позволяют подтвердить предположение, что поведение, связанное с поиском помощи, характерно, но не повсеместно среди подростков с сохранением психозоподобных симптомов¹³ и в некоторых случаях может предшествовать манифестации психоза⁷. Для более полной оценки этого постулата мы анализируем специфические параметры истории лечения, которые обрисовывают типы лечения, которые ищут и получают подростки. Психофармакотерапия в прошлом подразумевает, что подгруппа подростков с сохраняющимися симптомами попадает в поле зрения медицинских работников, но не известно, были ли у них выявлены симптомы психотического уровня, назначалось ли соответствующее лечение или они находились под наблюдением, особенно с периода, когда, вероятно, присоединялась коморбидная патология. Доказано, что для пациентов с риском неизбежного возникновения психоза, которые уже перенесли первый эпизод, важной целью начальной специализированной помощи является уменьшение продолжительности нелеченого психоза⁵⁷.

Несколько иные характеристики отличали студентов колледжа¹⁸ и подростков с персистирующими симптомами и наследственной отягощенностью по психическим расстройствам, что соответствовало данным исследований групп клинически высокого риска²⁰, а также доказанному генетическому риску развития психоза в целом⁵⁸. Несмотря на то, что не было однозначно спрогнозировано сохранение изначально выявленных тревоги, страха и экстернализирующих симптомов, последние были ассоциированы с расстройствами настроения, СДВГ и алкогольной зависимостью. Эти выводы соответствуют результатам предыдущего изучения популяции подростков с психозоподобным опытом, выявившим более высокий риск интернализирующих и экстернализирующих расстройств в двухлетнем наблюдении¹⁵. Это подтверждает предположение, что сохранение психозоподобного опыта может иметь прогностическое значение для различных областей диагностируемой психопатологии у людей молодого возраста⁵⁹.

Несмотря на то, что статус этнического меньшинства наиболее часто был выявлен в Персистирующей, Устойчивой и Возникшей группах в сравнении с Типично развивающимися, это не имело прогностической значимости для сохранения симптомов при сопоставлении с другими демографическими и клиническими особенностями, включая тяжесть психотических расстройств и общее функционирование. Эти выводы не соответствуют результатам других исследований, подтвердившим прогностическую значимость статуса этнического меньшинства для сохранения симптомов¹³. Опыт групп этнического меньшинства в Америке может отличаться от такового в других странах⁶⁰, хотя некоторые последствия статуса этнического меньшинства могут быть схожи. Продолжающееся наблюдение выборки Филадельфийской Когорты по изучению психического развития позволит в дальнейшем изучить надежность наших текущих выводов, а также выявить дополнительные риски и протективные факторы, которые могут влиять на этнические группы.

Мы использовали термин «Устойчивые», ссылаясь на испытуемых с факторами риска, определенных здесь

наличием симптомов психотического уровня на 1 этапе и не обнаруживших в последующем симптомов, отвечающих критериям тяжести на основании клинического интервью. Однако результаты показывают, что испытуемые в этой группе не являются бессимптомными, как отражено в результатах сравнительной оценки показателей 2 этапа по SOPS и SPQ – у них выявлялся более низкий уровень общего функционирования и более высокие уровни поиска помощи в сравнении с типично развивающимися подростками. Эти результаты подтверждают предположение, что «ложноположительный» статус не обязательно предполагает отсутствие риска¹¹: «устойчивые» испытуемые могут находиться в транзитном состоянии низкого уровня симптоматики, но оставаться по-прежнему уязвимыми для эскалации симптомов. Некоторые из «устойчивых» испытуемых могут напротив обнаруживать стабильные шизотипические черты, которые никогда не перейдут в психоз; вероятность этого до сих пор неизвестна, в силу того, что в немногих исследованиях одновременно изучались «шизотипические» и «продромальные» симптомы^{61,62}.

Чувствительность методов оценки также играет роль. Долгое время предполагалось, что проведение диагностических интервью обученными специалистами может уменьшить риск ложно положительных результатов благодаря доступности последующего наблюдения и обследования для оценки клинической значимости и обстоятельств выявленных симптомов⁷. Напротив, с некоторыми исключениями⁷, методы самодиагностики часто являются более целесообразными в исследованиях с большими шкалами, чем более трудоемкие по времени и затратам полуструктурированные клинические интервью. Самодиагностированный психотический опыт, не оцененный в клиническом интервью, может быть «мягким проявлением» распространенного фенотипа психотического спектра¹¹, возможно выявляя точку раннего начала заболевания. Проведенные поперечные мультимодальные оценки на 2 этапе выявили, что некоторые методы самодиагностики могут быть чувствительны к проявлениям симптомов, которые не были раскрыты и не наблюдались экспериментатором или наоборот, были недостаточно тяжелыми, чтобы гарантировать значительные клинические результаты интервью.

Несмотря на эти рассуждения, наши текущие результаты можно рассматривать как подтверждение валидности «продромальных» и «шизотипических» шкал в качестве методов измерения общей психотической уязвимости⁶¹. Для многих отличие между «шизотипическим» и «психозоподобным опытом» может заключаться в длительности симптома, стабильности и/или интенсивности. В конечном итоге, возможность различных направлений развития подчеркивает значимость индексирования риска с помощью множественных методов⁶¹ для оценки многомерного континуума¹¹ с точки зрения развития⁶². Включение обоих методов, основанных на самоопроснике и интервью в продолжающихся наблюдениях позволит определить окончательную клиническую значимость «ложно позитивного».

Симптомы психотического спектра «появились» лишь маленькой группе подростков, ранее классифицированных как типично развивающиеся. Их количество (N=42) было слишком маленьким для проведения формального прогностического анализа. Категория «Возникших» может обозначать испытуемых, у которых симптомы появились между 1 и 2 этапом. Альтернативной версией является то, что симптомы были еще на 1 этапе, но они были ниже порогового уровня, и были выявлены лишь при более тщательном обследовании на 2 этапе. В сравнении с группой типично развивающихся подростков, испытуемые с появившимися в последствии симптомами выявляли несколько повы-

шенный уровень исходных баллов PS-R, повышенный уровень наследственной отягощенности по психотическим заболеваниям, более низкий уровень функционирования и тенденцию к повышенному поиску помощи, что было важно на 2 этапе. Эти результаты подтверждают предыдущие данные, что примерно 40% взрослых с острыми симптомами имели субклинические симптомы примерно за 8 лет до этого¹. В дальнейшем это также подчеркивает теорию развития составляющих психоза и важность связи между клиническими и субклиническими симптомами¹.

В дополнение к указанным результатам следует также отметить некоторые ограничения и размышления. Во-первых, как в любом продольном исследовании, имеется отклонение потенциального отбора между теми, кто вернулся для наблюдения и не вернулся. Хотя мы не можем исключить возможность, что результаты наблюдения будут отличаться между теми, кто был включен в сравнении с теми, кто был отклонен или не доступен, наш рекрутинговый анализ показал, что, по крайней мере, изначальные психотические уровни не отличались среди тех, кто был включен в исследование и нет.

Во-вторых, очевидно ограничение в том, что наша выборка все еще молодая и развивающаяся, в среднем, только входит или все еще находится в периоде риска развития психотических расстройств¹³. Установление факторов направления развития симптомов психотического уровня требует множественных измерений на протяжении большого временного периода. Недавно завершённое 4-х летнее наблюдение подгруппы Филадельфийской Когорты по изучению психического развития подростков позволит более полно понять предикторы в молодом возрасте.

В-третьих, чтобы учесть одновременное рассмотрение многих потенциальных предикторов, включенных в предыдущие исследования, мы использовали широкий спектр индикаторов коморбидной психопатологии, факторов окружающей среды и зависимости от психоактивных веществ и подверженности травматическим стрессорам – подход, который может скрывать более тонкие взаимоотношения. В настоящее время мы исследуем взаимоотношения с более специфическими потенциальными предикторами в каждой из этих категорий для дальнейшего заполнения прогностических моделей. Несмотря на то, что не являясь специфически прогностической каждая без исключения из этих переменных были связаны с психотическим расстройством либо изначально, либо в период наблюдения.

Наконец, классификационные категории персистирующих/устойчивых/возникших сформирована для удобного взаимодействия с основными структурами. Однако мы опасаемся, что они не могут полностью охватить сложность клинических статусов. Мы включили «отсев» в оба периода времени на основании общепринятой «клинической значимости» пунктов, но конечно важно исследовать альтернативные параметры исключения и другие методы их формирования¹³. Любая из подобных категорий может быть значительно искажена подходом исследования.

Не существует отдельного общепринятого инструмента исследования психоза⁶³, и вполне вероятно, что разница в методах исследования способствует расхождению полученных результатов⁶⁴. Здесь мы использовали смешанный подход в котором выявили большую выборку на 1 этапе с помощью самоопросника и высоко структурированного клинического интервью, дополненного самоопросником. Такой дизайн позволил нам провести на 2 этапе комплексные оценки, сравнимые с выборками клинически высокого риска. Однако результаты классификации могли частично отразить различную чувствительность методов оценки в отдельные периоды времени, а затем истинную тяжесть симптомов психотического уровня.

Чувствительность и специфичность нашего подхода исследования для дальнейшего состояния продольного клинического интервью не может напрямую быть в сравнении с большинством исследований, в которых обычно использован один инструмент для оценки позитивных подпороговых симптомов, наблюдавшихся непосредственно или в 6-месячный интервал с помощью диагностического интервью в клинических группах. Даже учитывая эти обстоятельства, ни один из методов исследования не давали параметры чувствительности и специфичности выше 0.706. Наша двухлетняя прогностическая чувствительность (0.75) соответствовала прежним исследованиям, включающим изучение клинически высокого риска/психоза также с помощью PS-R и 6-месячного наблюдения с помощью SIPS в клинической выборке молодых лиц⁶⁵. Более того, негативная прогностическая оценка, отражающая относительно низкое количество «новых» испытуемых, предполагает, что большинство выявивших негативный результат не будут иметь психотических симптомов в течение 2 лет. Таким образом, хотя и не без ограничений, наше исследование дает дальнейшую основу для оценки диагностических подходов для расширения выборки с испытуемыми в группе риска. Будучи несовершеннолетними, как методы исключения, так и континуум могут быть полезны в понимании клинических и нейроповеденческих предикторов⁶⁶, которые могут определять паттерны персистирования в противовес устойчивости.

Результаты наших исследований различных направлений развития симптомов психотического спектра у подростков США подтверждают прежние исследования, и подчеркивают, что риск развития психоза является динамическим процессом у молодых людей^{68,13}. Среди изученных демографических и клинических характеристик, сохранение симптома на протяжении 2-х лет было прогнозируемо при более высокой степени тяжести субклинического психоза, низкого уровня общего функционирования и психофармакотерапии в прошлом на начальном этапе. Также симптомы психотического уровня были выявлены в небольшой группе подростков, ранее не обнаруживавших выраженных симптомов, но, все же, имевших ранние неспецифические клинические «тревожные» знаки. Результаты подтверждают наличие большого «окна развития психоза», как потенциала изучения риска и факторов защиты – нейроповеденческих, генетических и факторов окружающей среды – связанных с различными клиническими исходами. Хотя возможность использования данных демографических и клинических характеристик была на так хороша, как предсказательная точность, однако она может быть улучшена выбором поведенческих измерений.

Проведенное продолжительное наблюдение испытуемых молодого возраста поможет в оценке валидности методов оценки для прогнозирования перехода в психоз, наравне с другими потенциальными предикторами, оцененными в когорте, включая нейрокогнитивные характеристики, органические и функциональные особенности мозга и генетические, которые могут способствовать ранней дифференциации симптомов наличия или ухудшения. Более того, исследование на протяжении психотического континуума не только важно, так как связано с риском клинически выраженных расстройств, но также и в плане области для изучения, которая может обогатить наше понимание нейробиологии психоза⁶⁷.

Общедоступность сведений о Филадельфийской Когорте по изучению психического развития может ускорить совместное исследование и успешность понимания сложных внутренних взаимоотношений между генами, восприятием, мозгом и поведением, вовлеченным в единый процесс развития психических расстройств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят испытуемых данного исследования и всех участников подбора, оценки и информационные команды, чей вклад помог осуществить данную работу. Исследование проведено с поддержкой Национального Института Психического Здоровья (грант номер MH089983 и MH08992, K08MH079364, R01MH101111) и Программы Нейронаук Dowshen.

Библиография

1. 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.
2. Kelleher I, Connor D, Clarke MC et al. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med* 2012;42:1857-63.
3. 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.
4. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
5. Debbané M, Badoud D, Balanzin D et al. Broadly defined risk mental states during adolescence: disorganization mediates positive schizotypal expression. *Schizophr Res* 2013;147:153-6.
6. Kline E, Schiffman J. Psychosis risk screening: a systematic review. *Schizophr Res* 2014;158:11-8.
7. 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.
8. Yung AR, Lin A. Psychotic experiences and their significance. *World Psychiatry* 2016;15:130-1.
9. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J. Basic symptoms and ultra-high risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull* 2010;36:182-91.
10. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:118-28.
11. 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 review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012;42:2239-53.
12. Rössler W, Riecher-Rössler A, Angst J et al. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res* 2007;92:1-14.
13. Wigman JT, van Winkel R, Raaijmakers QA et al. Evidence for a persistent, environment-dependent and deteriorating subtype of subclinical psychotic experiences: a 6-year longitudinal general population study. *Psychol Med* 2011;41:2317-29.
14. De Loore E, Gunther N, Drukker M et al. Persistence and outcome of auditory hallucinations in adolescence: a longitudinal general population study of 1800 individuals. *Schizophr Res* 2011;127:252-6.
15. Downs JM, Cullen AE, Barragan M et al. Persisting psychotic-like experiences are associated with both externalising and internalising psychopathology in a longitudinal general population child cohort. *Schizophr Res* 2013;144:99-104.
16. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39:179-95.
17. 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.
18. Chapman LJ, Chapman JP, Kwapił TR et al. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994;103:171-83.
19. Ericson M, Tuvblad C, Raine A et al. Heritability and longitudinal stability of schizotypal traits during adolescence. *Behav Genet* 2011;41:499-511.

20. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
21. Calkins ME, Moore TM, Merikangas KR et al. The psychosis spectrum in a young U.S. community sample: findings from the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *World Psychiatry* 2014;13:296-305.
22. Paksarian D, Merikangas KR, Calkins ME et al. Racial-ethnic disparities in empirically-derived subtypes of subclinical psychosis among a U.S. sample of youths. *Schizophr Res* 2016;170:205-10.
23. Gur RC, Calkins ME, Satterthwaite TD et al. Neurocognitive growth charting in psychosis spectrum youths. *JAMA Psychiatry* 2014;71:366-74.
24. Satterthwaite TD, Wolf DH, Calkins ME et al. Structural brain abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms. *JAMA Psychiatry* 2016;73:515-24.
25. Roalf DR, Quarmley M, Calkins ME et al. Temporal lobe volume decrements in psychosis spectrum youths. *Schizophr Bull* (in press).
26. Wolf DH, Satterthwaite TD, Calkins ME et al. Functional neuroimaging abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms. *JAMA Psychiatry* 2015;72:456-65.
27. Satterthwaite TD, Vandekar SN, Wolf DH et al. Connectome-wide network analysis of youth with Psychosis-Spectrum symptoms. *Mol Psychiatry* 2015;20:1508-15.
28. Shanmugan S, Wolf DH, Calkins ME et al. Common and dissociable mechanisms of executive system dysfunction across psychiatric disorders in youth. *Am J Psychiatry* 2016;173:517-26.
29. Calkins ME, Merikangas KR, Moore TM et al. The Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: constructing a deep phenotyping collaborative. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:1356-69.
30. Merikangas KR, Calkins ME, Burstein M et al. Comorbidity of physical and mental disorders in the neurodevelopmental genomics cohort study. *Pediatrics* 2015;135:e927-38.
31. Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K et al. Neuroimaging of the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Neuroimage* 2014;86:544-53.
32. Miller TJ, Cicchetti D, Markovich PJ et al. The SIPS screen: a brief self-report screen to detect the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2004;70(Suppl. 1):78.
33. Kobayashi H, Nemoto T, Koshikawa H et al. A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophr Res* 2008;106:356-62.
34. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
35. McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW et al. Structured Interview for Prodromal Syndromes, Version 4.0. New Haven: Prime Clinic Yale School of Medicine, 2003.
36. DeMars CE. A tutorial on interpreting bifactor model scores. *Int J Testing* 2013;13:354-78.
37. Bonifay W, Lane SP, Reise SP. Three concerns with applying a bifactor model as a structure of psychopathology. *Clin Psychol Sci* (in press).
38. Kim JO, Mueller CW. Factor analysis: statistical methods and practical issues. Newbury Park: Sage, 1978.
39. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
40. Revelle W. psych: procedures for personality and psychological research. R package version 1.5.8. Evanston: Northwestern University, 2015.
41. Muthèn LK, Muthèn BO. Mplus user's guide, 7th ed. Los Angeles: Muthèn & Muthèn, 2015. \
42. Wilkinson GS, Robertson GJ. Wide Range Achievement Test, 4th ed. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2006.
43. Han C, McGue MK, Iacono WG. Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction* 1999;94:981-93.
44. Scott JC, Wolf DH, Calkins ME et al. Cognitive functioning in adolescent and young adult cannabis users in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. Submitted for publication.
45. Moore TM, Martin IK, Gur OM et al. Characterizing social environment's association with neurocognition using census and crime data linked to the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Psychol Med* 2016;46:599-610.
46. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
48. Maxwell ME. Manual for the FIGS. Bethesda: Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute for Mental Health, 1996.
49. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 1991;17:555-64.
50. Calkins ME, Curtis CE, Grove WM et al. Multiple dimensions of schizotypy in first degree biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2004;30:317-25.
51. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 1995;57:289-300.
52. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-96.
53. Asher L, Zammit S, Sullivan S et al. The relationship between psychotic symptoms and social functioning in a non-clinical population of 12 year olds. *Schizophr Res* 2013;150:404-9.
54. Yung AR, Buckby JA, Cotton SM et al. Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. *Schizophr Bull* 2006;32:352-9.
55. Salokangas RK, Heinimaa M, From T et al. Short-term functional outcome and premorbid adjustment in clinical high-risk patients. Results of the EPOS project. *Eur Psychiatry* 2014;29:371-80.
56. Piskulic D, Addington J, Auther A et al. Using the global functioning social and role scales in a first-episode sample. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:219-23.
57. Cechnicki A, Cichocki L, Kalisz A et al. Duration of untreated psychosis (DUP) and the course of schizophrenia in a 20-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2014;219:420-5.
58. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. New York: Freeman, 1991.
59. 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.
60. Williams DR, Earl TR. Race and mental health – more questions than answers. *Int J Epidemiol* 2007;36:758-60.
61. Cicero DC, Martin EA, Becker TM et al. Correspondence between psychometric and clinical high risk for psychosis in an undergraduate population. *Psychol Assess* 2014;26:901-15.
62. Debbané M, Eliez S, Badoud D et al. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015;41(Suppl. 2):S396-407.
63. Daneault JG, Stip E, Refer OSG. Genealogy of instruments for prodrome evaluation of psychosis. *Front Psychiatry* 2013;4:25.
64. Kline E, Wilson C, Ereshefsky S et al. Psychosis risk screening in youth: a validation study of three self-report measures of attenuated psychosis symptoms. *Schizophr Res* 2012;141:72-7.
65. Kline E, Thompson E, Demro C et al. Longitudinal validation of psychosis risk screening tools. *Schizophr Res* 2015;165:116-22.
66. David AS. Why we need more debate on whether psychotic symptoms lie on a continuum with normality. *Psychol Med* 2010;40:1935-42.
67. Hanssen M, Bak M, Bijl R et al. The incidence and outcome of sub-clinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 2005;44(Pt. 2):181-91.

DOI:10.1002/wps.20386