

Что вызывает психоз? Общий обзор протективных факторов и факторов риска

Joaquim Radua¹⁻³, Valentina Ramella-Cravaro^{1,4}, John P.A. Ioannidis⁵⁻⁸, Abraham Reichenberg⁹⁻¹², Nacharin Phiphophatsanee¹, Taha Amir¹, Hyi Yenn Thoo¹, Dominic Oliver¹, Cathy Davies¹, Craig Morgan^{9,13}, Philip McGuire^{9,13}, Robin M. Murray^{9,13}, Paolo Fusar-Poli^{13,14}

¹ Early Psychosis: Interventions & Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;

² FIDMAG Germanes Hospitalaries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain;

³ Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;

⁴ Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health, University of Florence, Florence, Italy;

⁵ Department of Medicine, Stanford Prevention Research Center, Stanford, CA, USA;

⁶ Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA;

⁷ Meta-Research Innovation Center at Stanford, Stanford University, Stanford, CA, USA;

⁸ Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA, USA;

⁹ Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;

¹⁰ Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

¹¹ Department of Preventive Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

¹² Frieman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

¹³ National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Center, London, UK;

¹⁴ OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Перевод: Пикиреня Л.Ю. (Минск), Пикиреня В.И. (Минск)

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

Психоз – это гетерогенное психическое расстройство, для которого было сформулировано большое количество протективных факторов и факторов риска. Этот краткий обзор направлен на классификацию доказательной базы для установления связей между каждым фактором и психотическими расстройствами, поддерживая при этом наличие нескольких направлений. Для нахождения систематических обзоров и мета-анализов наблюдательных исследований, в которых были рассмотрены связи между социально-демографическими, родительскими, перинатальными, более поздними факторами или предшествующими событиями и психотическими расстройствами, была изучена база данных Web of Knowledge, где была найдена сравнительная информация по здоровым представителям контрольной группы, которая была опубликована с 1965 года по 31 января 2017 года. Поиск литературы и получение данных соответствовали рекомендациям PRISMA и MOOSE. Связь каждого фактора с диагнозами неорганических психотических расстройств по МКБ или DSM была разделена на убедительную, сильно вероятную, вероятную, неубедительную или незначимую в соответствии со стандартизованными критериями, основанными на следующих факторах: числе психотических случаев, случайных эффектах, самом высоком 95% доверительном интервале (CI), гетерогенностью исследований, 95% интервале прогнозирования, небольшом эффекте исследования и высокие значения погрешности. Для того чтобы оценить данные временного характера связи, мы также провели анализы чувствительности, ограниченный данными проспективных исследований. В обзоре были включены 55 метаанализов или систематических обзоров, которые соответствовали 683 самостоятельным исследованиям и 170 предполагаемым факторам риска или протективным факторам психотических расстройств. Убедительную доказательность показала только связь состояния ультравысокого риска развития психоза (отношение шансов, OR = 9,32; 95% CI: 4,91–17,72) и этнической принадлежности к чернокожим в Англии (OR = 4,87; 95% CI: 3,96–6,00). Шесть факторов оказались сильно вероятными (этнические меньшинства в области низкой этнической плотности, иммигранты второго поколения, проявления ангедонии, пограничный IQ, незначительные физические аномалии и способность к обонятельной идентификации), а девять были вероятными (урбанизация, этническое меньшинство в области высокой этнической плотности, первая волна иммиграции, североафриканские иммигранты в Европе, зимний/весенний сезон рождения в Северном полушарии, недостаток детского ухода, детские травмы, выявление IgG к *Toxoplasma gondii* и эпизоды конфликтов, связанных с несправедливостью). Когда рассматривались только проспективные исследования, данные были убедительными только для состояния ультравысокого риска и городских условий. Таким образом, в этом обзоре было выявлено несколько факторов, которые связаны с психотическими расстройствами с различной степенью силы доказательной базы. Эти факторы риска или протективные факторы являются отправной точкой для дальнейших этиопатологических исследований и для улучшения прогнозирования психоза.

Ключевые слова: шизофрения; психоз; риск; среда жизни; социально-демографические факторы; наследственные факторы; перинатальные факторы; предвестники; ультравысокий риск развития психоза; карибская чернокожая раса; урбанизация.

(World Psychiatry 2018;17:49–66)

Психотические расстройства, такие как шизофрения, относятся к числу ведущих причин инвалидности в мире¹. Среднее значение заболеваемости составляет 31,7 на 100 000 человеко-лет в Англии² и 1,1% у населения США за 12-месячный период наблюдения³. Несмотря на многолетние исследования, этиология этих расстройств остается неопределенной⁴.

Модель, получившая наибольшую эмпирическую поддержку, предполагает, что этиология психотических рас-

стройств, например, шизофрении, включает как прямые генетические и внешние факторы риска, так и их взаимодействие^{5,6}. В действительности, некоторые из факторов риска, которые связывали с психотическими расстройствами, такие как семейный анамнез психических расстройств, включают как генетический, так и средовой компоненты, и, следовательно, различие между генетическими и внешними факторами риска может быть сомнительным.

По вышеупомянутой причине в этом исследовании мы приняли прагматичный подход и использовали термин «не только генетические факторы» для определения социально-демографических, родственных, перинатальных, более поздних и предшествующих факторов⁷⁻⁹, которые могут повышать (факторы риска) или снижать (защитные, протективные факторы) вероятность развития психотических расстройств. Клиническая важность исследования этих факторов определяется тремя позициями. Во-первых, потенциально их можно использовать для прогнозирования психоза у населения, подверженного риску развития расстройства^{10,11}. Во-вторых, некоторые, хотя и не все, из этих факторов потенциально являются модифицируемыми посредством проведения профилактических мероприятий⁴. В-третьих, они могли бы стать информационным ресурсом для компаний, деятельность которых направлена на повышение уровня осведомленности населения о факторах риска развития психоза и пропаганду психического здоровья.

Опубликованы многочисленные исследования, изучающие связь между потенциальным риском или защитными факторами и психотическими расстройствами. Значимость литературных источников в этой области является оправданной, видимо, из-за социальной необходимости понять и разобраться в причинах данных расстройств. Однако на сегодняшний день нет убедительных доказательств по всем этим факторам в отношении как самой связи, так и ее направления (т. е. риска или защиты), поскольку опубликованные данные часто являются противоречивыми.

Кроме того, на часть этих результатов, как было установлено, повлияли некоторые систематические ошибки измерения^{12,13}. Это особенно актуально для данной области исследований, поскольку экспериментальная поддержка этиологии (в отношении случайного распределения вышеупомянутых факторов)¹³ определенно недостаточна и большинство доказательств основано только на обсервационных исследованиях. Кроме того, согласно ранее опубликованным данным, не было выявлено четких доказательств в иерархии этих факторов, что делает общую интерпретацию результатов особенно сложной. Фактически, до недавнего времени не было никаких строгих критериев оценки, с помощью которых можно было бы распределить надежность доказательств иерархически, контролируя при этом наличие противоречий/систематических ошибок измерения.

Эти проблемы возможно решить с помощью общих обзоров, которые оценивают уровень доказательной базы для каждого фактора риска или защитного фактора, предоставляемой посредством систематических обзоров и мета-анализов¹⁴, используя строгие критерии анализа стандартного списка возможных ошибок/отклонений. Эти критерии были проверены в различных областях медицины, таких как неврология, онкология, медицина питания, терапия внутренних болезней, психиатрия, педиатрия, дерматология и нейрохирургия¹⁵⁻³³. В данном исследовании мы применили подход общего обзора к опубликованным данным о факторах рисках или защитных факторах психотических расстройств.

Наш обзор расширяет знания в области этиологии психоза, предлагает первую современную классификацию, основанную на наличии прочной связи между предполагаемым фактором риска или защитным фактором и психотическими расстройствами, при этом принимая во внимание существование некоторых систематических ошибок. Использование критериев классификации уровня доказательной базы может помочь в преодолении некоторой двусмысленности, с которой сталкиваются врачи и исследователи, встретив противоречивые данные мета-анализов³⁴ по сложным вопросам, и когда пытаются с их помощью принимать решения. Кроме того, мы надеемся, что наш анализ будет способствовать дальнейшим клиническим исследованиям

этиологии психоза, улучшит прояснение прогнозирования риска среди населения, находящегося в группе риска, и информировать о будущих превентивных стратегиях/направлениях.

МЕТОДЫ

Протокол исследования был зарегистрирован на PROSPERO 2016: CRD42016054101.

Стратегия поиска и критерии отбора

Был проведен общий обзор (т. е. систематический сбор и оценка большого числа систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных по теме исследования)³⁵. Для выявления систематических обзоров или мета-анализов обсервационных исследований, опубликованных в период с 1965 года по 31 января 2017 года, где изучалась бы связь между рядом факторов и психотическими расстройствами, мы изучили базу данных Web of Knowledge (включая Web of Science и MEDLINE). В стратегии поиска использовались ключевые слова «систематический обзор» или «мета-анализ», а также «психоз» или «шизофрения». Затем мы вручную занялись поиском литературы, указанной в найденных статьях.

Сначала эти статьи были изучены с помощью прочтения заголовков и абстрактов. Затем полные тексты потенциально приемлемых статей были тщательно изучены двумя исследователями (PFP, VRC) без каких-либо языковых ограничений. Мы отобрали систематические обзоры или мета-анализы отдельных обсервационных исследований (случай-контроль, когортные, поперечные и экологические исследования), в которых рассматривалась связь между социально-демографическими, родственными, перинатальными, более поздними или предшествующими факторами и любым неорганическим психотическим расстройством, определенным любой редакцией МКБ или DSM, включая контрольную группу сравнения здоровых людей без психотической патологии, предоставляя достаточное количество данных для проведения анализов.

Если данные были неполными, то обращались к автору и просили отправить дополнительную информацию. Когда в двух представленных статьях наборы данных совпадали, то для основного анализа сохранялась только статья с самым большим таким набором. Однако если пересечение было минимальным, обе статьи использовались одинаково, считая совпадающие исследования только один раз³⁶⁻⁴³. Кроме того, мы также исключили статьи, в которых не сообщаются количественные данные, а также статьи с результатом, отличным от установленного вначале психотического расстройства, например относящихся к рецидиву, ремиссии или ответной реакции на лечение.

Статьи, в которых изучались чистые генетические маркеры психотических расстройств, были исключены, поскольку их широко изучали в других сферах^{44,45}. Статьи, в которых исследовалась связь между биомаркерами и психотическими расстройствами, не были включены, поскольку необходимо было бы применять другие методологические подходы и анализировать отдельно. Однако некоторые предполагаемые биомаркеры были определены как предвестники заболевания (например, пограничный IQ^{38,39}, незначительные физические аномалии⁴⁶, леворукость⁴⁷, дерматоглифические аномалии⁴⁸ и легкая симптоматика неврологического спектра⁴⁹) или перинатальные факторы (витамин D⁵⁰), и поэтому статьи, подходящие по данной тематике, были включены в исследование.

Те же критерии включения/исключения материала были проверены для каждого отдельного исследования, содержащегося в рассматриваемом мета-анализе или систематическом обзоре. Были соблюдены рекомендации по предпочти-

тельными отчетам для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA)⁵¹, а также рекомендации Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)⁵².

Извлечение данных

Извлечение данных осуществлялось независимым способом и как минимум двумя исследователями. Любые появляющиеся разногласия решались на консенсусных встречах, где присутствовали оба автора (VRC, PFP). Информация по факторам извлекалась так, как было описано в соответствующем мета-анализе или систематическом обзоре. Мы не комбинировали одинаковые/аналогичные факторы, если их рассматривали и анализировали отдельно с помощью мета-анализов/систематических обзоров⁵³. Подобным образом, мы не разделяли факторы на подгруппы, если их рассматривали как целое⁵⁴. Если по результатам мета-анализа или систематического обзора сообщались как объединенные данные, так и данные, поделенные на подгруппы, предпочтительными были объединенные результаты, поскольку выборка у них была больше.

Такой консервативный подход был принят для того, чтобы свести к минимуму вероятность попадания в обзор факторов риска или протективных факторов, которые не были определены соответствующими статьями и которые, возможно, являются слишком гетерогенными для точной интерпретации. Этот подход также минимизировал риск искусственного увеличения размера выборки и, следовательно, смещения иерархической классификации данных. Исключением стали анализы, которые не были основаны на данных индивидуального уровня, для которых мы специально создали новые факторы риска^{55,56}, это подробно описано в разделе статистического анализа.

В целях описания факторы риска/защиты психотических расстройств были сгруппированы, как было предложено ранее: социально-демографические и родственные факторы, перинатальные факторы, более поздние факторы (т. е. факторы, влияющие на постперинатальный период) и antecedенты/предвестники заболевания⁷⁻⁹. В соответствии с предыдущими определениями^{7,8} предвестники заболевания были концептуализированы как преморбидные отклонения в функционировании и этапах развития, которые могут указывать на раннее проявление расстройства или активных механизмов модификации риска и процессов, связанных с началом психоза. Факторы риска, напротив, указывают на пассивное воздействие окружающей среды на развитие психоза. Можно считать, что это различие является условным, поскольку точное время начала и механизмы, связанные с этиологией психотических расстройств, еще предстоит выяснить, но этот вопрос не рассматривается в рамках этого обзора.

Фиксировалось несколько переменных: тип изучаемого фактора, первый автор статьи, год публикации, тип психотического диагноза и тип связи между фактором и психотическими расстройствами (предпочтительно без поправок), с соответствующим 95% доверительным интервалом (CI), и размером выборки (при наличии). Если в исследованиях принимало участие несколько типов контрольных групп, использовались данные здоровых представителей контрольной группы. Если данные были представлены только в графической форме, они были проанализированы и извлечены с использованием WebPlotDigitizer⁵⁷. Методологические качества включенных исследований были проанализированы с помощью утвержденного инструмента AMSTAR (A Measurement Tool to Assessment Systematic Reviews)⁵⁸⁻⁶⁰.

Статистический анализ

Этот обзор состоит из ряда мета-анализов отобранных статей, проведенных отдельно с использованием ряда

скриптов (наборов инструкций) в R⁶¹. Измерения величины эффекта связи каждого фактора и психотическими расстройствами были следующими: коэффициент заболеваемости (IRR), отношение шансов (OR), отношение рисков (RR) и стандартизованная разница средних значений (Hedges) для лонгитудных измерений. В первую очередь использовались измерение величины эффекта и ее CI.

Поскольку авторы обычно округляют значения, первым шагом было прекратить это делать, измерив более точную величину и CI, в которых значения (логарифм) нижней и верхней границ были бы симметричны (логарифм) самой величине. Далее разница рассчитывалась по стандартной формуле для CI. Если в двух или более исследованиях содержалась не представленная выборка, размер этой выборки между исследованиями делился поровну. Применение этого подхода сводило к минимуму зависимость, вызванную совместным использованием не представленной выборки, в то же время позволяло оценить неоднородность в представленных наборах данных⁶².

Для некоторых факторов требовались специальные корректировки, такие как: а) преобразование значений, отличных от OR, в OR, в факторах, где величина эффекта фиксировалась, используя различные виды значений (для получения общего конечного значения), и б) сочетание величины эффекта, например левой и правой ноздри в исследованиях обоняния⁶³, принимая во внимание корреляции от слабой к умеренной ($r=0,3$)⁶⁴. В итоге мы использовали функции *metainc* (IRR), *metabin* (RR и OR) или *metacount* (Hedges'g) в «meta» блоке R⁶⁵, чтобы вычислить метааналитическую величину эффекта и ее значение/показатель *p*, CI и неоднородность/гетерогенность (суммированы с статистикой I^2 и значением *p*, связанным со значением *Q*). Полученные статистические данные также использовались для расчета интервала прогнозирования⁶⁶.

Были также приняты некоторые конкретные корректировки по возрасту и полу, где значения IRR измерялись для шизофрении и аффективного психоза отдельно и стратифицировались по возрастным и гендерным диапазонам в 5 или 10 лет^{2,67}. Мы комбинировали результаты по шизофрении и аффективным психозам, затем проводили мета-анализ для IRR каждого возрастного диапазона в 10 лет (по сравнению с другими возрастными) и IRR мужчин (по сравнению с женщинами как в глобальном масштабе, так и в пределах каждого возрастного диапазона в 10 лет). Поскольку возраст и пол были рассмотрены в качестве основных факторов и были исключены из предыдущих обзоров по психозам^{8,9}, а также общих обзоров других нейрорепсихиатрических состояний^{4,23,25,27}, результаты этих анализов считались пробными.

Альтернативный анализ также проводился для местности⁵⁵ и валового национального дохода на душу населения (ВВП)⁵⁶, когда показатели распространенности заболевания были представлены в различных местах. К примеру, частота заболеваемости в каждом месте была (логистически) регрессированная OR широтой или ВВП, имея OR на 10° выше широты или 10 000 долларов США в ВВП. Эти результаты также считались пробными, поскольку они больше основаны на экологическом анализе, а не на данных отдельно взятого индивида и были традиционно исключены из предыдущих общих обзоров, рассматривающих факторы риска^{23,25,27}.

Дополнительные анализы включали: а) тест Эггера для оценки эффектов небольшого исследования, которые приводят к возможным систематическим ошибкам в отчете или публикации⁶⁸; б) тест для преувеличенного значения ошибки⁶⁹, как описано далее, и в) эквивалент OR. Проверка преувеличенного значения состояла из биномиального теста для сравнения наблюдаемого и ожидаемого числа исследований, дающих статистически значимые результа-

ты. Это ожидаемое число было высчитано как сумма статистической мощности исследований, которая была оценена с использованием стандартных t-тестовых формул для Hedges 'g и случайных симуляций/моделей для OR, RR и IRR. В частности, статистическая мощность исследования А оценивалась как частота случаев, когда симулированное исследование с использованием биномиальных или пуассоновских случайных моделей считалось «статистически значимым»; моделируемые исследования имели одинаковое среднее значение и число человеко-случаев или размеры выборки в качестве исследования А (с использованием полных размеров выборки в случае распределения/деления выборки) и такого же размера эффект, как и самое крупное исследование в мета-анализе.

Воздействие небольших исследований и избыточное/преувеличенное смещение значения утверждалось при односторонних значениях $p < 0,05$, как и в предыдущих исследованиях²⁷. Для того чтобы легче сравнивать мета-анализы, используя разные критерии исхода, для вышеуказанных показателей были предусмотрены эквиваленты OR. Учитывая низкую частоту заболевания психотическими расстройствами, показатель RR считали эквивалентным OR, после проверки того, что расхождение между значениями OR и RR для одинаковых данных была незначительной. Предполагалось, что IRR эквивалентен RR, и показатель Hedges 'g был преобразован в OR с использованием стандартной формулы⁷⁰.

Показатели IRR, OR и RR со значениями >1 или показатель Hedges 'g >0 указывали на то, что данный фактор был связан с повышенной вероятностью развития психотических расстройств. Значения IRR, OR и RR <1 и значение Hedges 'g <0 указывали на то, что этот фактор был связан с пониженной вероятностью развития психотических расстройств, т. е. был протективным/защитным.

Уровни доказательной базы относительно связей между предполагаемым риском или защитными факторами и психотическими расстройствами были классифицированы в соответствии с предыдущими обзорами^{23,25,27}: убедительные (класс I), где число случаев >1000 , $p < 10^{-6}$, $I^2 < 50\%$, 95% интервал прогнозирования, исключая нулевые эффекты, малоэффективные исследования и отсутствие преувеличенного смещения/ошибки значения; крайне вероятный

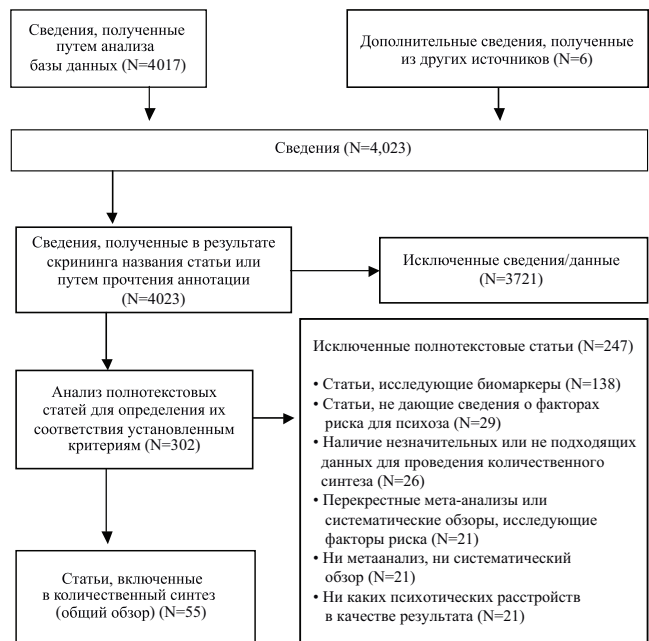


Рис. 1. Блок-схема PRISMA

(класс II), когда число случаев >1000 , $p < 10^{-2}$, крупные исследования со статистически значимым эффектом и критерии I класса отсутствовали; вероятные (класс III), когда число случаев >1000 , $p < 10^{-3}$ и критерии I-II класса отсутствовали; слабые (класс IV), когда $p < 0,05$ и критерии I-III класса отсутствовали; незначительные при $p > 0,05$.

Наконец, в контексте только протективных исследований, был проведен анализ чувствительности факторов, классифицированных как класс I-III (как определено в каждом мета-анализе/систематическом обзоре или, когда класс не был обозначен, как определено каждым исследованием индивидуального плана). Проспективные исследования позволяют рассматривать временный характер связи, тем самым имея дело с проблемой обратной причинно-следственной связи, которая может повлиять, например, на исследования случай-контроль^{23,25,27}.

Таблица 1. Характеристики мета-анализов и систематических обзоров, изучающих связь между психотическими расстройствами и социо-демографическими и родительскими факторами

Исследование	Рассматриваемые факторы	k	Диагноз	Индекс AMSTAR
Bosqui et al. ⁷¹	Этническое меньшинство в зоне высокой этнической плотности; этническое меньшинство в зоне низкой этнической плотности	5, 5	FEP, SZ, NAP, AP	9/11
Bourque et al. ⁵³	Первое поколение иммигрантов; иммигранты второго поколения	12, 9	SZ, NAP, AP	10/11
Torrey et al. ⁷²	Отцовский возраст >35 лет; отцовский возраст >45 лет; отцовский возраст >55 лет	8, 7, 4	SZ, NAP, AP	3/11
Kinney et al. ⁵⁵	Группа с ограниченными возможностями; широта	2, 29	SZ	2/11
Kirkbride et al. ²	Возраст/пол; африканская этническая принадлежность; азиатская этническая принадлежность; смешанная этническая принадлежность; другая этническая принадлежность к белой расе (рассматривались только в Англии)	9, 4, 4, 2, 3	FEP, SZ, NAP, AP	11/11
Kwok ⁷³	Низкий родительский социально-экономический статус	9	FEP, SZ, NAP	6/11
O'Donoghue et al. ⁷⁴	Социальная депривация на соседском уровне	3	FEP	8/11
Rasic et al. ⁷⁵	Тяжелое психическое заболевание родителей	9	FEP, SZ, NAP, AP	6/11
Saha et al. ⁵⁶	Валовой национальный доход на душу населения	88	SZ	9/11
Tortelli et al. ⁷⁶	Этническая принадлежность к афро-карибской чернокожей расе в Англии	7	FEP, SZ, NAP, AP	10/11
van der Ven et al. ⁷⁷	Североафриканские иммигранты в Европе	5	NAP	9/11
Vassos et al. ⁷⁸	Урбаничность	8	SZ, NAP	6/11

Примечание. k – количество исследований по каждому фактору, FEP – первый эпизод психоза, SZ – шизофрения, NAP – неаффективный психоз, отличный от шизофрении, AP – аффективный психоз, AMSTAR – инструмент оценки систематических обзоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

База данных

В целом было исследовано 4023 записи, 302 были подвергнуты скринингу, и только 55 статей соответствовали установленным критериям^{2,36-43,46-50,53-56,63,71-106} (рис. 1). Подходящие статьи были опубликованы в период с 1995 года (когда мета-анализы в этой области впервые стали доступны)¹⁰⁷ по 2017 год. Во всех исследованиях принимали участие здоровые представители контрольной группы, кроме одной, где исследовалось состояние ультравысокого риска⁹⁸. В этом последнем исследовании в качестве контрольных лиц рассматривались индивиды, которые нуждаются в помощи, которые подвергаются оценке сверхвысокого риска, но не соответствуют релевантным критериям. Состояние психического здоровья этой контрольной группы не было четко определено.

В целом, в 55 соответствующих мета-анализах или систематических обзорах, включая 683 отдельных исследования, сообщалось о 170 предполагаемых факторах риска / защитных факторах психотических расстройств (табл. 1–4). Для таких факторов, как родительский социально-экономический статус⁷³, социальная депривация по соседству⁷⁴, прегестационное и гестационное материнское ожирение⁸², неонатальный уровень витамина D⁵⁰, загрязняющих веществ (бензол, окись углерода, диоксид азота, оксиды азота, тетрахлорэтилен, выхлопные газы)⁸⁴ и состояние ультравысокого риска⁹⁸, в итоге исследований не удалось прийти к количественному синтезу отдельных/индивидуальных результатов, но получилось представить адекватные данные для проведения мета-анализа.

Краткий обзор результатов по связям

Для 48 факторов (28,2%) число изучаемых случаев превышало 1000. По модели случайных эффектов 103 из 170 проанализированных факторов (60,6%) показали достижение статистически значимого результата ($p < 0,05$), но только 39 (22,9%) показал результат, где $p < 10^{-6}$. Результаты по 53 факторам (31,2%) показали высокую гетерогенность ($I^2 > 50\%$), тогда как для 28 (16,5%) 95% интервал прогнозирования не показал нулевого значения. Кроме того, были отмечены доказательства слабого эффекта от малого исследования и превышение/смещение значения для 16 (9,4%) и 17 (10,0%) факторов соответственно.

Классификация уровня доказательности связей между социально-демографическими и родительскими/родственными, перинатальными, последующими или предвещающими факторами и психотическими расстройствами

Среди 170 факторов наиболее убедительная связь была установлена между социально-демографическим фактором (этническая принадлежность к чернокожей расе Карибского бассейна в Англии: OR = 4,87; 95% CI: 3,96–6,00) и предвестником заболевания (состояние сверхвысокого риска: OR = 9,32; 95% CI: 4,91–17,72) (класс I: >1000 случаев, $p < 10^{-6}$, отсутствие доказательной базы эффекта от небольшого исследования или смещения избыточного значения, 95% интервала прогнозирования, отсутствие нулевого значения и большой гетерогенности).

По шести факторам имелись крайне вероятные доказательства связи (класс II: >1000 случаев, $p < 10^{-6}$, наибольшее исследование со статистически значимым эффектом, и критерии класса I не были достигнуты). Были взяты два

Исследование	Рассматриваемые факторы	k	Диагноз	Индекс Amstar
Cai et al. ⁴⁰	Гестационный грипп	6	SZ, NAP, AP	10/11
Cannon et al. ³⁷	Анемия при беременности; предродовое кровотечение; асфиксии; содержание ребенка в больнице; масса тела при рождении <2000 г; масса тела при рождении <2500 г; масса тела при рождении <2500 г + недonoшенность; роды при тазовом предлежании; кесарево сечение; цефалоподобная диспропорция/клинически узкий таз; врожденные пороки развития; диабет во время беременности; экстренное кесарево сечение; щипцы/вакуумэкстракция; гестационный возраст <37 нед; гестационный возраст >42 нед; искусственное вызывание родов; низкий показатель Апгар; не-затылочное предлежание плода; отслойка плаценты; преэклампсия; несовместимость резус-фактора; малый рост при рождении; малый гестационный возраст; небольшая окружность головы; курение во время беременности; угроза преждевременных родов; мочевиная инфекция во время беременности; атония матки	2, 4, 3, 2, 2, 4, 3, 3, 5, 2, 3, 2, 3, 6, 4, 3, 2, 2, 5, 2, 5, 2, 3, 5, 2, 1, 2, 2, 3	SZ	6/11
Christesen et al. ⁵⁰	Неонатальный уровень витамина D (<19,7 против 40,5–50,9 нмоль/л); неонатальный уровень витамина D (19,7–30,9 против 40,5–50,9 нмоль/л); неонатальный уровень витамина D (30,9–40,4 против 40,5–50,9 нмоль/л); неонатальный уровень витамина D (>50,9 против 40,5–50,9 нмоль/л)	1, 1, 1, 1	SZ	6/11
Davies et al. ⁷⁹	Зимне-весенний сезон рождения в Северном полушарии	7	SZ	6/11
Geddes & Lawrie ⁸¹	Акушерские осложнения	10	SZ	6/11
Geddes et al. ³⁶	Предродовое кровотечение; масса тела при рождении <2500 г; кесарево сечение; врожденные пороки развития; осложнения, связанные с хордой/пуповиной; роды с использованием щипцов; гестационный возраст <37 нед; использование инкубатора или необходимость реанимационных процедур; роды в течение >24 ч; не-затылочное предлежание плода; преэклампсия; несовместимость резус-факторов; краснуха или сифилис; рождение двойни	9, 9, 9, 7, 9, 9, 3, 8, 4, 9, 9, 7, 9, 9	SZ	4/11
McGrath & Welham ⁸⁰	Рождение зимой / весной в Южном полушарии.	7	SZ	9/11
Selten et al. ¹⁰⁶	Материнский стресс во время беременности	4	SZ	5/11
Selten & Termoshuizen ⁴¹	Гестационный грипп	7	SZ, AP	7/11
Van Lieshout et al. ⁸²	Прегестационное и гестационное ожирение матери	4	SZ, NAP	10/11

Примечание. k – количество исследований по каждому фактору, FEP – первый эпизод психоза, SZ – шизофрения, NAP – неаффективный психоз, отличный от шизофрении, AP – аффективный психоз, AMSTAR – инструмент оценки систематических обзоров.

Таблица 3. Характеристики мета-анализов и систематических обзоров, изучающих связь между психотическими расстройствами и последующими факторами

Исследование	Рассматриваемые факторы	k	Диагноз	Индекс AMSTAR
Ариас et al. ⁸³	ВК вирус; вирус болезни Борна; <i>Chlamydia psittaci</i> ; <i>Chlamydia trachomatis</i> ; цитомегаловирус; вирус Эпштейна-Барр; эндогенный ретровирус человека; эндогенный ретровирус человека типа k115; эндогенный ретровирус человека типа W; вирус герпеса человека 2; грипп; вирус JC; <i>Toxocara spp.</i> ; вирус ветряной оспы	1, 8, 2, 2, 8, 3, 4, 1, 4, 5, 2, 1, 1, 4	SZ	8/11
Attademo et al. ⁸⁴	Бензол; монооксид углерода; диоксид азота; оксиды азота; тетрахлорэтилена; выхлопные газы	1, 1, 1, 1, 1, 1	SZ	2/11
Beards et al. ⁸⁵	События во взрослой жизни	6	FEP, SZ, NAP, AP	8/11
Clancy et al. ⁸⁶	Эпилепсия	1	SZ	6/11
Cunningham et al. ⁸⁷	Буллинг	1	SZ, NAP	7/11
De Sousa et al. ⁸⁸	Нежелание контактировать с родителями	4	SZ	6/11
Gurillo et al. ⁸⁹	Потребление табака	5	FEP, SZ, NAP, AP	11/11
Гутьеррес-Фернандес et al. ⁹⁰	<i>Chlamydia pneumoniae</i> ; вирус герпеса человека 1; вирус герпеса человека 6	3, 11, 3	SZ, NAP	8/11
Khandaker et al. ⁹¹	Инфекция ЦНС в период детства/приобретенная в детстве	2	SZ, NAP	10/11
Linszen et al. ⁹²	Нарушение слуха	5	SZ	8/11
Marconi et al. ⁹³	Злоупотребление каннабисом	2	FEP, SZ, NAP	7/11
Molloy et al. ⁹⁴	Черепно-мозговая травма	8	SZ	7/11
Sutterland et al. ⁹⁵	<i>Toxoplasma gondii</i> IgG; <i>Toxoplasma gondii</i> IgM	40, 15	FEP, SZ	9/11
Varese et al. ⁹⁴	Детская травма	20	FEP, SZ, NAP, AP	10/11

Примечание. k – количество исследований по каждому фактору, FEP – первый эпизод психоза, SZ – шизофрения, NAP – неаффективный психоз, отличный от шизофрении, AP – аффективный психоз, AMSTAR – инструмент оценки систематических обзоров, Ig – иммуноглобулин.

социально-демографических и родительских/родственных фактора (этническое меньшинство на территории низкой этнической плотности: OR = 3,71, а также иммигранты второго поколения: OR = 1,68); ни один из перинатальных и последующих факторов не рассматривались; и четыре предвещающих фактора (незначительные физические аномалии: OR = 5,30, ангиография: OR = 4,41, способность к обонятельной идентификации/распознаванию: OR = 0,19 и уровень преморбидного IQ: OR = 0,47).

Имелись также вероятные доказательства связи (класс III) еще девяти факторов: четыре социально-демографических и родительских фактора (североафриканские иммигранты в Европе: OR = 2,22, урбанизация: OR = 2,19, этническое меньшинство на территории высокой этнической плотности: OR = 2,11 и иммигранты первого поколения: OR = 2,10); один перинатальный фактор (зимний/весенний сезон рождения в Северном полушарии: OR = 1,04); два последующих фактора (детская травма: OR = 2,87 и наличие *Toxoplasma gondii* IgG: OR = 1,82); и два предвещающих фактора (детская социальная отчужденность: OR = 2,91 и леворукость: OR = 1,58). Слабая связь с психотическими расстройствами (класс IV), либо ее отсутствие были выявлены для всех других факторов (табл. 5–8).

Исследовательские данные

Результаты исследовательского анализа связи между возрастными и гендерными группами/слоями (всего 23 группы) показали, что основное воздействие приходится на лиц мужского пола (мужчины и женщины: IRR = 1,34; 95% CI: 1,05–1,71, класс IV). Был также выявлено основное воздействие на лиц 15–35-летнего возраста (25–34-летних vs др.: IRR = 1,45; 95% CI: 1,29–1,63, класс II, 20–29-летние vs др.: IRR = 2,43; 95% CI: 1,58–3,74, класс IV, 15–24-летние vs др.: IRR = 1,46; 95% CI: 1,14–1,87, класс IV). Возрастной период старше 35 лет оказался защитным

фактором (60–69-летние vs др.: IRR = 0,26; 95% CI: 0,14–0,51, класс IV, 55–64-летние vs др.: IRR = 0,30; 95% CI: 0,17–0,51, класс IV, 50–59-летние vs др.: IRR = 0,50; 95% CI: 0,27–0,93, класс IV, 40–49-летние vs др.: IRR = 0,54; 95% CI: 0,35–0,83, класс IV, 35–44-летние vs др.: IRR = 0,80; 95% CI: 0,70–0,93, класс IV).

Также была выявлена слабая (класс IV) связь между психотическими расстройствами и лицами мужского пола в возрасте 15–40 лет (мужчины vs женщины в возрасте 20–29 лет: IRR = 2,19, 95% CI: 1,69–2,84, мужчины vs женщины в возрасте 15–24 лет: IRR = 1,98; 95% CI: 1,62–2,41, мужчины vs женщины в возрасте 30–39 лет: IRR = 1,72; 95% CI: 1,22–2,41, мужчины vs женщины в возрасте 25–34 лет: IRR = 1,60; 95% CI: 1,26–2,03). Остальные десять групп не связывали с психотическими расстройствами.

С помощью дополнительных исследовательских анализов относительно широты/распространенности (на 10°)⁵⁵ и ВВП на душу населения (на 10 000 долларов США)⁵⁶ удалось обнаружить значительную связь с ORs в 1,22 и 0,80 соответственно. Несмотря на то что эти факторы включают >1000 пациентов и показатель их $p < 0,001$, использование данной классификации доказательности оказалось невозможным.

Классификация уровня доказательности связи между социально-демографическими и родительскими/родственными, перинатальными, более поздними факторами или антецедентами и психотическими расстройствами после анализа чувствительности/сенситивного анализа

Проведение сенситивного анализа для четырех факторов, классифицированных в общем анализе как класс I–III (зимняя/весенняя пора года рождения в Северном полушарии, способность к обонятельной идентификации/распознаванию, выраженная ангедония и незначительные физические

Таблица 4. Характеристики мета-анализов и систематических обзоров, изучающих связь между психотическими расстройствами и предвестниками заболеваний				
Исследование	Рассматриваемые факторы	k	Диагноз	Индекс AMSTAR
Dickson et al. ⁹⁶	Моторные функции, предвещающие начало психоза; слабое академическое функционирование, предшествующее началу психоза; слабое математическое функционирование перед началом психоза	4, 4, 3	FEP, SZ, NAP	7/11
Filatova et al. ⁹⁷	Запаздывание в таких действиях, как взятие предмета, поднимание головы, способности сидеть, стоять, гулять самостоятельно	3, 3, 4, 4, 5	SZ, NAP	9/11
Fusar-Poli et al. ⁹⁸	Состояние ультравысокого риска развития психоза	9	FEP	9/11
Golembo-Smith et al. ⁴⁸	Угол ATD; асимметрия паттерна отпечатков пальцев; колеблющаяся асимметрия гребневого счета А-В; колеблющаяся асимметрия гребневого счета; общее число гребневых линий А-В; общее число гребневых линий на пальцах	5, 4, 3, 3, 13, 13	SZ	6/11
Hirnstein & Hugdahl ⁴⁷	Не-праворукость	41	SZ, NAP	5/11
Khandaker et al. ³⁹	Преморбидный уровень IQ	5	SZ, NAP	8/11
Kaymaz et al. ⁹⁹	Психотически-подобный опыт	4	FEP, SZ, NAP, AP	10/11
Koning et al. ¹⁰⁰	Дискинезия у пациентов с шизофренией, не получавших антипсихотическое лечение; паркинсонизм у пациентов с шизофренией, не получавших антипсихотическое лечение	5, 3	FEP, SZ	5/11
Matheson et al. ⁴³	Детское социальное отчуждение	5	SZ, NAP	8/11
Moberg et al. ⁶³	Склонность к нахождению по обонянию; способность идентификации по обонянию; способность к сенсорному различению по обонянию; способность к обонятельной памяти; склонность к обонятельной гедонике (приятные запахи); склонность к обонятельной гедонике (неприятные запахи); склонность к обонятельной гедонике (неопределенные запахи)	18, 51, 8, 2, 9, 8, 7	SZ, NAP	9/11
Neelam et al. ⁴⁹	Слабая неврологическая симптоматика	7	SZ, NAP	8/11
Ohi et al. ¹⁰¹	Склонность к сотрудничеству; избегание вреда; поиск новизны; упорство; зависимость от получения вознаграждения; самонаправленность; самотрансцендентность	7, 7, 7, 7, 7, 7, 7	SZ	4/11
Ohi et al. ¹⁰²	Законопослушность; добросовестность; экстраверсия; невротизм; открытость	6, 7, 8, 8, 7	SZ	6/11
Potvin & Marchand ¹⁰³	Гипалгезия	9	SZ	5/11
Tarbox & Pogue-Geile ⁴²	Детское антисоциальное и вызывающее поведение; детское социальное отчуждение и интернализация поведения/уход в себя	2, 6	SZ, NAP	3/11
Ward et al. ¹⁰⁴	Экстракраниальный размер	7	SZ, NAP	3/11
Woodberry et al. ³⁸	Преморбидный уровень IQ	11	SZ	7/11
Xu et al. ⁴⁶	Незначительные физические нарушения	14	SZ	4/11
Yan et al. ¹⁰⁵	Характерная ангедония/отсутствие интереса к радостям жизни	44	SZ, NAP	6/11

Примечание. k – количество исследований по каждому фактору, FEP – первый эпизод психоза, SZ – шизофрения, NAP – неаффективный психоз, отличный от шизофрении, AP – аффективный психоз, AMSTAR – инструмент для оценки систематических обзоров, угол ATD – дерматоглифический признак, который сравнивает длину руки с шириной.

Таблица 5. Уровень доказательной базы связи между социально-демографическими, родительскими факторами и психотическими расстройствами										
Фактор	k	Случайные эффекты, показатель k, ES (95% CI)	Характеристики для классификации уровня доказательной базы							
			N	показатель p случайных эффектов	I² (p)	PI (95% CI)	SSE / ESB	LS	eOR	CE
Этническая принадлежность к афро-карибской чернокожей расе в Англии ⁷⁶	9	IRR, 4,87 (3,96–6,00)	3446	2,8 × 10 ⁻⁵⁰	38% (0,12)	2,95–8,03	Нет/Нет	Да	4,87	I
Этническое меньшинство на территории с низкой этнической плотностью ⁷¹	5	IRR, 3,71 (2,47–5,58)	1328	3,1 × 10 ⁻¹⁰	70% (0,09)	0,95–14,43	Да/Нет	Да	3,71	II
Второе поколение иммигрантов ⁵³	26	IRR, 1,68 (1,42–1,92)	28 753	7,6 × 10 ⁻¹⁰	77% (<0,001)	0,92–3,06	Нет/Нет	Да	1,68	II
Северо-африканские иммигранты в Европе ⁷⁷	12	IRR, 2,22 (1,58–3,12)	2577	4,2 × 10 ⁻⁶	65% (0,001)	0,77–6,41	Нет/NA	Да	2,22	III
Урбаничность ⁷⁸	8	OR, 2,19 (1,55–3,09)	45 791	8,9 × 10 ⁻⁵	99% (<0,001)	0,62–7,77	Нет/Нет	Да	2,19	III
Этническое меньшинство на территории с высокой этнической плотностью ⁷¹	5	IRR, 2,11 (1,39–3,20)	1328	4,3 × 10 ⁻⁴	58% (0,04)	0,57–7,81	Нет/Нет	Да	2,11	III
Иммигранты первого поколения ⁵³	42	IRR, 2,10 (1,72–2,56)	25 063	1,9 × 10 ⁻¹³	89% (<0,001)	0,75–5,89	Нет/Да	Нет	2,10	III

Таблица 5 (продолжение). Уровень доказательной базы связи между социально-демографическими, родительскими факторами и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты, показатель k, ES (95% CI)	Характеристики для классификации уровня доказательной базы							
			N	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB	LS	eOR	CE
Тяжелое психическое заболевание у родителей ⁷⁵	9	RR, 5,94 (2,99–11,79)	90	3,5 × 10 ⁻⁷	0% (0,85)	2,60–13,59	Нет/Нет	Да	5,94	IV
Этническая принадлежность к чернокожей африканской расе в Англии ²	4	IRR, 4,72 (3,30–6,77)	452	2,3 × 10 ⁻¹⁷	49% (0,12)	1,25–17,82	Нет/NA	Да	4,72	IV
Этническая принадлежность к азиатской расе в Англии ²	6	IRR, 2,83 (1,59–5,05)	613	4,2 × 10 ⁻⁴	55% (0,05)	0,53–15,00	Нет/Да	Нет	2,83	IV
Этническая принадлежность к другой белой расе в Англии ²	3	IRR, 2,62 (1,35–5,10)	274	0,004	87% (<0,001)	0,93–21,88	Нет/NA	Да	2,62	IV
Родительский возраст >45 лет ⁷²	4	OR, 2,36 (1,35–4,11)	392	0,003	0% (0,66)	0,69–8,01	Нет/Да	Нет	2,36	IV
Неблагополучные vs. обеспеченные группы населения ⁵⁵	3	RR, 2,27 (1,21–4,27)	532	0,010	69% (0,04)	0–2016,72	Нет/Нет	Да	2,27	IV
Смешанная этническая ситуация в Англии ²	3	IRR, 2,19 (1,08–4,44)	330	0,030	0% (0,41)	0,02–14,53	Нет/NA	Нет	2,19	IV
Низкий социально-экономический статус родителей ⁷³	9	OR, 1,30 (1,02–1,65)	15922	0,032	94% (<0,001)	0,58–2,90	Нет/Нет	Да	1,30	IV
Возраст родителей >35 лет ⁷²	9	OR, 1,22 (1,06–1,41)	2181	0,007	30% (0,18)	0,89–1,67	Нет/Да	Нет	1,22	IV
Социальная соседская депривация ⁷⁴	3	OR, 1,64 (0,83–3,23)	5560	0,156	88% (<0,001)	0–5961,52	Нет/Нет	Нет	1,64	ns
Возраст родителей >55 лет ⁷²	7	OR, 1,21 (0,82–1,78)	57	0,341	47% (0,07)	0,45–3,22	Нет/Нет	Нет	1,21	ns

Примечание. k – количество выборок для каждого фактора, ES – величина эффекта, N – количество случаев, PI – интервал прогнозирования, CI – доверительный интервал, SSE – эффект малого исследования, ESB – смещение избыточного значения, LS – самое крупное исследование со значительным эффектом, eOR – эквивалентное отношение шансов, CE – класс доказательной базы, IRR – коэффициент заболеваемости, OR – отношение шансов, RR – относительный риск, NA – не оцениваемый/не подлежащий оценке, ns – незначительный.

Таблица 6. Уровень доказательной базы связи между перинатальными факторами и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты, показатель k, ES (95% CI)	Особенности, используемые для классификации уровня доказательств						eOR	CE
			N	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB	LS		
Время года рождения зима/весна в Северном полушарии ⁷⁹	27	OR, 1,04 (1,02–1,06)	115 010	2,1 × 10 ⁻⁶	0% (0,99)	1,02–1,06	Нет/Нет	Да	1,04	III
Диабет во время беременности ³⁷	2	OR, 10,12 (1,84–55,72)	243	0,008	0% (0,69)	NA	NA/NA	Нет	10,12	IV
Экстренное кесарево сечение ³⁷	3	OR, 3,36 (1,48–7,63)	825	0,004	0% (0,92)	0,02–685,69	Нет/Нет	Нет	3,36	IV
Масса тела при рождении <2000 г ³⁷	2	OR, 2,46 (1,11–5,46)	507	0,027	0% (0,85)		NA/NA	Да	2,46	IV
Врожденные пороки развития ^{36,37}	10	OR, 2,31 (1,29–4,13)	1080	0,005	0% (0,99)	1,16–4,57	Нет/Да	Да	2,31	IV
Помещение в инкубатор или проведение реанимационных процедур ³⁶	8	OR, 2,12 (1,29–3,47)	438	0,003	0% (0,85)	1,14–3,92	Нет/Нет	Нет	2,12	IV
Неонатальный уровень витамина D (<19,7 vs. 40,5–50,9 нмоль/л) ⁵⁰	1	RR, 2,11 (1,28–3,49)	424	0,004	NA (1,00)	NA	NA/NA	Да	2,11	IV
Неонатальный уровень витамина D (30,9–40,4 vs. 40,5–50,9 нмоль/л) ⁵⁰	1	RR, 2,10 (1,30–3,40)	424	0,003	NA (1,00)	NA	NA/NA	Да	2,10	IV
Угроза досрочных родов ³⁷	2	OR, 2,05 (1,02–4,10)	314	0,043	0% (0,56)	NA	NA/NA	Да	2,05	IV

Таблица 6 (продолжение). Уровень доказательной базы связи между перинатальными факторами и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты показатель k, ES (95% CI)	Особенности, используемые для классификации уровня доказательств						eOR	CE
			N	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB	LS		
Неонатальный уровень витамина D (19,7–30,9 vs. 40,5–50,9 нмоль/л) ⁵⁰	1	RR, 2,02 (1,27–3,19)	424	0,003	NA (1,00)	NA	NA/NA	Да	2,02	IV
Прегестационное и гестационное ожирение матери ⁸²	4	OR, 1,99 (1,26–3,14)	305	0,003	27% (0,24)	0,47–8,50	Нет/Нет	Нет	1,99	IV
Атония матки ³⁷	3	OR, 1,93 (1,35–2,76)	836	3,3 × 10 ⁻⁴	0% (0,37)	0,19–19,78	Нет/Нет	Да	1,93	IV
Акушерские осложнения ⁸¹	10	OR, 1,84 (1,25–2,70)	373	0,002	25% (0,21)	0,80–4,22	Да/Да	Нет	1,84	IV
Неонатальный уровень витамина D (>50,9 vs. 40,5–50,9 нмоль/л) ⁵⁰	1	RR, 1,71 (1,04–2,80)	424	0,033	NA (1,00)	NA	NA/NA	Да	1,71	IV
Предродовое кровотечение ^{36,37}	14	OR, 1,63 (1,12–2,38)	1489	0,011	6% (0,38)	0,92–2,89	Нет/Нет	Нет	1,63	IV
Масса тела при рождении <2500 г ^{36,37}	13	OR, 1,57 (1,20–2,07)	1815	0,001	0% (0,45)	1,16–2,14	Нет/Да	Да	1,57	IV
Маленькая окружность головы ³⁷	2	OR, 1,41 (1,00–1,97)	762	0,048	0% (0,58)	NA	NA/NA	Нет	1,41	IV
Отслойка плаценты ³⁷	2	OR, 4,54 (0,32–64,63)	314	0,264	72% (0,05)	NA	NA/NA	Нет	4,54	ns
Несовместимость резус-фактора ^{36,37}	9	OR, 1,96 (0,88–4,33)	1097	0,098	0% (0,98)	0,75–5,11	Нет/NA	Нет	1,96	ns
Асфиксия ³⁷	3	OR, 1,95 (0,77–4,97)	1122	0,160	76% (0,01)	0–108727	Нет/Нет	Да	1,95	ns
Родоразрешение с использованием щипцов ³⁶	9	OR, 1,67 (0,90–3,08)	554	0,103	42% (0,08)	0,34–8,15	Да/Нет	Да	1,67	
Краснуха или сифилис ³⁶	9	OR, 1,64 (0,47–5,71)	567	0,435	0% (0,099)	0,37–7,39	Нет/Нет	Нет	1,64	ns
Рождение двойни ³⁶	9	OR, 1,53 (0,79–2,97)	558	0,208	0% (0,45)	0,69–3,40	Да/Нет	Нет	1,53	ns
Гестационный возраст <37 нед ^{36,37}	7	OR, 1,35 (0,99–1,84)	1502	0,057	0% (0,66)	0,90–2,03	Да/Нет	Нет	1,35	ns
Малый размер относительно срока беременности ³⁷	5	OR, 1,34 (0,82–2,19)	1436	0,240	58% (0,04)	0,28–6,41	Нет/Нет	Да	1,34	ns
Курение во время беременности ³⁷	1	OR, 1,29 (0,72–2,31)	76	0,393	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	1,29	ns
Масса тела при рождении <2500 г и недоношенность ³⁷	4	OR, 1,25 (0,52–3,00)	959	0,610	65% (0,03)	0,03–46,31	Нет/Нет	Да	1,25	ns
Анемия во время беременности ³⁷	3	OR, 1,22 (0,46–3,28)	528	0,688	56% (0,10)	0–41770	Нет/Нет	Нет	1,22	ns
Стресс матери во время беременности ¹⁰⁶	5	RR, 1,16 (0,94–1,43)	4412	0,166	71% (0,01)	0,60–2,25	Нет/Нет	Нет	1,16	ns
Низкая оценка по Апгар ³⁷	2	OR, 1,13 (0,69–1,84)	405	0,622	0% (0,67)	NA	NA/NA	Нет	1,13	ns
Преэклампсия ^{36,37}	15	OR, 1,07 (0,78–1,46)	2277	0,690	22% (0,20)	0,53–2,15	Нет/Нет	Да	1,07	ns
Родоразрешение с помощью щипцов/вакуума ³⁷	7	OR, 1,07 (0,81–1,42)	1888	0,643	34% (0,16)	0,55–2,09	Нет/Нет	Да	1,07	ns
Осложнения с хордой/пуповиной ³⁶	9	OR, 1,06 (0,47–2,39)	549	0,894	0% (0,54)	0,40–2,83	Нет/Нет	Нет	1,06	ns
Малый рост при рождении ³⁷	3	OR, 1,05 (0,86–1,30)	929	0,619	0% (0,91)	0,28–4,03	Нет/Нет	Нет	1,05	ns
Содержание ребенка в больнице ³⁷	3	OR, 1,04 (0,59–1,86)	976	0,883	76% (0,01)	0–903,90	Нет/Нет	Да	1,04	ns
Время года и место рождения – зима/весна в Южном полушарии ⁸⁰	7	OR, 1,03 (0,88–1,19)	15 023	0,738	16% (0,30)	0,77–1,37	Нет/NA	Нет	1,03	ns
Грипп во время беременности ^{40,41}	14	OR, 0,99 (0,91–1,08)	7620	0,867	46% (0,03)	0,79–1,24	Нет/Нет	Нет	0,99	ns
Не затылочное предлежание ^{36,37}	15	OR, 0,99 (0,75–1,31)	2272	0,953	6% (0,38)	0,65–1,51	Нет/Нет	Нет	0,99	ns

Таблица 6 (продолжение). Уровень доказательной базы связи между перинатальными факторами и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты показатель k, ES (95% CI)	Особенности, используемые для классификации уровня доказательств						eOR	CE
			N	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB	LS		
Гестационный возраст > 42 нед ³⁷	3	OR, 0,97 (0,48–1,95)	1193	0,933	42% (0,18)	0–1000	Нет/Нет	Нет	0,97	ns
Кесарево сечение ^{36,37}	15	OR, 0,95 (0,71–1,28)	1920	0,734	0% (0,46)	0,68–1,32	Нет/Нет	Нет	0,95	ns
Роды при тазовом предлежании ³⁷	3	OR, 0,95 (0,49–1,84)	470	0,879	0% (0,78)	0,01–68,26	Нет/Нет	Нет	0,95	ns
Инфекция мочевых путей во время беременности ³⁷	3	OR, 0,90 (0,44–1,84)	690	0,776	29% (0,24)	0–498,73	Нет/Нет	Нет	0,90	ns
Стимулирование родов ³⁷	3	OR, 0,82 (0,53–1,28)	528	0,387	24% (0,26)	0,02–35,30	Нет/Нет	Нет	0,82	ns
Клинически узкий таз ³⁷	2	OR, 0,60 (0,18–1,99)	243	0,407	0% (0,48)	NA	NA/NA	Нет	0,60	ns
Процесс родов >24 ч ³⁶	4	OR, 0,84 (0,39–1,78)	266	0,643	20% (0,28)	0,09–8,11	Нет/Нет	Нет	0,84	ns

Примечание. k – количество выборок для каждого фактора, ES – величина эффекта, N – количество случаев, PI – интервал прогнозирования, CI – доверительный интервал, SSE – эффект малого исследования, ESB – смещение избыточного значения, LS – самое крупное исследование со значительным эффектом, eOR – эквивалентное отношение шансов, CE – класс доказательств, IRR – коэффициент заболеваемости, OR – отношение шансов, RR – относительный риск, NA – не оцениваемый, ns – незначительный.

Таблица 7. Уровень доказательности связи между недавними факторами/недавно проявившимися и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты показатель/ величина k, ES (95% CI)	Характеристики классификации уровня доказательной базы						eOR	CE
			N	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB	LS		
Детская травма ⁵⁴	20	OR, 2,87 (2,07–3,98)	2363	2,5 × 10 ⁻¹⁴	77% (<0,001)	0,75–11,01	Нет/Да	Нет	2,87	III
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG ⁹⁵	42	OR, 1,82 (1,51–2,18)	8796	2,1 × 10 ⁻¹⁰	78% (<0,001)	0,68–4,88	Да/Да	Нет	1,82	III
<i>Toxocara</i> spp. ⁸³	1	OR, 41,61 (9,71–178,32)	98	5,1 × 10 ⁻⁷	NA (1,00)	NA	NA/NA	Да	41,61	IV
<i>Chlamydia psittaci</i> ⁸³	2	OR, 29,05 (8,91–94,69)	82	2,2 × 10 ⁻⁸	0% (0,71)	NA	NA/NA	Да	29,05	IV
Эндогенный ретровирус человека типа W ⁸³	5	OR, 19,78 (6,50–60,22)	256	1,4 × 10 ⁻⁷	33% (0,20)	1,05–372,34	Нет/Нет	Да	19,78	IV
Нежелание контактировать с родителями ⁸⁸	4	r, 1,35 (0,97–1,73)	74	2,3 × 10 ⁻¹²	0% (0,41)	0,51–2,19	Нет/Нет	Нет	1,35	IV
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ⁹⁰	3	OR, 6,02 (2,86–12,66)	116	2,1 × 10 ⁻⁶	0% (0,57)	0,05–745,30	Нет/Нет	Да	6,02	IV
Выхлопные газы ⁸⁴	1	RR, 5,55 (1,63–18,87)	29	0,006	NA (<0,001)	NA	NA/NA	Да	5,55	IV
События взрослой жизни ⁸⁵	6	OR, 5,34 (3,84–7,43)	317	2,1 × 10 ⁻²³	3% (0,39)	3,22–8,87	Нет/Нет	Да	5,34	IV
Злоупотребление каннабисом ⁹³	2	OR, 5,17 (3,64–7,36)	748	6,3 × 10 ⁻²⁰	42% (0,18)	NA	NA/NA	Да	5,17	IV
Бензол ⁸⁴	1	RR, 3,20 (1,01–10,12)	29	0,048	NA (1,00)	NA	NA/NA	Да	3,20	IV
Потребление табака ⁸⁹	6	RR, 2,19 (1,36–3,53)	8488	0,001	99% (<0,001)	0,38–12,50	Нет/Нет	Да	2,19	IV
Вирус болезни Борна ⁸³	21	OR, 1,94 (1,30–2,91)	1919	0,001	36% (0,05)	0,65–5,81	Нет/Нет	Да	1,94	IV
Черепно-мозговая травма ⁹⁴	8	OR, 1,49 (1,09–2,05)	9653	0,013	78% (<0,001)	0,57–3,89	Да/Нет	Нет	1,49	IV
Вирус герпеса человека 2 ⁸³	5	OR, 1,44 (1,14–1,81)	901	0,002	0% (0,97)	0,99–2,09	Нет/Нет	Да	1,44	IV
<i>Chlamydia trachomatis</i> ⁸³	2	OR, 4,39 (0,03–587,92)	82	0,554	85% (0,01)	NA	NA/NA	Нет	4,39	ns
Эндогенный ретровирус человека ⁸³	4	OR, 3,64 (0,72–18,37)	128	0,117	36% (0,19)	0,01–1019	Нет/Нет	Да	3,64	ns
Тетрахлорэтилен ⁸⁴	1	RR, 3,41 (0,48–24,24)	4	0,219	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	3,41	ns

Таблица 7 (продолжение). Уровень доказательности связи между недавними факторами/недавно проявившимися и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты показатель/ величина k, ES (95% CI)	Характеристики классификации уровня доказательной базы					eOR	CE	
			N	показатель <i>p</i> случайных эффектов	<i>I</i> ² (<i>p</i>)	PI (95% CI)	SSE/ESB			LS
Окись углерода ⁸⁴	1	RR, 3,07 (0,96–9,82)	29	0,059	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	3,07	ns
Эпилепсия ⁸⁶	1	OR, 3,06 (0,31–29,95)	4	0,337	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	3,06	ns
Оксиды азота ⁸⁴	1	RR, 2,02 (0,74–5,53)	29	0,171	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	2,02	ns
Инфекция ЦНС в детском возрасте ⁹¹	2	RR, 1,99 (0,31–12,78)	2369	0,466	80% (0,02)	NA	NA/NA	Нет	1,99	ns
Вирус Эпштейна–Барр ⁸³	3	OR, 1,98 (0,23–16,85)	55	0,532	0% (0,81)	0–2121495	Нет/Нет	Нет	1,98	ns
Диоксид азота ⁸⁴	1	RR, 1,91 (0,70–5,19)	29	0,205	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	1,91	ns
Нарушение слуха ⁹²	5	OR, 1,64 (0,85–3,15)	597	0,141	76% (0,002)	0,18–15,17	Нет/Нет	Да	1,64	ns
<i>Toxoplasma gondii</i> IgM ⁹⁵	15	OR, 1,24 (0,97–1,59)	2867	0,083	2% (0,43)	0,91–1,70	Нет/Нет	Нет	1,24	ns
Вирус герпеса человека 1 ⁹⁰	11	OR, 1,24 (0,98–1,58)	1117	0,074	5% (0,39)	0,87–1,78	Нет/Нет	Нет	1,24	ns
Цитомегаловирус ⁸³	8	OR, 1,20 (0,65–2,20)	171	0,558	0% (1,00)	0,56–2,56	Нет/Нет	Нет	1,20	ns
Вирус ветряной оспы ⁸³	4	OR, 1,17 (0,16–8,58)	69	0,878	0% (0,99)	0,01–92,93	Нет/Нет	Нет	1,17	ns
Вирус ВК ⁸³	1	OR, 1,05 (0,02–55,41)	20	0,979	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	1,05	ns
Вирус JC ⁸³	1	OR, 1,05 (0,02–55,41)	20	0,979	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	1,05	ns
Эндогенный ретровирус человека типа k115 ⁸³	1	OR, 0,89 (0,43–1,84)	178	0,753	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	0,89	ns
Грипп ⁸³	2	OR, 0,87 (0,05–15,48)	33	0,925	0% (0,92)	NA	NA/NA	Нет	0,87	ns
T-лимфотропный вирус человека 1 ⁸³	2	OR, 0,57 (0,20–1,62)	209	0,294	0% (0,87)	NA	NA/NA	Нет	0,57	ns
Буллинг ⁸⁷	1	OR, 0,38 (0,13–1,10)	30	0,075	NA (1,00)	NA	NA/NA	Нет	0,38	ns
Вирус герпеса человека 6 ⁹⁰	3	OR, 0,34 (0,05–2,42)	55	0,284	0% (0,71)	0–106440	Нет/Нет	Нет	0,34	ns

Примечание. k – количество выборок для каждого фактора, ES – величина эффекта, N – количество случаев, PI – интервал прогнозирования, CI – доверительный интервал, SSE – эффект малого исследования, ESB – смещение избыточного значения, LS – самое крупное исследование со значительным эффектом, eOR – эквивалентное отношение шансов, CE – класс доказательств, IRR – коэффициент заболеваемости, OR – отношение шансов, RR – относительный риск, Ig – иммуноглобулин, NA – не оцениваемый, ns – незначительный.

Таблица 8. Уровень доказательной базы связи между предвещающими факторами и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты показатель/ величина k, ES (95% CI)	Характеристики классификации уровня доказательной базы					eOR	CE	
			N	показатель <i>p</i> случайных эффектов	<i>I</i> ² (<i>p</i>)	PI (95% CI)	SSE/ESB			LS
Состояние ультравысокого риска развития психоза ⁹⁸	9	RR, 9,32 (от 4,91 до 17,72)	1,226	$9,5 \times 10^{-12}$	0% (0,91)	От 4,30 до 20,24	Нет/Нет	Нет	9,32	I
Небольшие физические аномалии/нарушения ⁴⁶	14	<i>r</i> , 0,92 (от 0,61 до 1,23)	1,212	$5,8 \times 10^{-9}$	91% (<0,001)	От -0,34 до 2,18	Нет/Да	Да	5,30	II
Выраженная ангедония ¹⁰⁵	44	<i>r</i> , 0,82 (0,72–0,92)	1,601	$9,2 \times 10^{-57}$	43% (0,002)	От 0,37 до 1,27	Нет/Да	Да	4,41	II
Способность к обонятельной идентификации/распознаванию ⁶³	55	<i>r</i> , -0,91 (от -1,05 до -0,78)	1,703	$4,0 \times 10^{-41}$	67% (<0,001)	От -1,72 до -0,10	Да/Да	Да	0,19	II
Преморбидный уровень IQ ^{38,39}	16	<i>r</i> , -0,42 (от -0,52 до -0,33)	4,459	$1,1 \times 10^{-18}$	73% (<0,001)	От -0,70 до -0,14	Нет/Нет	Да	0,47	II
Социальное отчуждение в детском возрасте ^{42,43}	15	<i>r</i> , 0,59 (0,33–0,85)	1,810	$6,4 \times 10^{-6}$	93% (<0,001)	От -0,44 до 1,62	Нет/Нет	Да	2,91	III
Леворукость/неправорукость ⁴⁷	41	OR, 1,58 (1,35–1,86)	2,652	$2,0 \times 10^{-8}$	21% (0,12)	От 0,99 до 2,54	Нет/Нет	Нет	1,58	III
Слабая неврологическая симптоматика ⁴⁹	8	<i>r</i> , 1,83 (1,28–2,38)	564	$7,7 \times 10^{-11}$	93% (<0,001)	От -0,15 до 3,81	Да/Нет	Да	27,59	IV
Невротизм ¹⁰²	8	<i>r</i> , 1,20 (от 0,88 до 1,52)	430	$2,7 \times 10^{-13}$	73% (<0,001)	0,18–2,21	Нет/Нет	Да	8,76	IV

Таблица 8 (продолжение). Уровень доказательной базы связи между предвещающими факторами и психотическими расстройствами										
Фактор	k	Случайные эффекты показатель/ величина k, ES (95% CI)	Характеристики классификации уровня доказательной базы					eOR	CE	
			N	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB			LS
Избегание вреда ¹⁰¹	7	г, 0,98 (0,78–1,18)	384	4,5 × 10 ⁻²¹	48% (0,07)	От 0,43 до 1,53	Нет/Нет	Да	5,92	IV
Болезнь Паркинсона у пациентов с шизофренией, не получавших антипсихотическое лечение ¹⁰⁰	3	OR, 5,33 (1,75 – 16,23)	84	0,003	0% (0,81)	От 0 до 7310	Нет/Нет	Да	5,33	IV
Психотически-подобный опыт ⁹⁹	4	RR, 3,84 (2,55–5,979)	118	1,2 × 10 ⁻¹⁰	0% (0,65)	От 1,56 до 9,45	Нет/Нет	Нет	3,84	IV
Дискинезия у пациентов с шизофренией, не получавших антипсихотическое лечение ¹⁰⁰	5	OR, 3,59 (от 1,53 до 8,42)	189	0,003	0% (0,75)	От 0,90 до 14,32	Нет/Нет	Да	3,59	IV
Самотрансцендентность ¹⁰¹	7	г, 0,61 (0,48–0,75)	384	7,8 × 10 ⁻¹⁹	0% (0,67)	От 0,43 до 0,79	Нет/Нет	Да	3,03	IV
Антисоциальное и вызывающее поведение ⁴²	3	г, 0,48 (0,22–0,74)	68	3,1 × 10 ⁻⁴	36% (0,20)	От -1,97 до -2,93	Нет/Нет	Да	2,39	IV
Запаздывание при ходьбе без поддержки/самостоятельно ⁹⁷	5	г, 0,48 (0,27–0,68)	368	4,3 × 10 ⁻⁶	81% (<0,001)	От -0,27 до 1,22	Да/NA	Да	2,37	IV
Гипалгезия ¹⁰³	9	г, 0,46 (0,13–0,79)	204	0,006	64% (0,005)	От -0,57 до 1,49	Нет/Нет	Нет	2,31	IV
Экстракраниальный/внечерепной размер ¹⁰⁴	7	г, 0,27 (от 0,05 до 0,50)	192	0,018	15% (0,31)	От -0,15 до 0,70	Нет/Нет	Да	1,64	IV
Запаздывание в нахождении стоя без поддержки ⁹⁷	4	г, 0,25 (от 0,12 до 0,39)	307	2,6 × 10 ⁻⁴	48% (0,12)	От -0,26 до 0,76	Да/NA	Нет	1,58	IV
Запаздывание в положении сидя без поддержки ⁹⁷	4	г, 0,19 (от 0,05 до 0,33)	386	0,006	48% (0,12)	От -0,33 до 0,70	Да/NA	Нет	1,41	IV
Запаздывание в поднимании головы ⁹⁷	3	г, 0,13 (от 0,01 до 0,24)	352	0,029	0% (0,91)	От -0,61 до 0,86	Да/NA	Нет	1,26	IV
Способность к обонятельной памяти ⁶³	2	г, -1,62 (от -2,24 до -1,01)	67	2,0 × 10 ⁻⁷	56% (0,13)	NA	NA/NA	Да	0,05	IV
Самонаправленность ¹⁰¹	7	г, -0,96 (от -1,10 до -0,82)	384	7,7 × 10 ⁻⁴²	0% (0,75)	От -1,14 до -0,78	Нет/Нет	Да	0,17	IV
Экстраверсия ¹⁰²	8	г, -0,90 (от -1,05 до -0,75)	430	3,6 × 10 ⁻³²	5% (0,38)	От -1,13 до -0,67	Нет/Нет	Да	0,20	IV
Способность к обонятельно-сенсорному различению ⁶³	8	г, -0,88 (от -1,16 до -0,60)	226	4,1 × 10 ⁻¹⁰	45% (0,07)	От -1,61 до -0,15	Нет/Нет	Да	0,20	IV
Способность к обонятельной гедонике (приятные запахи) ⁶³	10	г, -0,76 (от -0,99 до -0,54)	298	2,5 × 10 ⁻¹¹	38% (0,10)	От -1,34 до -0,19	Нет/Нет	Да	0,25	IV
Аккуратность ¹⁰²	7	г, -0,68 (от -0,92 до -0,44)	399	2,2 × 10 ⁻⁸	51% (0,05)	От -1,33 до -0,04	Нет/Нет	Да	0,29	IV
Способность к обонятельной детекции/распознаванию ⁶³	18	г, -0,63 (от -0,94 до -0,32)	498	5,9 × 10 ⁻⁵	80% (<0,001)	От -1,92 до 0,66	Да/Да	Нет	0,32	IV
Работа моторной функции перед началом психоза ⁹⁶	4	г, -0,56 (от -0,73 до -0,38)	152	4,1 × 10 ⁻¹⁰	0% (0,60)	От -0,94 до -0,17	Нет/Нет	Да	0,36	IV
Способность к обонятельной гедонике (неопределенные запахи) ⁶³	7	г, -0,51 (от -0,78 до -0,24)	142	2,1 × 10 ⁻⁴	21% (0,26)	От -1,06 до 0,05	Нет/Нет	Нет	0,40	IV
Законопослушность/Конформность ¹⁰²	6	г, -0,47 (от -0,88 до -0,07)	375	0,022	81% (<0,001)	От -1,82 до 0,88	Нет/Нет	Да	0,42	IV
Способность к сотрудничеству ¹⁰¹	7	г, -0,47 (от -0,60 до -0,33)	384	7,9 × 10 ⁻¹²	0% (0,88)	От -0,64 до -0,29	Да/Да	Да	0,43	IV
Зависимость от вознаграждения/похвалы ¹⁰¹	7	г, -0,43 (от -0,56 до -0,30)	384	2,7 × 10 ⁻¹⁰	0% (0,43)	От -0,61 до -0,26	Нет/Нет	Да	0,46	IV
Открытость ¹⁰²	7	г, -0,40 (от -0,67 до -0,13)	399	0,003	62% (0,01)	От -1,18 до 0,38	Нет/Да	Нет	0,49	IV
Способность к обонятельной гедонике (неприятные запахи) ⁶³	9	г, -0,35 (от -0,53 до -0,17)	244	1,3 × 10 ⁻⁴	0% (0,79)	От -0,57 до -0,13	Нет/Нет	Нет	0,53	IV

Таблица 8 (продолжение). Уровень доказательной базы связи между предвещающими факторами и психотическими расстройствами

Фактор	k	Случайные эффекты показатель/ величина k, ES (95% CI)	Характеристики классификации уровня доказательной базы						eOR	CE
			N	Показатель <i>p</i> случайных эффектов	<i>I</i> ² (<i>p</i>)	PI (95% CI)	SSE/ ESB	LS		
Упорство ¹⁰¹	7	г, -0,24 (от -0,39 до -0,08)	384	0,003	22% (0,26)	От -0,56 до 0,09	Нет/Нет	Нет	0,65	IV
Общее число гребневых линий А-В ⁴⁸	13	г, -0,15 (от -0,28 до -0,02)	979	0,027	46% (0,35)	От -0,53 до 0,23	Нет/Нет	Нет	0,76	IV
Колеблющаяся асимметрия гребневого счета АВ ⁴⁸	4	г, 0,74 (от -0,65 до 2,13)	241	0,295	98% (<0,001)	От -6,00 до 7,49	Нет/Да	Да	3,84	ns
Колеблющаяся асимметрия гребневого счета на пальцах ⁴⁸	4	г, 0,31 (от -0,50 до 1,12)	233	0,448	94% (<0,001)	От -3,54 до 4,17	Нет/Нет	Да	1,76	ns
Асимметрия образца рисунка на пальце ⁴⁸	5	г, 0,25 (от -0,08 до 0,59)	249	0,138	66% (0,02)	От -0,85 до 1,35	Нет/Нет	Да	1,58	ns
Слабое академическое функционирование перед началом психоза ⁹⁶	4	г, 0,20 (от -0,12 до 0,51)	1,007	0,219	93% (<0,001)	От -1,25 до 1,65	Нет/Нет	Да	1,43	ns
Угол АТД ⁴⁸	5	г, 0,16 (от -0,02 до 0,34)	261	0,083	0% (0,54)	От -0,13 до 0,46	Нет/Нет	Нет	1,34	ns
Плохое выполнение математических заданий перед началом психоза ⁹⁶	3	г, 0,11 (от -0,24 до 0,47)	136	0,527	63% (0,06)	От -3,77 до 3,99	Нет/Нет	Да	1,23	ns
Запаздывание при взятии предмета ⁹⁷	3	г, 0,05 (от -0,07 до 0,17)	351	0,440	14% (0,31)	От -0,90 до 1,00	Да/NA	Нет	1,09	ns
Поиск новизны ¹⁰¹	7	г, -0,31 (от -0,68 до 0,05)	384	0,092	85% (<0,001)	От -1,56 до 0,93	Нет/Нет	Нет	0,57	ns
Общее число гребневых линий на пальцах ⁴⁸	13	г, -0,12 (от -0,29 до 0,04)	935	0,149	65% (0,001)	От -0,69 до 0,44	Нет/Да	Нет	0,80	ns

Примечание. k – количество выборок для каждого фактора, ES – величина эффекта, N – количество случаев, PI – интервал прогнозирования, CI – доверительный интервал SSE – эффект малого исследования, ESB – смещение избыточного значения, LS – самое крупное исследование со значительным эффектом, EOR – эквивалентное отношение шансов, CE – класс доказательности, IRR – коэффициент заболеваемости, OR – отношение шансов, RR – относительный риск, угол АТД – дерматоглифический признак, который сравнивает длину руки с шириной, NA – не оцениваемый признак, ns – незначительный.

аномалии), было невозможным, поскольку они не были включены ни в какие проспективные исследования.

В классе факторов I только состояние сверхвысокого риска оставалось на том же уровне доказательности, тогда как такой фактор, как этническая принадлежность к афро-карибской чернокожей расе в Англии опускалась до более слабого (класса IV). В равной степени, все другие доступные факторы классов II и III также спустились к более слабому (этническое меньшинство на территории с низкой/малой этнической плотностью, североафриканские иммигранты в Европе, детская травма, этническое меньшинство на территории высокой этнической плотности, детское социальное отчуждение, первое и второе поколение иммигрантов, *Toxoplasma gondii* IgG и преморбидный уровень IQ) или незначительному (не-праворукость) уровень доказательности, за исключением фактора урбанизации, который остался фактором риска III класса (табл. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это первый общий обзор факторов риска и защитных факторов психотических расстройств, который включает в себя четкую иерархическую классификацию опубликованной доказательной базы. В целом, было включено 55 мета-анализов или систематических обзоров, в том числе 683 одиночных исследования и 170 социально-демографических, родительских, перинатальных, проявившихся позднее факторов или предвестников психотических расстройств. Убедительная доказатель-

ность (класс I) была представлена только для двух факторов, это состояние ультравысокого риска развития психоза и этническая принадлежность к афро-карибской чернокожей расе в Англии. Однако шесть других факторов были представлены как крайне вероятной (класс II), а еще девять – вероятной (класс III) доказательностью. Сенситивный анализ, который ограничивал данные проведением проспективных исследований, выявил, что состояние ультравысокого риска и урбаничность показали наибольшую доказательность связи (класс I и класс III, соответственно) с психотическими расстройствами.

В целом, наш общий обзор показывает: несмотря на то что большое количество факторов риска психотических расстройств было рассмотрено в нескольких исследованиях, обзорах и мета-анализах, число факторов, доказательность которых можно оценить как вероятную, или имеющие более серьезную доказательную базу, гораздо более ограничено. Это согласуется с предыдущими выводами, сделанными после проведения общего обзора, касающегося этиологии других нейропсихиатрических состояний, таких как слабоумие, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и биполярное расстройство^{16,23,25-27}.

Несмотря на то что на протяжении последних двух десятилетий стало ясно, что состояние ультравысокого риска в значительной степени связано с повышенным риском развития психоза^{11,108,109}, этот результат следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, это состояние является

Таблица 9. Сенситивный анализ связи социально-демографических и родительских/родственных, перинатальных, проявившихся позднее факторов, предвестников заболевания, и психотических расстройств, в рамках индивидуальных проспективных исследований факторов I–III класса

Фактор	CE	k	Случайные эффекты показатель k, ES (95% CI)	Характеристики классификации уровня доказательности						eOR	CES
				N >1000	показатель p случайных эффектов	I ² (p)	PI (95% CI)	SSE/ESB	LS		
Состояние ультра-высокого риска для развития психоза ⁹⁸	I	9	RR, 9,32 (от 4,91 до 17,72)	Да	9,5 × 10 ⁻¹²	0% (0,91)	От 4,30 до 20,24	Нет/Нет	Нет	9,32	I
Урбаничность ⁷⁸	III	8	OR, 2,19 (от 1,55 до 3,09)	Да	8,9 × 10 ⁻⁶	99% (<0,001)	От 0,62 до 7,77	Нет/Нет	Да	2,19	III
Этническая принадлежность к афро-карибской чернокожей расе в Англии ⁷⁶	I	7	IRR, 5,54 (от 4,50 до 6,82)	Нет	4,9 × 10 ⁻⁵⁹	0% (0,48)	От 4,22 до 7,27	Нет/Нет	Да	5,54	IV
Этническое меньшинство на территории с низкой этнической плотностью ⁷¹	II	3	IRR, 4,27 (от 1,89 до 9,68)	Нет	4,9 × 10 ⁻⁴	82% (0,004)	От 0 до 75335	Да/Нет	Да	4,27	IV
Североафриканские иммигранты в Европе ⁷⁷	III	8	IRR, 3,20 (от 2,36 до 4,35)	Нет	1,0 × 10 ⁻¹³	21% (0,27)	От 1,73 до 5,94	Нет/NA	Да	3,20	IV
Детская травма ⁵⁴	III	4	OR, 2,52 (от 1,27 до 5,02)	Да	0,009	71% (0,016)	От 0,14 до 46,01	Нет/Да	Нет	2,52	IV
Этническое меньшинство на территории с высокой этнической плотностью ⁷¹	III	3	IRR, 2,51 (от 1,10 до 5,71)	Нет	0,028	70% (0,037)	От 0 до 28153	Нет/Нет	Да	2,51	IV
Детское социальное отчуждение ^{42,43}	III	11	г, 0,43 (от 0,14 до 0,71)	Да	0,003	94% (<0,001)	От -0,63 до 1,48	Нет/Нет	Да	2,16	IV
Иммигранты первого поколения ⁵³	III	12	IRR, 1,83 (от 1,40 до 2,38)	Нет	9,6 × 10 ⁻⁶	0% (0,82)	От 1,35 до 2,47	Нет/Да	Нет	1,83	IV
Иммигранты второго поколения ⁵³	II	10	IRR, 1,45 (от 1,05 до 2,01)	Да	0,023	76% (<0,001)	От 0,54 до 3,95	Да/Нет	Нет	1,45	IV
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG ⁹⁵	III	7	OR, 1,28 (от 1,06 до 1,55)	Да	0,012	22% (0,26)	От 0,86 до 1,91	Да/Нет	Нет	1,28	IV
Преморбидный уровень IQ ^{38,39}	III	9	г, -0,43 (от -0,64 до -0,22)	Нет	5,2 × 10 ⁻⁵	62% (0,007)	От -1,04 до 0,18	Нет/Нет	Да	0,46	IV
Не-праворукость ⁴⁷	III	1	OR, 1,83 (от 0,62 до 5,39)	Нет	0,273	NA	NA	NA/NA	Нет	1,83	ns
Небольшие физические аномалии/отклонения ⁴⁶	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Способность к обонятельной идентификации ⁶³	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Выраженная ангедония ¹⁰⁵	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Зимняя/весенняя пора года рождения в Северном полушарии ⁷⁹	III	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Примечание. CE – класс доказательности, k – количество выборок для каждого фактора в проспективных исследованиях, ES – величина эффекта, CI – доверительный интервал, N – количество случаев, PI – интервал прогнозирования, SSE – эффект малого исследования, ESB – смещение избыточного значения, LS – самое крупное исследование со значительным эффектом, EOR – эквивалентное отношение шансов, CES – класс доказательности после сенситивного анализа, RR – относительный риск, OR – отношение шансов, IRR – коэффициент заболеваемости, NA – не оцениваемый, Ig – иммуноглобулин, ns – незначительный, NC – не является расчетным (проспективные исследования, не подлежащие анализу).

самым близким предвестником психоза по определению, с наступлением расстройства, возникающего в течение нескольких месяцев после постановки диагноза о нахождении человека в группе ультравысокого риска развития заболевания¹¹⁰. И действительно, для некоторых людей, находящихся в группе высокого риска характерна серьезная симптоматика, включая кратковременные психотические эпизоды^{111,112}, аффективные симптомы¹¹³ и нарушение функционирования¹¹⁴. Во-вторых, состояние сверхвысокого риска по

своей природе неоднородно^{10,115}, предполагая наличие различных подгрупп¹¹⁵ и проведение различных диагностических операций¹¹⁶. Кроме того, с эпидемиологической точки зрения это состояние можно назвать «паразитарным», которое характеризуется накоплением ряда факторов риска¹¹⁷, способных бесконтрольно его усилить¹¹⁸⁻¹²².

Статус этнических меньшинств и урбаничность могут быть настоящими факторами риска, которые способствуют развитию психотических расстройств за счет

повышения неблагоприятных условий социально-средового плана¹²³. Фактически, влияние обоих этих факторов на риск развития психотических расстройств может быть объяснено (опосредованно) воздействием окружающей среды на индивидуально-уровневое, таким как употребление психоактивных веществ, социальная изоляция, социальное расстройство, социальная фрагментация/распад личности, и дискриминация¹²⁴. Интересно, что многие из этих воздействий, по-видимому, объединены общим фактором социально-стрессового расстройства^{125,126} и были, в основном, косвенно связаны с различными потенциальными последствиями нейробиологической значимости (изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси^{128,129}, воспалительные процессы¹³⁰, изменение функционирования мозга^{131,132}, уменьшение объема мозга¹³³ и различного рода нейрхимические дисфункции^{126,134,135}) в развитии психотических расстройств¹²⁷. Однако исследования, непосредственно оценивающие корреляции между этими факторами (например, урбаничность) и нейробиологическими изменениями при психотических расстройствах, только начали появляться^{133,136}. Пока не будут определены точные механизмы, которые приводят к повышению риска развития психоза, биологическая или психологическая достоверность этих факторов не может быть полностью подтверждена. Важно отметить, что для выяснения контекстуальной специфики статуса этнических меньшинств и урбаничности необходимы дальнейшие исследования, поскольку их влияние также может меняться/модулироваться в зависимости от географического положения или преобладающих популяционных факторов, а не от его универсальной/общей ценности.

Несколько других факторов, помимо ультравысокого риска, статуса этнического меньшинства и урбаничности, показали крайне вероятный/вероятный уровень доказательности связи с психотическими расстройствами, в основном подтверждающих роль перинатальных факторов в этом процессе (зимний/весенний период рождения в Северном полушарии) или факторов, возникающих позднее/предвестников (детская травма и социальное отчуждение в детском возрасте, *Toxoplasma gondii* IgG, незначительные физические аномалии, выраженная ангеодония, слабая способность к обонятельной идентификации, низкий преморбидный уровень IQ и не-праворукость), которые также могут иметь место при психозе. В то же время результаты исследований других факторов выявили лишь слабые доказательства их связи с психотическими расстройствами. Считалось, что некоторые из этих факторов, такие как интенсивное употребление каннабиса и осложнения во время родов, будут иметь более серьезную доказательную базу. Однако такие результаты в этих областях могут свидетельствовать о том, что данных по этим вопросам еще недостаточно. Наш общий обзор также выявил лишь несколько предполагаемых защитных факторов, что указывает на то, что подавляющее большинство имеющихся исследований сосредоточено на неблагоприятном или отрицательном воздействии некоторых из факторов. Будущие исследования необходимы для активного поиска неизученных защитных факторов, которые не сочетаются с факторами риска, такие как особенности индивидуальной, семейной или более широкого окружения, которые повышают вероятность положительного исхода¹³⁷.

Это исследование имеет некоторое количество концептуальных последствий. На этиопатологическом уровне наши результаты подтверждают мнение о том, что психотические расстройства могут быть связаны с неудачами в социальной среде человека, в результате чего воздействие окружающей среды во время критических периодов его развития влияет на мозг, нейрокогницию, аффект и социальное восприятие^{13,138}.

Становится ясно, что большинство из этих факторов, вероятно, неспецифичны для психоза, а также связаны с другими психическими расстройствами¹³⁹. С позиции трансдиагностики, текущее исследование может служить шаблоном для сравнения величины связи этих факторов с другими не-психотическими психическими расстройствами. На уровне риска прогнозирования эти результаты, параллельно с недавними успехами в генетике, могут существенно повысить нашу способность прогнозировать начало психоза у индивидов, находящихся в группе риска.

В вышеописанной области имеется надежная мета-аналитическая доказательная база связи генетических локусов и психотических расстройств, полученная в результате мета-аналитического геномного исследования (GWAS), проведенного Schizophrenia Working Group Psychiatric Genomics Consortium⁴⁴, что в конечном итоге привело к разработке полигенных показателей риска для оценки массового генетического эффекта/воздействия некоторых локусов¹⁴⁰. Полигенные оценки риска были использованы для прогнозирования статуса исследования типа случай-контроль во время первого эпизода психоза, объясняя приблизительно 9% отклонений¹⁴⁰. Небольшая доля объясненных отклонений указывает на то, что использование полигенных показателей риска в клинической практике было бы необоснованным⁴⁴ без предварительного объединения их с другими, не чисто генетическими, факторами.

На сегодняшний день совокупность множественных не исключительно генетических факторов в так называемое понятие «полириска» ограничено недостаточным количеством принятых и точных знаний об их связи с психотическими расстройствами¹³⁹. С помощью данного обзора мы попытались заполнить эти пробелы в знаниях, предоставив наиболее надежные оценки связи (ORs) нескольких не исключительно генетических (или защитных) факторов риска с психотическими расстройствами. С помощью оценки этих прогностических факторов можно получить некоторые логистические преимущества перед более сложными показателями, основанными на когнитивных, визуальных, центральных или периферийных/внешних критериях. В клинической практике уже использовались простые демографические факторы для разработки индивидуально-инструмента оценки риска прогнозирования начала психоза у лиц, находящихся в группе риска¹⁴¹.

В последнее время генетики выступают за разработку показателей полириска, охватывающих социально-демографические, родственные, перинатальные, более поздние, предвещающие факторы, а также анализ генетического риска^{139,142}. Такой подход может в итоге выявить новые, клинически полезные прогностические факторы, поскольку даже факторы риска, которые, как мы выявили, были слабо связаны с психотическими нарушениями, могут способствовать прогностической точности модели/образца и, как это было ранее отмечено, генетических связей⁴⁴. Настоящий обзор является основой для проверки прогностической точности интегрированных показателей полириска в независимых наборах¹³⁹.

Наконец, на прагматическом уровне имеющаяся стратификация доказательной базы может использоваться клиницистами, политиками и регулируемыми органами для информирования и стратегической направленности на кампанию для предотвращения психических расстройств среди молодежи и повышения осведомленности о факторах риска, влияющих на развитие психотических расстройств.

Это исследование имеет также некоторые ограничения. Во-первых, связь не всегда есть причина. Обратная причинность является особой проблемой¹³, и, таким образом, установление временного характера связи имеет решающее значение. Возможно, что некоторые из более поздних и предвещающих факторов являются фактически

характеристиками самих психотических расстройств или вторичными по их проявлению. Чтобы конкретно рассмотреть эти проблемы и эффект/влияние временного показателя, мы провели чувствительный анализ, ограниченный отдельными исследованиями проспективных образцов/проектов.

Второе ограничение заключается в том, что данный обзор может способствовать выбору более частых и изученных факторов, поскольку они с большей вероятностью будут включены в мета-анализ. Мы не можем исключить возможность того, что некоторые факторы, представляющие интерес, такие как расстройства настроения и тревожные расстройства¹⁴³⁻¹⁴⁵, расстройства личности¹⁴⁶, разного рода привязанности¹⁴⁷, употребление алкоголя и психоактивных веществ¹⁴⁸⁻¹⁵¹, нарушения сна¹⁵², беспризорность¹⁵³ или хронические нарушения развития¹⁵⁴, несмотря на наличие достаточного количества данных, не имеют соответствующего мета-анализа. Однако сейчас это сделать представляется маловероятным, так как проведение мета-анализов сегодня имеет массовый характер, доходит до того, что даже по некоторым вопросам доступны множественные мета-анализы^{155,156}. В любом случае, для большинства предполагаемых факторов риска или защитных факторов, которые трудны для изучения (или изучаются необычным способом), нынешний уровень доказательности вряд ли будет весомым/ощутимым, принимая во внимание ограниченные данные.

Третье ограничение заключается в том, что подбор здоровых индивидов групп контроля, принимающих участие в каждом мета-анализе/систематическом обзоре или, если это даже не было предусмотрено, в каждом отдельном исследовании, может быть не совсем точным. Более того, некоторые из факторов, включенных в этот обзор, могут быть лучше представлены как показатели риска, поскольку они могут быть результатом различных взаимодействующих факторов риска. Ультравысокий риск⁹⁸, этническая принадлежность⁷⁶ и статус иммигранта^{53,77} являются классическим примером показателей риска, и их ограничения уже были рассмотрены выше.

Еще с большей осторожностью следует относиться к тому, что категории социально-демографических и родственных, перинатальных, более поздних и предвещающих факторов⁷⁻⁹ использовались только в описательных целях. Как отмечено в разделе «Методы», эти категории могут в некоторой степени пересекаться. Наконец, необходимо выяснить значимость эпигенетических факторов риска и характер взаимодействия между средовыми и генетическими факторами, относящихся к психотическим расстройствам¹⁵⁷.

В заключение мы обнаружили, что есть несколько факторов, которые связаны с психотическими расстройствами на разных уровнях доказательности. Эти факторы являются отправной точкой и могут быть использованы для продвижения этиологических исследований и улучшения прогнозирования развития психоза.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Это исследование было частично поддержано National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at South London и Maudsley National Health Service Foundation Trust и King's College London, 2017 Medical Research Council Confidence в соответствии с Concept grant to P. Fusar-Poli, и грантами Instituto de Salud Carlos III and FEDER (CP14/00041 and PI14/00292), выданными J. Radua. Инвесторы не оказывали влияние на разработку и проведение исследования; сбор, управление, анализ и интерпретацию данных; подготовку, обзор или утверждение текста документа; а также на решение о представлении его к публикации. Здесь представлены мнения авторов, а не спонсоров. Дж. Радуа и В. Рамелла-Краваро внесли одинаковый вклад в эту работу.

Финансирование:

National Institute for Health
Medical Research Council
Instituto de Salud Carlos III и FEDER.
Номер гранта: CP14 / 00041 и PI14 / 00292

Библиография

1. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
2. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e31660.
3. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry* 2016;77:764-71.
4. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane J. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
5. van Os J, Rutten BPF, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34:1066-82.
6. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014;383:1677-87.
7. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR et al. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;133:133-42.
8. Laurens KR, Luo L, Matheson SL et al. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 2015;15:205.
9. Dean K MR. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:69-80.
10. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
11. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evid Based Ment Health* 2016;19:10-5.
12. Ioannidis JP, Munafo MR, Fusar-Poli P et al. Publication and other reporting biases in cognitive sciences: detection, prevalence, and prevention. *Trends Cogn Sci* 2014;18:235-41.
13. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
14. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Health* 2015;13:132-40.
15. Dinu M, Pagliai G, Casini A et al. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* (in press).
16. Bortolato B, Kohler CA, Evangelou E et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017;19:84-96.
17. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477.
18. Dragioti E, Karathanos V, Gerdle B et al. Does psychotherapy work? An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:236-46.
19. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: an umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer* 2016;69:61-9.
20. Belbasis L, Savvidou MD, Kanu C et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med* 2016;14:147.
21. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ et al. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: an umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci* 2016;84:330-9.
22. Papageorgiou PN, Deschner J, Papageorgiou SN. Effectiveness and adverse effects of deep brain stimulation: umbrella review of meta-analyses. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2017;78:180-90.
23. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406-18.

24. Carvalho AF, Kohler CA, Fernandes BS et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychol Med* 2016;46:2287-97.
25. Bellou V, Bellou V, Tzoulaki I et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;23:1-9.
26. Bellou V, Bellou V, Evangelou E. Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis: an umbrella review and critical assessment of current evidence from systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Neuroepidemiology* 2016;46:96-105.
27. Bellou V, Bellou V, Evangelou E et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14:263-73.
28. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015;350:g7607.
29. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
30. Tonelli AR, Zein J, Adams J et al. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med* 2014;40:769-87.
31. Ioannidis JP, Zhou Y, Chang CQ et al. Potential increased risk of cancer from commonly used medications: an umbrella review of meta-analyses. *Ann Oncol* 2014;25:16-23.
32. Doufas AG, Panagiotou OA, Ioannidis JP. Concordance of sleep and pain outcomes of diverse interventions: an umbrella review. *PLoS One* 2012;7:e40891.
33. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Claims for improved survival from systemic corticosteroids in diverse conditions: an umbrella review. *Eur J Clin Invest* 2012;42:233-44.
34. Fleischhacker WW. A meta view on meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2017;74:684-5.
35. Ioannidis JPA. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ* 2009;181:488-93.
36. Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:413-23.
37. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
38. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
39. Khandaker GM, Barnett JH, White IR et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;132:220-7.
40. Cai L, Wan CL, He L et al. Gestational influenza increases the risk of psychosis in adults. *Med Chem* 2015;11:676-82.
41. Selten J-P, Termorshuizen F. The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: critical review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2017;183:2-9.
42. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschool children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008;134:561-83.
43. Matheson SL, Vijayan H, Dickson H et al. Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9–14 years. *J Psychiatr Res* 2013;47:1061-8.
44. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
45. O'Dushlaine C, Rossin L, Lee PH et al. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
46. Xu T, Chan RCK, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e24129.
47. Hirnstein M, Hugdahl K. Excess of non-right-handedness in schizophrenia: meta-analysis of gender effects and potential biases in handedness assessment. *Br J Psychiatry* 2014;205:260-7.
48. Golembo-Smith S, Walder DJ, Daly MP et al. The presentation of dermatoglyphic abnormalities in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Res* 2012;142:1-11.
49. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2011;11:139.
50. Christesen HT, Elvander C, Lamont RF et al. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1368-80.
51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
52. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology – a proposal for reporting. *JAMA* 2000;283:2008-12.
53. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.
54. 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.
55. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? *Schizophr Bull* 2009;35:582-95.
56. Saha S, Chant D, Welham J et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:413-33.
57. Rohatgi A. WebPlotDigitizer 3.10. arohatgi.info/WebPlotDigitizer/
58. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
59. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* 2007;2:e1350.
60. Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Can AMSTAR also be applied to systematic reviews of non-randomized studies? *BMC Res Notes* 2014;7:609.
61. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2011.
62. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
63. Moberg P, Kamath V, Marchetto D et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:50-9.
64. Rubia K, Alegria AA, Cubillo AI et al. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2014;76:616-28.
65. Schwarzer G. Meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007;7:40-5.
66. Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc A Stat* 2009;172:137-59.
67. Jackson D, Kirkbri de J, Croudace T et al. Meta-analytic approaches to determine gender differences in the age-incidence characteristics of schizophrenia and related psychoses. *Int J Methods Psychiatr Res* 2013;22:36-45.
68. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
69. Ioannidis JPA, Trikalinos TA. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials* 2007;4:245-53.
70. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med* 2000;19:3127-31.
71. Bosqui TJ, Hoy K, Shannon C. A systematic review and meta-analysis of the ethnic density effect in psychotic disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:519-29.
72. Torrey EF, Buka S, Cannon TD et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr Res* 2009;114:1-5.
73. Kwok W. Is there evidence that social class at birth increases risk of psychosis? A systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 2014;60:801-8.
74. O'Donoghue B, Roche E, Lane A. Neighbourhood level social deprivation and the risk of psychotic disorders: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:941-50.
75. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
76. Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950–2013. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1039-55.
77. van der Ven E, Veling W, Tortelli A et al. Evidence of an excessive gender gap in the risk of psychotic disorder among North African immigrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1603-13.
78. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-23.

79. Davies G, Welham J, Chant D et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
80. McGrath JJ, Welham JL. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophr Res* 1999;35:237-42.
81. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
82. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:e548-59.
83. Arias I, Sorlozano A, Villegas E et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012;136:128-36.
84. Attademo L, Bernardini F, Garinella R et al. Environmental pollution and risk of psychotic disorders: a review of the science to date. *Schizophr Res* 2017;181:55-9.
85. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
86. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
87. Cunningham T, Hoy K, Shannon C. Does childhood bullying lead to the development of psychotic symptoms? A meta-analysis and review of prospective studies. *Psychosis* 2015;8:48-59.
88. de Sousa P, Varese F, Sellwood W et al. Parental communication and psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014;40:756-68.
89. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM et al. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:718-25.
90. Gutierrez-Fernandez J, de Dios Luna del Castillo J, Mananes-Gonzalez S et al. Different presence of Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, human herpes virus 6, and Toxoplasma gondii in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:843-52.
91. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C et al. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 2012;139:161-8.
92. Linszen MMJ, Brouwer RM, Heringa SM et al. Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;62:1-20.
93. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
94. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR et al. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull* 2011;37:1104-10.
95. Sutherland AL, Fond G, Kuin A et al. Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:161-79.
96. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE et al. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:743-55.
97. Filatova S, Koivumaa-Honkanen H, Hirvonen N et al. Early motor developmental milestones and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2017;188:13-20.
98. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
99. 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.
100. Koning JPF, Tenback DE, van Os J et al. Dyskinesia and Parkinsonism in antipsychotic-naive patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:723-31.
101. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y et al. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2012;198:7-11.
102. Ohi K, Shimada T, Nitta Y et al. The Five-Factor Model personality traits in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2016;240:34-41.
103. Potvin S, Marchand S. Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain* 2008;138:70-8.
104. Ward KE, Friedman L, Wise A et al. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;22:197-213.
105. Yan C, Cao Y, Zhang Y et al. Trait and state positive emotional experience in schizophrenia: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e40672.
106. Selten JP, Cantor-Graae E, Nahon D et al. No relationship between risk of schizophrenia and prenatal exposure to stress during the Six-Day War or Yom Kippur War in Israel. *Schizophr Res* 2003;63:131-5.
107. O'Rourke K. An historical perspective on meta-analysis: dealing quantitatively with varying study results. *J Roy Soc Med* 2007;100:579-82.
108. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
109. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
110. Kempton MJ, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra-high clinical risk: a complementary meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:622-3.
111. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
112. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
113. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228:808-15.
114. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
115. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
116. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J* 2016;2016:7146341.
117. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
118. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
119. Fusar-Poli P, Marcolte-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
120. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Addington J. Intensive community outreach for those at ultra high risk of psychosis: dilution, not solution. *Lancet Psychiatry* 2016;3:18.
121. Fusar-Poli P, Palombini E, Davies C et al. Why transition risk to psychosis is not declining at the OASIS ultra high risk service: the hidden role of stable pretest risk enrichment. *Schizophr Res* (in press).
122. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
123. Kirkbride J, Hameed Y, Ankireddypalli G et al. The epidemiology of first-episode psychosis in early intervention in psychosis services: findings from the Social Epidemiology of Psychoses in East Anglia [SEPEA] Study. *Am J Psychiatry* 2017;174:143-53.
124. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 2013;12:187-97.
125. Selten J-P, van Os J, Cantor-Graae E. The social defeat hypothesis of schizophrenia: issues of measurement and reverse causality. *World Psychiatry* 2016;15:294-5.
126. Mizrahi R. Social stress and psychosis risk: common neurochemical substrates? *Neuropsychopharmacology* 2016;41:666-74.
127. Holtzman CW, Trotman HD, Goulding SM et al. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience* 2013;249:172-91.
128. Steinheuser V, Ackermann K, Schonfeld P et al. Stress and the city: impact of urban upbringing on the (re)activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 2014;76:678-85.
129. Mewes R, Reich H, Skoluda N et al. Elevated hair cortisol concentrations in recently fled asylum seekers in comparison to permanently settled immigrants and non-immigrants. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1051.
130. Powell ND, Sloan EK, Bailey MT et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via beta-adrenergic induction of myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:16574-9.

131. Akdeniz C, Tost H, Streit F et al. Neuroimaging evidence for a role of neural social stress processing in ethnic minority-associated environmental risk. *JAMA Psychiatry* 2014;71:672-80.
132. Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 2011;474:498-501.
133. Haddad L, Schafer A, Streit F et al. Brain structure correlates of urban upbringing, an environmental risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:115-22.
134. Selten JP, Booi J, Buwalda B et al. Biological mechanisms whereby social exclusion may contribute to the etiology of psychosis: a narrative review. *Schizophr Bull* (in press).
135. Egerton A, Howes OD, Houle S et al. Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:293-301.
136. Frissen A, van Os J, Habets P et al. No evidence of association between childhood urban environment and cortical thinning in psychotic disorder. *PLoS One* 2017;12:e0166651.
137. Keskinen E, Marttila R, Koivumaa-Honkanen H et al. Search for protective factors for psychosis – a population-based sample with special interest in unaffected individuals with parental psychosis. *Early Interv Psychiatry* (in press).
138. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:485-515.
139. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of polygene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
140. Vassos E, Di Forti M, Coleman J et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;81:470-7.
141. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
142. Iyegbe C, Campbell D, Butler A et al. The emerging molecular architecture of schizophrenia, polygenic risk scores and the clinical implications for GxE research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:169-82.
143. Hartley S, Barrowclough C, Haddock G. Anxiety and depression in psychosis: a systematic review of associations with positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:327-46.
144. Mishara AL, Fusar-Poli P. The phenomenology and neurobiology of delusion formation during psychosis onset: Jaspers, Truman symptoms, and aberrant salience. *Schizophr Bull* 2013;39:278-86.
145. Achim AM, Maziade M, Raymond E et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull* 2011;37:811-21.
146. Newton-Howes G, Tyrer P, North B et al. The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modelling. *Psychol Med* 2008;38:1075-82.
147. Gumley AI, Taylor HEF, Schwannauer M et al. A systematic review of attachment and psychosis: measurement, construct validity and outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:257-74.
148. Large M, Sharma S, Compton MT et al. Cannabis use and earlier onset of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:555-61.
149. Murray RM, Quigley H, Quattrone D et al. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry* 2016;15:195-204.
150. Bramness JG, Rognli EB. Psychosis induced by amphetamine. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:236-41.
151. Roncero C, Ros-Cucurull E, Daigre C et al. Prevalence and risk factors of psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Actas Esp Psiquiatr* 2012;40:187-97.
152. Reeve S, Sheaves B, Freeman D. The role of sleep dysfunction in the occurrence of delusions and hallucinations: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2015;42:96-115.
153. Folsom D, Jeste DV. Schizophrenia in homeless persons: a systematic review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:404-13.
154. Padgett FE, Miltsiou E, Tiffin PA. The co-occurrence of nonaffective psychosis and the pervasive developmental disorders: a systematic review. *J Intellect Dev Disabil* 2010;35:187-98.
155. Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
156. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JP. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ* 2013;347:f4501.
157. Millan MJ. An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: from pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology* 2013;68:2-82.

DOI:10.1002/wps.20490