

Тестирование структурных моделей психопатологии на геномном уровне

Irwin D. Waldman¹, Holly E. Poore¹, Justin M. Luningham², Jingjing Yang³

¹Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA;

²Department of Population Health Sciences, Georgia State University, Atlanta, GA, USA;

³Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Waldman I, Poore H, Luningham J, Yang J. Testing structural models of psychopathology at the genomic level. *World Psychiatry*. 2020;19(3):350-359.

Резюме

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) выявил сотни генетических локусов, связанных с уязвимостью к серьезным психическим расстройствам, а пост-GWAS анализ показал существенные генетические корреляции между этими расстройствами. Эти данные подтверждают существование структуры психопатологии более высокого порядка как на генетическом, так и на фенотипическом уровнях. Несмотря на недавние усилия совместных консорциумов, в том числе Консорциума по Иерархической таксономии психопатологии (HiTOP), данная структура остается неясной. В настоящем исследовании мы протестировали несколько альтернативных структурных моделей психопатологии на геномном уровне, используя генетические корреляции между четырнадцатью психическими расстройствами и соответствующими психологическими характеристиками, оцененными на основе сводной статистики GWAS. Наиболее подходящая модель включала четыре коррелированных фактора более высокого порядка (экстернализацию, интернализацию, проблемы мышления и нейроонтогенетические расстройства), которые демонстрировали различные паттерны генетических корреляций с внешними переменными валидности и объясняли значительную генетическую вариативность составляющих их нарушений. Двухфакторная модель, включающая общий фактор психопатологии и четыре специфических фактора, подходит хуже, чем модель, описанная выше. Были протестированы несколько модификаций модели для изучения места в общей психопатологической структуре таких патологий, как биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и расстройство пищевого поведения. Наиболее подходящая модель показала, что расстройства пищевого поведения и обсессивно-компульсивное расстройство с одной стороны и биполярное расстройство и шизофрения с другой, вместе нагружают один и тот же фактор проблем мышления. Эти данные подтверждают некоторые измерения HiTOP более высокого порядка и предполагают сходную структуру психопатологии на геномном и фенотипическом уровнях.

Ключевые слова: Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), Консорциума по Иерархической таксономии психопатологии (HiTOP), психические расстройства, психологические характеристики, экстернализация, интернализация, проблемы мышления, нейроонтогенетические расстройства.

За последние несколько лет исследования по полногеномному поиску ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS) помогли лучше понять генетические основы ряда психических расстройств, в том числе шизофрении, биполярного аффективного расстройства и депрессии¹⁻³. В дополнение к выявлению воспроизводимых генетических локусов, связанных с этими расстройствами, различные методы пост-GWAS анализа выявили количество вариаций признаков, обусловленных генетическими факторами, то есть наследуемостью на основе однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP)^{4,5}, а также генетические корреляции между признаками⁶. Недавние исследования показали значимые генетические корреляции между различными психическими расстройствами^{6,7}, отражающие фенотипические корреляции и предполагающие наличие общей генетической уязвимости, которая отражает структуру психопатологии более высокого порядка⁸⁻¹⁰.

В литературе были предложены различные модели фенотипической структуры, лежащей в основе психопатологии, которые отражали бы наиболее значимые корреляции между психическими расстройствами: двухфакторная модель, включающая экстернализирующие и интернализирующие измерения¹¹, трехфакторная модель, которая различает дистресс от страхов в рамках интернализации¹², и модели, включающие фактор проблем мышления¹³.

Одна теоретическая концептуализация структуры психопатологии, которую предлагает Консорциум по Иерархической Таксономии Психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP)⁸, утверждает, что риск психопатологии определяется общим фактором (*p* фактором), влияющим на конкретные спектры психопатологии (например, интернализацию, расстройства мышления), которые, в

свою очередь, влияют на более конкретные аспекты или субфакторы (например, страхи и дистресс) и расстройства (например, большое депрессивное расстройство).

Двухфакторная модель, состоящая из общего фактора, который влияет на развитие всех расстройств, и специфических факторов, отражающих ковариацию, связанную с группами расстройств (например, экстернализации и интернализации), стала резко популярной среди исследователей психопатологии. Тем не менее, статистики указали на трудности в проведении различий между двухфакторной и коррелирующей факторной моделями^{14,15} и тенденцию к смещению индексов соответствия в пользу двухфакторной модели¹⁶⁻¹⁸.

Некоторые исследователи утверждают, что анализ на генетическом и психобиологическом уровне вносят вклад в изучение психопатологии и позволяют дополнить то, что мы получили из статистических сравнений¹⁴. С учетом вышесказанного, а также наличия генетических корреляций разной силы, наблюдаемых между психическими расстройствами и соответствующими психологическими характеристиками, исследование структуры психопатологии более высокого порядка на геномном уровне является важным направлением.

В двух недавних исследованиях изучалась факторная структура психопатологии и связанных с ней характеристик на геномном уровне. Grotzinger et al.¹⁹ изучали модель, содержащую один общий фактор психопатологии, используя сводную статистику GWAS для шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства (БДР), посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и тревожных расстройств. В результате было показано, что для каждого расстройства выявлена от умерен-

Фенотип	Исследование	Год	Источник данных	Размер выборки	Дизайн исследования	Размер эффекта	Происхождение
СДВГ	DeMontis et al. ²¹	2017	PGC, iPSYCH	20,183/35,191	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
Алкогольная зависимость	Walters et al. ³⁷	2018	PGC	10,206/28,480	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
Зависимость от каннабиноидов	Agrawal et al. ³⁸	2018	PGC	3,757/9,931	Случай-контроль	Бета	Европейцы
Употребление табака	Furberg et al. ²⁶	2010	PGC, TGC	73,853	Непрерывное	Бета	Европейцы
Агрессия	Pappa et al. ³⁰	2016	EAGLE	18,988	Непрерывное	Бета	Европейцы
Антисоциальное поведение	Tielbeek et al. ²⁸	2017	BroadABC	16,400	Непрерывное	Бета	Европейцы
РПП	Duncan et al. ²⁴	2017	PGC	3,495/10,982	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
Тревожные расстройства	Otowa et al. ²⁷	2016	PGC, ANGST	7,016/14,745	Случай-контроль	Бета	Европейцы
ПТСР	Duncan et al. ²⁴	2017	PGC	2,424/7,113	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
БДР	Wray et al. ¹	2018	PGC, iPSYCH	59,851/113,154	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
ОКР	Arnold et al. ²⁵	2017	PGC, IOCDF-GC, OCGAS	2,688/7,037	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
Шизофрения	Ripke et al. ²	2014	PGC	36,989/113,075	Случай-контроль	ОШ	Смешанное
Биполярное расстройство	Stahl et al. ³	2019	PGC	20,352/31,358	Случай-контроль	ОШ	Европейцы
РАС	Grove et al. ²²	2019	PGC, iPSYCH	18,382/27,969	Случай-контроль	ОШ	Европейцы

*СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, БДР – большое депрессивное расстройство, ОКР - обсессивно-компульсивное расстройство, РАС – расстройства аутистического спектра, РПП – расстройство пищевого поведения, PGC – Консорциум психиатрической геномики, iPsych – Инициатива Фонда Лундбека по интегративным психиатрическим исследованиям, EAGLE – Ранняя генетика и эпидемиология жизненного цикла, BroadABC – Крупный консорциум антисоциального поведения, ANGST – Исследования нейрогенетики тревожных расстройств, IOCDF-GC – Международный фонд ОКР в коллаборации с генетическими исследованиями, OCGAS – Совместные исследования генетической ассоциации ОКР, TGC – Консорциум генетических исследований табака, ОШ – отношение шансов, Бета – стандартизованный коэффициент регрессии.

Фенотип	Исследование	Год	Источник данных	Размер выборки	Дизайн исследования	Размер эффекта	Происхождение
Невроз	Okbay et al. ³¹	2016	SSGAC	298,420	Непрерывное	Бета	Европейцы
Симптомы депрессии	Okbay et al. ³¹	2016	SSGAC	161,460	Непрерывное	Бета	Европейцы
Субъективное благополучие	Okbay et al. ³¹	2016	SSGAC	298,420	Непрерывное	Бета	Европейцы
Экстраверсия	Van Den Berg et al. ³³	2015	GPC	170,910	Непрерывное	Бета	Европейцы
Доброжелательность	De Moor et al. ³⁴	2012	GPC	20,669	Непрерывное	Бета	Европейцы
Сознательность	De Moor et al. ³⁴	2012	GPC	20,669	Непрерывное	Бета	Европейцы
Открытость	De Moor et al. ³⁴	2012	GPC	20,669	Непрерывное	Бета	Европейцы
Уровень образования	Lee et al. ³²	2018	SSGAC	766,345	Непрерывное	Бета	Европейцы
Одиночество	Gao et al. ³⁵	2016	PGC	10,760	Непрерывное	Бета	Смешанное
Индекс массы тела	Yengo et al. ³⁶	2018	GIANT + UK Biobank	681,275	Непрерывное	Бета	Европейцы
Количество детей	Barban et al. ³⁰	2016	SSGAC	333,702	Непрерывное	Бета	Европейцы
Возраст рождения первого ребенка	Barban et al. ³⁰	2016	SSGAC	237,516	Непрерывное	Бета	Европейцы

*SSGAC – Консорциум Социологической генетической ассоциации, GPC – Консорциум генетики личности, PGC – Консорциум психиатрической геномики, GIANT – Консорциум генетических исследований антропометрических признаков, Бета – стандартизованный коэффициент регрессии.

ной до высокой степени нагрузка на общий фактор, то есть генетическая ковариация среди психических расстройств может быть зафиксирована с помощью факторного анализа. Lee et al.²⁰ использовали исследовательский подход для изучения генетической ковариации среди восьми психических расстройств с использованием сводной статистики GWAS и нашли доказательства в пользу трехфакторной модели, включающей факторы компульсивного поведения, расстройств настроения и психотических расстройств, а также нейронтгенетические расстройства.

В настоящем исследовании мы использовали четырнадцать крупнейших GWAS для психических расстройств и связанных с ними психологических характеристик, чтобы получить оценки генетических корреляций и протестировать альтернативные структурные модели психопатологии на геномном уровне. Мы включили больше расстройств и характеристик и протестировали больше альтернативных моделей психопатологии, чем в предыдущих исследованиях^{19,20}, руководствуясь данными из литературы о фенотипах и ранее установленными генетическими корреляция-

ми. Мы также оценили конструктивную достоверность (construct validity) наиболее подходящей модели, оценив генетические корреляции между факторами высшего порядка и внешними переменными, такими как уровень образования и личностные характеристики.

МЕТОДЫ

Сводная статистика GWAS

Мы провели систематический поиск в репозиториях общедоступных сводных статистических данных GWAS по психическим расстройствам и соответствующих внешних переменных.

Сводная статистика для синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)²¹, расстройств аутистического спектра (РАС)²², биполярного расстройства³, нервной анорексии²³, большого депрессивного расстройства (БДР)¹, шизофрении², посттравматического стрессового расстройства (ПТСР)²⁴, обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР)²⁵, употребления табака²⁶ и тревожных расстройств²⁷ была взята из репозитория Консорциума психиатрической геномики (Psychiatric Genomics Consortium, PGC). Некоторые образцы были дополнены данными из других консорциумов, таких как Инициативы Фонда Лундбека по интегративным психиатрическим исследованиям (Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, iPSYCH) для лечения СДВГ, РАС и БДР; Исследований нейрогенетики тревожных расстройств (Anxiety NeuroGenetics Study, ANGST); Международный фонд ОКР в коллаборации с генетическими исследованиями (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative, IOCDF-GC) и Совместных исследований генетической ассоциации ОКР (OCD Collaborative Genetics Association Studies, OCGAS) для ОКР; Консорциума генетических исследований табака (Tobacco and Genetics Consortium, TGC). Сводные статистические данные по антисоциальному поведению²⁸ были получены от Крупного консорциума антисоциального поведения (Broad Antisocial Behavior Consortium, BroadABC), а по агрессии²⁹ из Консорциума по ранней генетике и эпидемиологии жизненного цикла (Early Genetics and Lifecourse Epidemiology, EAGLE) (табл. 1).

Сводные статистические данные о возрасте при рождении первого ребенка и количестве детей³⁰, неврозе, субъективном благополучии, симптомах депрессии³¹ и уровне образования³² были получены из репозитория Консорциума Социологической генетической ассоциации (Social Science Genetic Association Consortium, SSGAC); экстраверсии³³, открытости к опыту, доброжелательности и сознательности³⁴ из репозитория Консорциума генетики личности (Genetics of Personality Consortium, GPC); для одиночества³⁵ от PGC; и для индекса массы тела³⁶ данные были получены из репозитория Консорциума генетических исследований антропометрических признаков (Genetic Investigation of Anthropometric Traits, GIANT) и биобанка Великобритании (табл. 2).

Когда не было возможности найти сводную статистику для существующего GWAS в свободном доступе, с авторами соответствующих публикаций связывались по электронной почте и просили предоставить статистику. Так это было в случае алкогольной зависимости³⁷ и зависимости от каннабиноидов³⁸. При наличии результатов более чем одного GWAS для одного заболевания, выбирался последний и наиболее крупный GWAS. За исключением шизофрении и одиночества, для которых были доступны только GWAS из смешанных популяций, мы использовали сводные статистические данные по лицам европейского происхождения.

Употребление табака, антисоциальное поведение, агрессия и все внешние переменные оценивались с использованием дизайна исследования с непрерывными переменными,

тогда как GWAS для всех других психических расстройств использовал дизайн «случай-контроль». Общий размер выборки, включенной в анализ, составил 658 640 участников.

Статистический анализ

Все анализы проводились с использованием недавно разработанного пакета Геномное Моделирование структурными уравнениями (Genomic Structural Equation Modeling, SEM)R¹⁹. Геномное SEM использует новое расширение широко используемого метода регрессии по шкале неравновесного сцепления (LD score)⁴, который вычисляет генетическую ковариацию между признаками на основе сводных статистических данных GWAS из нескольких исследований (например, из-за общих контрольных образцов) учитывается регрессией.

Геномная SEM сначала оценивает матрицу S генетической ковариации $p \times p$, содержащую основанную на SNP наследуемость для каждого из p расстройств или признаков по диагонали и генетических ковариаций среди p нарушений и признаков в недиагональных элементах. Неопределенность оценки S , требующаяся для точной оценки модели, фиксируется в матрице V , которая содержит квадрат стандартных ошибок оценок в S по диагонали и ковариацию между каждой парой элементов S не диагональным элементом. Эти недиагональные члены отражают потенциальное перекрытие, или совпадение, выборки по признакам.

После того как сводная статистика GWAS была определена для четырнадцати психических расстройств и характеристик, файлы из публичного доступа были отформатированы для предварительной обработки геномного SEM. Затем была рассчитана матрица генетической ковариации с использованием LD весами (LD weights) для популяций европейской этнической принадлежности, предоставленных Институтом Броуда, и функцией регрессии по шкале неравновесного сцепления пакета Genomic SEM R. Затем матрица генетической ковариации S и связанная с ней матрица выборки V использовались для анализа подбора (соответствия) модели.

Предварительно указанные структурные модели были приведены в соответствие и оценены с использованием функции несоответствия взвешенных наименьших квадратов (weighted least squares, WLS). WLS напрямую включает в себя матрицу V и также рекомендуется для оценки максимальной вероятности создателями Genomic SEM¹⁹.

Альтернативные априоры предполагаемые структурные модели были приведены в соответствие и сравнены с использованием подтверждающего факторного анализа (confirmatory factor analysis, CFA). Чтобы оценить соответствие каждой модели, мы использовали сравнительный индекс соответствия (CFI) и байесовский информационный критерий (BIC). Соответствие каждой модели оценивалось с использованием комбинации CFI и BIC. Ввиду того, что каждый индекс соответствия по отдельности имеет свои сильные стороны и ограничения, не удалось достичь консенсуса по поводу использования одного индекса для оценки адекватности соответствия модели³⁹.

CFI – это абсолютный индекс соответствия модели, где значения $>0,90$ указывают на хорошее соответствие^{40,41}, тогда как BIC – это относительный индекс соответствия модели, который можно использовать для выбора альтернативных моделей^{39,42}. Модель с самым низким значением BIC считается наиболее подходящей моделью, и было показано, что различия в BIC >10 представляют собой весомый довод в пользу модели с более низким BIC⁴³. Модели считались несостоятельными, если они содержали факторные нагрузки, выходящие за рамки, незначительно отличающиеся от нуля или имеющие очень большие стандартные ошибки.

Таблица 3, Генетические корреляции между четырнадцатью психическими расстройствами и связанными характеристиками

	AGG	ADHD	ASD	CIGS	CAN	ALC	ASB	ANX	MDD	PTSD	BIP	OCD	SCZ	ED
AGG	1													
ADHD	0,77	1												
ASD	0,49	0,37	1											
CIGS	0,52	0,41	0,07	1										
CAN	0,81	0,42	0,03	0,12	1									
ALC	0,12	0,41	0,02	0,33	0,12	1								
ASB	0,24	0,52	0,21	0,20	0,41	0,59	1							
ANX	0,67	0,30	0,28	0,09	0,35	0,54	0,42	1						
MDD	0,46	0,56	0,44	0,16	0,23	0,44	0,55	0,89	1					
PTSD	0,40	0,52	0,24	0,44	0,41	0,33	0,36	0,09	0,49	1				
BIP	0,11	0,12	0,13	0,20	0,34	0,24	0,11	0,18	0,33	0,07	1			
OCD	0,38	-0,16	0,12	-0,05	0,25	-0,27	-0,05	0,30	0,30	0,42	0,32	1		
SCZ	0,04	0,12	0,21	0,11	0,07	0,09	0,09	0,26	0,37	0,18	0,68	0,33	1	
ED	-0,20	-0,26	-0,08	-0,12	0,04	-0,10	-0,10	0,09	0,20	-0,02	0,18	0,50	0,23	1

* AGG – агрессия, ADHD – синдром дефицита внимания и гиперактивности, ASD – расстройства аутистического спектра, CIGS – количество выкуриваемых сигарет в день, CAN – зависимость от каннабиноидов, ALC – алкогольная зависимость, ASB – антисоциальное поведение, ANX – тревожные расстройства, MDD – большое депрессивное расстройство, PTSD – посттравматическое стрессовое расстройство, BIP – биполярное расстройство, OCD – обсессивно-компульсивное расстройство, SCZ – шизофрения, ED – расстройства пищевого поведения, Границы обозначают корреляции между расстройствами в каждой дименсии более высокого порядка,

Таблица 4. Модели и статистика соответствия моделей

	χ^2	df	CFI	BIC	Модель сравнения	Δ BIC
1. Один общий фактор	1052	77	0,71	1427,0		
2. Три фактора корреляции (EXT, INT и TP)	554	74	0,86	969,3	1	457,7
3. Четыре фактора корреляции (EXT, INT, TP и SUD)	548	71	0,86	1003,5	2	+34,2
4. Четырехфакторная модель (EXT, INT, TP и некоррелированный NDD)	419	71	0,90	874,5	2	94,8
5. Четыре фактора корреляции (EXT, INT, TP и NDD; ED на INT)	385	71	0,91	840,5	4	34,0
6. Двухфакторная модель с четырьмя некоррелированными специфическими факторами (ED на INT)	400	63	0,90	962,7	5	+122,2
Модифицированные модели четырех факторов корреляции						
5a. Четыре фактора корреляции, BIP на TP и EXT	384	70	0,91	852,9	5	12,4
5b. Четыре фактора корреляции, BIP на TP и INT	383	70	0,91	851,9	5	11,4
5c. Четыре фактора корреляции, OCD на TP и INT	385	70	0,91	853,9	5	13,4
5d. Четыре фактора корреляции, OCD на INT	402	71	0,90	857,5	5	17,0
5e. Четыре фактора корреляции, MDD на INT и TP	382	70	0,91	850,9	5	10,4
5f. Четыре фактора корреляции, ED на INT и EXT	модель не была протестирована					
5g. Четыре фактора корреляции, ED на INT и TP	341	70	0,92	809,9	5	30,6
5h. Четыре фактора корреляции, ED на TP	341	71	0,92	796,5	5	44,0
5i. Двухфакторная модель с четырьмя некоррелированными специфическими факторами (ED on TP only)	366	63	0,91	928,7	5h	+132,2

*CFI – сравнительный индекс соответствия, BIC – байесовский информационный критерий, EXT – фактор экстернализации, INT – фактор интернализации, TP – фактор проблем мышления, SUD – фактор расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, NDD – фактор нейроонтогенетического расстройств, BIP – биполярное расстройство, OCD – обсессивно-компульсивное расстройство, MDD – большое депрессивное расстройство, ED – расстройства пищевого поведения. Модель, выделенная жирным шрифтом, является наиболее подходящей моделью на основе разницы $BIC > 10$. Δ BIC со знаком плюс указывают на то, что более простые модели подходят лучше, чем более сложные модели.

Пользовательские модели были предоставлены программному обеспечению Genomic SEM в синтаксисе lavaan⁴⁴. Для оценки и сопоставления различных гипотез относительно латентной факторной структуры психопатологии были определены шесть моделей CFA с возрастающей сложностью. Альтернативные модели были определены, как указано ниже.

Модель 1 включала единый общий фактор, лежащий в основе всех расстройств и черт характера. Модель 2 характеризовалась тремя взаимосвязанными психопатологическими факторами (экстернализация, интернализация и проблемы мышления). Экстернализацию для СДВГ, агрессии, алкогольной зависимости, зависимости от каннабиноидов, употребления табака и антисоциального поведения; интернализацию для БДР, ПТСР, тревожных расстройств и расстройств пищевого поведения; проблемы мышления при шизофрении, биполярном расстройстве, ОКР и РАС.

Модель 3 включала четыре взаимосвязанных фактора: экстернализация, интернализация, проблемы мышления и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. Модель 4 постулировала четырехфакторную структуру, расширяющую Модель 2, в которой нейроонтогенетические нарушения – то есть СДВГ, РАС и агрессия – связаны с уникальным фактором. В этой модели нейроонтогенетические нарушения были указаны с помощью так называемых перекрестных нагрузок (cross-loadings): они были индикаторами тех же факторов из предыдущей трехфакторной модели, а также нового фактора, не коррелирующего с тремя другими. Модель 5 была похожа на модель 4, за исключением того, что СДВГ, РАС и агрессия влияли только на фактор нейроонтогенетических расстройств, который коррелировал со всеми другими факторами.

Таблица 5. Стандартизированные факторные нагрузки и факторные корреляции из Модели 5h (стандартизованный коэффициент регрессии со стандартной ошибкой)

	EXT	INT	TP	NDD
Антисоциальное поведение	0,64 (0,14)***			
Употребление табака	0,43 (0,09)***			
Алкогольная зависимость	0,75 (0,13)***			
Зависимость от каннабиноидов	0,47 (0,16)**			
ПТСР		0,56 (0,09)***		
БДР		0,95 (0,10)***		
Тревожные расстройства		0,72 (0,09)***		
РПП			0,25 (0,05)***	
Шизофрения			0,90 (0,05)***	
Биполярное расстройство			0,76 (0,04)**	
ОКР				0,39 (0,05)***
РАС				0,52(0,05)***
Агрессия				0,74(0,12)***
СДВГ				0,77(0,06)***
EXT	–			
INT	0,66 (0,14)***	–		
TP	0,41 (0,08)***	0,42 (0,05)***	–	
NDD	0,67 (0,15)***	0,75 (0,09)***	0,19 (0,04)***	–

*ADHD – синдром дефицита внимания и гиперактивности, ASD – расстройства аутистического спектра, MDD – большое депрессивное расстройство, PTSD – посттравматические стрессовые расстройства, OCD – обсессивно-компульсивное расстройство, EXT – фактор экстернализации, INT – фактор интернализации, TP – фактор проблем мышления, NDD – фактор нейроонтогенетических расстройств.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Модель 6 определяла двухфакторную модель с общим психопатологическим фактором и четырьмя несвязанными специфическими факторами (экстернализация, интернализация, проблемы с мышлением и нейроонтогенетические расстройства). В этой модели все расстройства имеют как общий фактор, так и соответствующие им специфические факторы, которые независимы от общего фактора и других специфических. Эта структура подразумевает, что корреляции между всеми расстройствами и характеристиками в рамках доменов психопатологии обусловлены только общим фактором, тогда как корреляции между расстройствами и характеристиками внутри доменов психопатологии обусловлены факторами, специфичными для домена.

Было создано также несколько исследовательских моделей (модели 5a-5h). Такая необходимость связана с противоречивостью данных в литературе относительно места некоторых психических расстройств (биполярное расстройство, ОКР, БДР и расстройства пищевого поведения) в структуре психопатологии. Все они были протестированы как варианты Модели 5.

Наконец, мы оценили генетические корреляции факторов психопатологии более высокого порядка с несколькими внешними переменными. Эти генетические корреляции оценивались в рамках модели измерения таким образом, что соответствующие факторы для расстройств корреляции факторов более высокого порядка с внешними переменными оценивались одновременно в Genomic SEM.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Генетические корреляции между четырнадцатью психическими расстройствами и соответствующими характеристиками показаны в табл. 3. Наиболее сильные корреляции наблюдаются между расстройствами внутри каждом домене психопатологии (экстернализация, интернализация, проблемы мышления и нейроонтогенетические расстройства). Корреляция между расстройствами среди доменов психопатологии в некоторых случаях также имеет умеренную величину.

Статистика соответствия альтернативных моделей, отражающая структуру психопатологии, представлена в табл. 4. Сначала мы сравнили модель с одним общим фактором (Модель 1) с трехфакторной моделью, включающей экстернализованные, интернализованные дименсии и проблемы мышления (Модель 2). Модель 2 подходила значительно лучше Модели 1: показатель CFI приближался к 0,90, и BIC был гораздо меньше. Затем мы протестировали Модели 3, 4 и 5, каждая из которых включала четыре фактора. Модель 3 (включала экстернализацию, интернализацию, проблемы с мышлением и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ) имела большее значение BIC, чем Модель 2, что указывает на то, что добавление фактора ассоциированных с употреблением психоактивных веществ расстройств сделало модель менее подходящей. Напротив, Модель 4 (определяющая фактор нейроонтогенетических расстройств, как не связанный с факторами экстернализации, интернализации и проблемами с мышлением) подходит лучше, чем модель трех коррелированных факторов, что отражалось в меньшем значении BIC. Модель 5, в которой фактор нейроонтогенетических расстройств коррелировал с другими факторами, имела CFI выше 0,90 и значительно сниженный BIC. Наконец, Модель 6 (двухфакторная модель, включающая в себя общий фактор и четыре специфических фактора экстернализации, интернализации, проблем с мышлением и нейроонтогенетических расстройств, где все факторы не коррелировали друг с другом) подходила хуже, чем Модель 5.

Модели, в которых биполярное расстройство нагружало проблемы мышления и экстернализацию (Модель 5a) или проблемы мышления и интернализацию (Модель 5b), были отвергнуты, поскольку они подходили хуже, чем Модель 5, и так как биполярное расстройство имело слабую и отрицательную нагрузку на экстернализацию и интернализацию. (т.е. $-0,01$, $SE=0,10$ и $-0,05$, $SE=0,10$, соответственно).

Модель, в которой ОКР нагружало проблемы мышления и интернализации (Модель 5c), была отвергнута, так как она подходит хуже, чем Модель 5, в том числе и из-за незначительной нагрузки ОКР на интернализацию (т.е. $0,06$, $SE=0,09$). Аналогично Модель, в которой ОКР нагружает

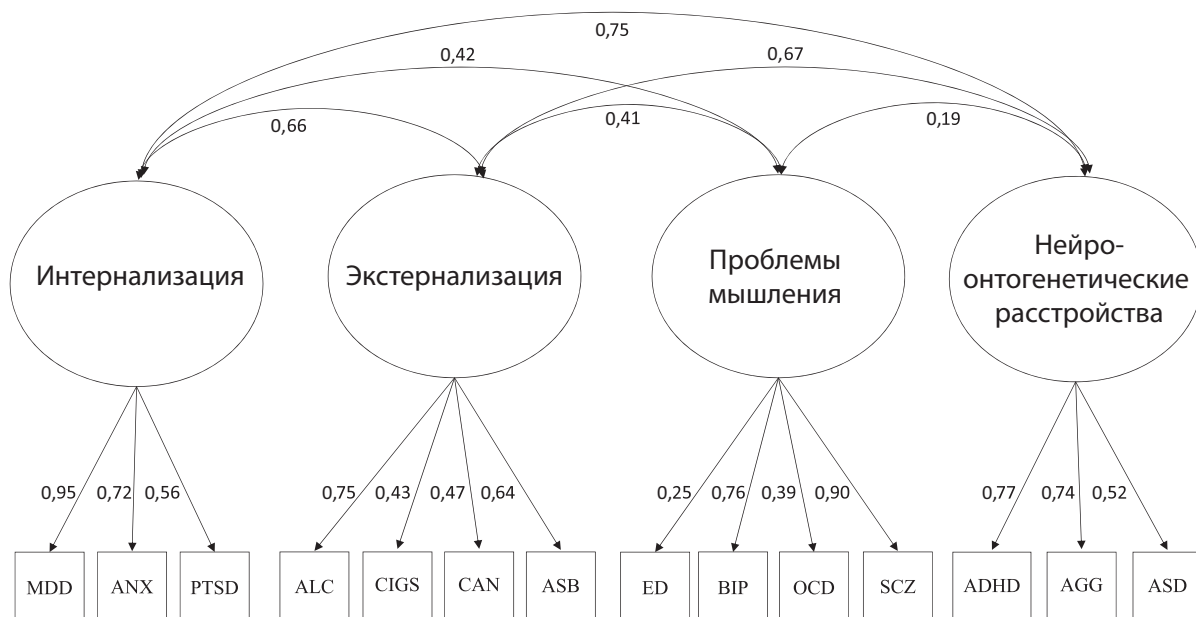


Рисунок 1. Наиболее подходящая модель факторного анализа.

SCZ – шизофрения, OCD – обсессивно-компульсивное расстройство, BIP – биполярное расстройство, ASD – расстройства аутистического спектра, PTSD – посттравматическое стрессовое расстройство, MDD – большое депрессивное расстройство, ANX – тревожные расстройства, ED – расстройства пищевого поведения, ASB – антисоциальное поведение, ALC – алкогольная зависимость, CAN – зависимость от каннабиноидов, CIGS – количество выкуриваемых сигарет в день, ADHD – синдром дефицита внимания и гиперактивности, AGG – агрессия.

только интернализацию (Модель 5d), подходит хуже, чем модель, в которой она нагружала только проблемы мышления.

Модель, в которой БДР нагружала интернализацию и проблемы мышления (Модель 5е), была отклонена, потому что она подходила хуже Модели 5, и ввиду того, что БДР имела отрицательную нагрузку на проблемы мышления (-10, SE=0,15) и ее нагрузка на интернализацию была за пределами допустимого диапазона (1,05, SE=0,17).

Модели, в которых расстройства пищевого поведения нагружали интернализацию и экстернализацию (Модель 5f) или интернализацию и проблемы мышления (Модель 5g), были отклонены либо потому, что они не работали (Модель 5f), либо из-за отрицательной нагрузки на интернализацию (Модель 5g: -0,27, SE=0,08). Однако модель, в которой расстройства пищевого поведения нагружали только проблемы мышления (Модель 5h), подходила лучше Модели 5, и расстройства пищевого поведения нагружали в этой модели сильнее всего по сравнению с любой другой протестированной моделью.

Мы также протестировали двухфакторную версию этой модели (Модель 5i), которая подошла хуже, чем Модель 5, и имела сомнительные характеристики модели. В частности, нагрузки всех расстройств на экстернализирующие и интернализирующие специфические факторы стали незначимыми, а некоторые нагрузки стали отрицательными (каннабис и ПТСР) после учитывания их нагрузки на общий фактор, в то время как учитывание нагрузки РПП на общий фактор было отрицательным и незначимым. Кроме того, многие стандартные ошибки факторных нагрузок были намного больше, чем в моделях четырех коррелированных факторов.

Таким образом, наши результаты предполагают, что наиболее подходящая модель включает четыре умеренно коррелирующих фактора: экстернализацию, интернализацию, проблемы с мышлением и нейроонтогенетические расстройства, при которых расстройства пищевого поведения влияют только на проблемы с мышлением (Модель 5h). Как показано на рис. 1 и в табл. 5, все факторные нагрузки и корреля-

ции были значимыми, поскольку они более чем в два раза превышали стандартные ошибки и варьировались от умеренных до высоких значений. Исключением были расстройства пищевого поведения, которые имели небольшую, но значимую нагрузку на проблемы мышления. Среднее значение генетической дисперсии расстройств и характеристик, объясняемых факторами, было значительным (интернализация = 0,54, экстернализация = 0,33, проблемы мышления = 0,38 и нейроонтогенетические расстройства = 0,49).

Факторы экстернализации и интернализации положительно и умеренно коррелировали со всеми другими факторами и друг с другом, в то время как проблемы мышления и нейроонтогенетические расстройства коррелировали слабо. Как показано на рис. 1, фактор нейроонтогенетических расстройств был в от умеренной до высокой степени генетически коррелирован с факторами экстернализации и интернализации (0,67 и 0,75 соответственно), что позволяет предположить, что гены, предрасполагающие к нейроонтогенетическим расстройствам в раннем детстве, также предрасполагают к экстернализирующим и интернализирующим расстройствам в более позднем детстве, подростковом и взрослом возрасте.

На рис. 2 представлены различные генетические корреляции между измерениями психопатологии более высокого порядка из модели 5h и внешними переменными, перечисленными в табл. 2. Экстернализирующий фактор сильнее коррелировал с экстраверсией, возрастом рождения первенца (отрицательно) и уровнем образования (отрицательно), чем факторы интернализации и нейроонтогенетических расстройств. Дименсия проблем мышления имела самые слабые корреляции с внешними переменными. Дименсии экстернализирующих и нейроонтогенетических расстройств сильнее коррелировали с общим числом рожденных детей, чем дименсии интернализации или проблем мышления.

Напротив, фактор интернализации был сильно связан с одиночеством, симптомами депрессии, субъективным благополучием (отрицательно) и неврозом. Факторы экстернализации и нейроонтогенетических расстройств были силь-

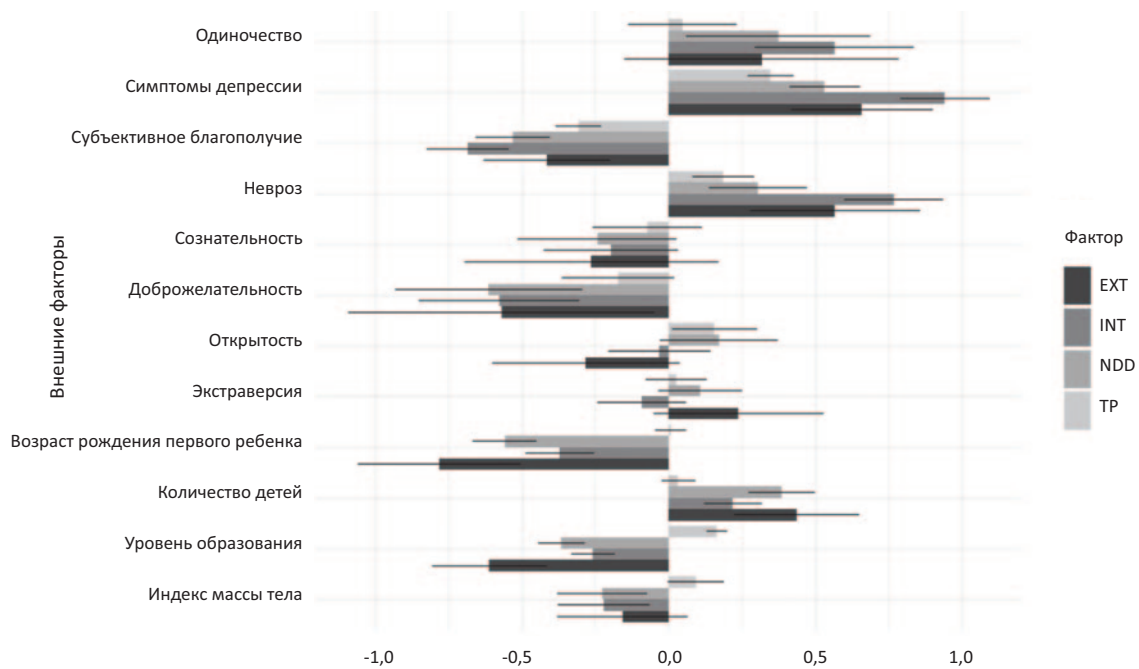


Рисунок 2. Генетические корреляции внешних переменных с четырьмя психопатологическими факторами более высокого порядка. EXT – фактор экстернализации высшего порядка, INT – фактор интернализации высшего порядка, TP – фактор проблем мышления высшего порядка, NDD – фактор нейроонтогенетических расстройств высшего порядка. Столбцы указывают 95% доверительный интервал.

нее связаны с этими критериями, чем проблемы мышления. Экстернализирующие, интернализирующие и нейроонтогенетические расстройства имели аналогичные отрицательные связи с сознательностью, доброжелательностью и индексом массы тела. Наконец, проблемы мышления положительно коррелировали с открытостью опыту и уровнем образования, тогда как другие факторы были либо не связаны, либо отрицательно связаны с данным критерием.

Наиболее важно то, что направленность связи между четырьмя факторами психопатологии высшего порядка и внешними критериями была предсказуема, и относительная величина генетических корреляций четырех факторов с внешними критериями также соответствовала теоретическим ожиданиям. Например, все дименсии психопатологии имели некоторую связь с одиночеством, симптомами депрессии и субъективным благополучием, но фактор интернализации имел наибольшие ассоциации. Эти различные паттерны генетических корреляций свидетельствуют о внешней обоснованности факторов психопатологии более высокого порядка.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании факторный анализ сводной статистики GWAS для четырнадцати психических расстройств и связанных с ними характеристик выявил четыре умеренно коррелирующих фактора: экстернализацию, интернализацию, проблемы мышления и нейроонтогенетические расстройства, - которые продемонстрировали различные паттерны генетических корреляций с внешними переменными. Бифакторная модель, включающая общий фактор психопатологии подходила хуже соответствующей модели наиболее подходящих коррелированных факторов и давала проблемные характеристики модели, вынуждающие пересмотреть подход.

Учитывая, что в нашем анализе использовалась сводная статистика GWAS из четырнадцати различных исследований, стоит отметить, что наша наиболее подходящая модель отражала особенности, обнаруженные во многих факторных анализах фенотипов, такие как средние и высокие факторные нагрузки и умеренные факторные корреляции. Эти особенности и четыре фактора в нашей наиболее под-

ходящей модели отражают важные аспекты модели психопатологии HiTOP.

Кроме того, каждый GWAS включает метаанализы отдельных когорт, а не одной когорты, в которой участники сообщали обо всех расстройствах одновременно. Таким образом, на наш анализ не влияют общая ошибка измерения, систематические ошибки в ответах, дисперсия общего метода и небольшой размер выборки, что может в целом повлиять на фенотипические исследования.

Стоит отметить, что многие из протестированных нами моделей не соответствовали общепринятым стандартам хорошего соответствия модели, вероятно, из-за ограничений существующей сводной статистики GWAS. Однако наиболее подходящая модель действительно превзошла стандарты хорошего соответствия (т.е. CFI>0,90). Эти четыре фактора также были по-разному связаны с внешними переменными, что позволяет предположить, что они представляют значимо различные аспекты психопатологии. Направление и величина этих корреляций согласуются с предыдущими фенотипическими^{45,46} и генетическими исследованиями^{31,47-49} дименсий психопатологии высшего порядка.

Наконец, фактор нейроонтогенетических расстройств был генетически коррелирован в от умеренной до высокой степени с факторами экстернализации и интернализации, что позволяет предположить, что гены, предрасполагающие к нейроонтогенетическим расстройствам раннего детства, также предрасполагают к экстернализирующим и интернализирующим расстройствам в более позднем детстве, подростковом и взрослом возрасте. Это предполагает этиологическую основу ассоциации СДВГ или РАС в детстве с антисоциальным поведением, злоупотреблением ПАВ, тревогой и депрессией в подростковом и взрослом возрасте.

Два предыдущих исследования моделировали структуру психопатологии с использованием сводной статистики GWAS^{19,20}, и наши результаты подтверждают основной вывод этих исследований о том, что факторный анализ можно использовать для моделирования генетической ковариации среди психопатологических расстройств. Настоящее исследование дополняет эту литературу, посредством включения большего количества психических расстройств и связанных с ними психологических характеристик в ана-

лиз и тестирования большого количества альтернативных моделей психопатологии.

Наиболее подходящая модель в текущем исследовании показала, что расстройство пищевого поведения и ОКР, с одной стороны, и биполярное расстройство, и шизофрения, с другой, вместе нагружают один и тот же фактор проблем мышления, что воспроизводит результаты предыдущего исследования¹⁹. Мы также подтвердили, что РАС и СДВГ вместе воздействуют на отдельный фактор нейроонтогенетических расстройств²⁰.

Тем не менее, наши результаты отличаются от двух предыдущих исследований по ряду важных аспектов. Во-первых, с помощью CFA мы обнаружили, что четырнадцать расстройств и родственных характеристик, включенных в наше исследование, лучше всего представлены четырьмя коррелированными факторами, включая фактор проблем мышления, на который влияют биполярное расстройство, шизофрения, ОКР и расстройства пищевого поведения. Во-вторых, наши результаты предполагают, что нагрузки при БДР сочетаются с другими интернализирующими расстройствами, а не с биполярным расстройством и шизофренией. Эти различия между исследованиями показывают, как включение или исключение определенных расстройств или признаков, а также использование различных статистических методов может давать разные результаты.

Для расстройств, место которых в многомерной структуре психопатологии более высокого порядка все еще спорно, мы протестировали альтернативные модели, в которых расстройство нагружено множеством факторов. Наиболее заметной такой модификацией является анализ расстройств пищевого поведения, которые, в конечном итоге, нагружают на фактор проблем мышления. Недавно структурные модели психопатологии предположили, что расстройства пищевого поведения можно поместить в рамки интернализации^{50,51}, хотя некоторые модели предполагают, что это отдельная дименсия⁸. Наше открытие о том, что эти расстройства наиболее сильно нагружают фактор проблем мышлением, по-видимому, предполагает, что этот фактор характеризуется нарушением познания, обнаруживаемым при различных психопатологических расстройствах. Отношение расстройств пищевого поведения к этому фактору согласуется с предыдущими исследованиями, в которых была обнаружена существенная ковариация между расстройствами пищевого поведения и ОКР^{52,53}, который также нагружал фактор проблем с мышлением в текущем исследовании.

Наши результаты также могут быть контекстуализированы в современной литературе по фенотипической структуре психопатологии. Модель HiTOP включает в себя большинство форм психопатологии, некоторые из которых не изучались в GWAS и поэтому не были включены в текущий анализ. Однако сравнение наших результатов с моделью HiTOP дает интересные результаты. Во-первых, модель HiTOP и другие фенотипические модели психопатологии^{54,55} различают расторможенные (например, употребление психоактивных веществ) и антагонистические (например, антисоциальные личностные и другие расстройства личности) формы экстернализации. Однако в нашем анализе модель, которая отделяла патологию употребления психоактивных веществ от других экстернализованных расстройств, не сработала.

Во-вторых, в рамках HiTOP расстройства пищевого поведения и ОКР сгруппированы в рамках интернализирующей психопатологии, тогда как в текущем исследовании они были лучше всего охарактеризованы в рамках фактора проблем мышления. Наконец, модель HiTOP предварительно утверждает, что манию можно отразить как в факторах интернализации, так и в факторах расстройства мышления. Наша неспособность отделить манию от депрессии при би-

полярном расстройстве помешала проверить эту модель. Скорее, биполярное расстройство связано с другими расстройствами мышления, что, возможно, отражает сильную генетическую связь между более тяжелой манией и шизофренией³.

По мере того, как станет доступна сводная статистика GWAS по более узким дименсиям психопатологии, мы сможем тестировать более подробные модели, заложенные в рамках HiTOP, такие как различие между страхами и дистрессом в рамках интернализации и моделирование дименсий отчужденности и соматоформной психопатологии.

Моделирование дименсий психопатологии более высокого порядка может иметь несколько преимуществ для генетических исследований по сравнению с отдельным изучением каждого диагноза. Они отражают более бережливое и точное представление психопатологии^{8,56}, имеют более высокую наследуемость, использование плейотропии для увеличения генетических ассоциаций^{57,58}, большие генетические корреляции с внешними переменными, большую статистическую мощность для обнаружения генетических ассоциаций благодаря большому количеству информации, содержащейся в скрытых непрерывных, по сравнению с наблюдаемыми категориальными фенотипами^{54,55}, и устранение ошибки измерения.

Эти преимущества, а также GWAS более узких фенотипов (например, различных тревожных расстройств) должны увеличивать генетический сигнал и, следовательно, количество значимых ассоциаций в масштабе всего генома, обнаруженных в GWAS⁵⁹. Разрешающая способность таких факторных анализов возрастает по мере того, как отдельные мета-анализы GWAS становятся крупнее, и поскольку непрерывные психопатологические дименсии включаются в качестве фенотипов в GWAS, что в результате должно приводить к более высокой наследуемости на основе GWAS и большому генетическому сигналу для модель.

В будущих исследованиях с использованием GWAS непрерывных психопатологических дименсий на больших выборках следует попытаться воспроизвести структуру психопатологии более высокого порядка, представленную в этом исследовании.

Благодарности

Ранние версии этой работы были представлены на 32-м заседании Общества исследований в области психопатологии и 49-м заседании Ассоциации генетики поведения. Авторы благодарны Консорциумам, которые предоставили сводную статистику GWAS, и хотели бы поблагодарить А. Grotzinger, М. Nivard и Е. Tucker-Drob за их помощь в использовании их программы Genomic-SEM для анализа данных. I.D. Waldman, H.E. Poore и J.M. Luninghant внесли равный вклад в эту работу.

Библиография

1. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depressive disorder. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
2. Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
3. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51:793-803.
4. Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2015;47:291-5.
5. Evans L, Tahmasbi R, Vrieze S et al. Comparison of methods that use whole genome data to estimate the heritability and genetic architecture of complex traits. *Nat Genet* 2018;50:737-45.
6. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 2015;47:1236-41.

7. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:6395.
8. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
9. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
10. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychol Bull* 2017;143:142-86.
11. Achenbach TM. The classification of children's psychiatric symptoms: a factor-analytic study. *Psychol Monogr* 1966;80:1-37.
12. Watson D. Rethinking the mood and anxiety disorders: a quantitative hierarchical model for DSM-V. *J Abnorm Psychol* 2005;114:522-36.
13. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
14. Bonifay W, Lane SP, Reise SP. Three concerns with applying a bifactor model as a structure of psychopathology. *Clin Psychol Sci* 2017;5:184-6.
15. Eid M, Geiser C, Koch T et al. Anomalous results in G-factor models: explanations and alternatives. *Psychol Methods* 2017;22:541-62.
16. Morgan G, Hodge K, Wells K et al. Are fit indices biased in favor of bi-factor models in cognitive ability research?: a comparison of fit in correlated factors, higher-order, and bi-factor models via Monte Carlo simulations. *J Intell* 2015;3:2-20.
17. Murray AL, Johnson W. The limitations of model fit in comparing the bi-factor versus higher-order models of human cognitive ability structure. *Intelligence* 2013;41:407-22.
18. Greene AL, Eaton NR, Li K et al. Are fit indices used to test psychopathology structure biased? A simulation study. *J Abnorm Psychol* 2019;128:740-64.
19. Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nat Hum Behav* 2019;3:513-25.
20. Lee PH, Anttila V, Won H et al. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell* 2019;179:1469-82.
21. Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019;51:63-75.
22. Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;51:431-44.
23. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2017;174:850-8.
24. Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE et al. Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 2018;23:666-73.
25. Arnold PD, Askland KD, Barlassina C et al. Revealing the complex genetic architecture of obsessive-compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2018;23:1181-8.
26. Furberg H, Kim Y, Dackor J et al. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:441-7.
27. Otowa T, Hek K, Lee M et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2016;21:1391-9.
28. Tielbeek JJ, Johansson A, Polderman TJC et al. Genome-wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1242-50.
29. Pappa I, St Pourcain B, Benke K et al. A genome-wide approach to children's aggressive behavior: the EAGLE consortium. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171:562-72.
30. Barban N, Jansen R, de Vlaming R et al. Genome-wide analysis identifies 12 loci influencing human reproductive behavior. *Nat Genet* 2016;48:1462-72.
31. Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet* 2016;48:624-33.
32. Lee JJ, Wedow R, Okbay A et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet* 2018;50:1112-21.
33. van den Berg SM, de Moor MH, Verweij KJ et al. Meta-analysis of genomewide association studies for extraversion: findings from the Genetics of Personality Consortium. *Behav Genet* 2016;46:170-82.
34. de Moor MH, Costa PT, Terracciano A et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for personality. *Mol Psychiatry* 2012;17:337-49.
35. Gao J, Davis LK, Hart AB et al. Genome-wide association study of loneliness demonstrates a role for common variation. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:811-21.
36. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2018;27:3641-9.
37. Walters RK, Polimanti R, Johnson EC et al. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2018;21:1656-69.
38. Agrawal A, Chou YL, Carey CE et al. Genome-wide association study identifies a novel locus for cannabis dependence. *Mol Psychiatry* 2018;23:1293-302.
39. Loehlin JC. *Latent variable models*, 4th ed. Hillsdale: Erlbaum, 2004.
40. Cole DA. Utility of confirmatory factor analysis in test validation research. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:584-9.
41. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model* 1999;6:1-55.
42. Markon KE, Krueger RF. An empirical comparison of information-theoretic selection criteria for multivariate behavior genetic models. *Behav Genet* 2004;34:593-610.
43. Raftery AE. Bayesian model selection in social research. *Sociol Methodol* 1995;25:111-63.
44. Rosseel Y. lavaan: an R package for structural equation modeling. *J Stat Soft* 2012;48:1-36.
45. Castellanos-Ryan N, Briere FN, O'Leary-Barrett M et al. The structure of psychopathology in adolescence and its common personality and cognitive correlates. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1039-52.
46. Tackett JL, Lahey BB, van Hulle C et al. Common genetic influences on negative emotionality and a general psychopathology factor in childhood and adolescence. *J Abnorm Psychol* 2013;122:1142-53.
47. Kendler KS, Myers J. The boundaries of the internalizing and externalizing genetic spectra in men and women. *Psychol Med* 2014;44:647-55.
48. Hatoum AS, Mitchell EC, Morrison CL et al. GWAS of over 427,000 individuals establishes GABAergic and synaptic molecular pathways as key for cognitive executive functions. *bioRxiv* 2019;674515.
49. Baselmans BML, van de Weijer MP, Abdellaoui A et al. A genetic investigation of the well-being spectrum. *Behav Genet* 2019;49:286-97.
50. Forbush KT, Chen PY, Hagan KE et al. A new approach to eating-disorder classification: using empirical methods to delineate diagnostic dimensions and inform care. *Int J Eat Disord* 2018;51:710-21.
51. Forbush KT, Hagan KE, Kite BA et al. Understanding eating disorders within internalizing psychopathology: a novel transdiagnostic, hierarchical-dimensional model. *Compr Psychiatry* 2017;79:40-52.
52. Forbes MK, Kotov R, Ruggero CJ et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
53. Halmi KA, Sunday SR, Klump KL et al. Obsessions and compulsions in anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord* 2003;33:308-19.
54. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2007;116:645-66.
55. Michelini G, Barch DM, Tian Y et al. Delineating and validating higher-order dimensions of psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. *Transl Psychiatry* 2019;9:261.
56. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
57. Maier R, Moser G, Chen GB et al. Joint analysis of psychiatric disorders increases accuracy of risk prediction for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Am J Hum Genet* 2015;96:283-94.
58. Maier R, Zhu Z, Lee SH et al. Improving genetic prediction by leveraging genetic correlations among human diseases and traits. *Nat Commun* 2018;9:989.
59. Waszczuk MA, Eaton NR, Krueger RF et al. Redefining phenotypes to advance psychiatric genetics: implications from hierarchical taxonomy of psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2020;129:143-61.

DOI: 10.1002/wps.20772