

FIDMAG informa

ESQUIZOFRENIA

SCHIZOPHRENIA

FIDMAG publica en la revista de alto impacto, **The Lancet**, un artículo de actualización sobre la esquizofrenia.

Sameer Jauhar

Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College, London, UK.

Mandy Johnstone

Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College, London, UK
National Psychosis Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK.

Peter J McKenna

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Barcelona, Spain.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, Madrid, Spain.

Autor de correspondencia: pmckenna@fidmag.com

Artículo publicado en **The Lancet (IF: 79.323; D1) 2022; 399: 473–86.**
Doi:10.1016/s0140-6736(21)01730-x

Resumen

La esquizofrenia, caracterizada por síntomas psicóticos y, en muchos casos, por el deterioro social y laboral, sigue siendo un reto etiológico y terapéutico. Contrariamente a la creencia popular, el trastorno es modestamente más frecuente en hombres que en mujeres. La división de los síntomas en síndrome positivo, negativo y desorganizado está respaldada por análisis factorial. Los síntomas catatónicos no son específicos de la esquizofrenia y los llamados síntomas de primer rango ya no se consideran importantes desde el punto de vista diagnóstico. El deterioro cognitivo se reconoce ahora como una característica clínica más del trastorno. El agrandamiento de los ventrículos, acompañado por una reducción del volumen cerebral de alrededor del 2%, son hallazgos establecidos. Los cambios funcionales cerebrales se producen en diferentes subregiones de la corteza frontal y podrían deberse a una alteración en la interacción a gran escala entre las redes cerebrales. La alteración neuroquímica, que implica la función de la dopamina y el glutamato, cuenta con amplio respaldo. Actualmente, se reconoce que la contribución genética a la esquizofrenia es en gran medida poligénica y los factores de nacimiento y de los primeros años de vida también tienen un papel etiológico importante. El pilar del tratamiento continúa siendo los fármacos que bloquean los receptores de la dopamina; una intervención psicológica, la terapia cognitivo-conductual, tiene efectos relativamente pequeños sobre los síntomas. Otras áreas de debate son el uso de cannabis y el trauma en la infancia como factores causales, si se da un deterioro cerebral progresivo tras el inicio, y el éxito a largo plazo de la llamada intervención temprana.

Palabras clave: esquizofrenia, síntomas, causas, tratamientos, futuro.

Abstract

Schizophrenia, characterised by psychotic symptoms and in many cases social and occupational decline, remains an aetiological and therapeutic challenge. Contrary to popular belief, the disorder is modestly more common in men than in women. A division of symptoms into positive, negative, and disorganisation syndromes is supported by factor analysis. Catatonic symptoms are not specific to schizophrenia and so-called first rank symptoms are no longer considered diagnostically important. Cognitive impairment is now recognised as a further clinical feature of the disorder. Lateral ventricular enlargement and brain volume reductions of around 2% are established findings. Brain functional changes occur in different subregions of the frontal cortex and might ultimately be understandable in terms of disturbed interaction among large-scale brain networks. Neurochemical disturbance, involving dopamine and glutamate functions, is supported by indirect and direct evidence. The genetic contribution to schizophrenia is now recognised to be largely polygenic. Birth and early life factors also have an important aetiological role. The mainstay of treatment remains dopamine receptor-blocking drugs; a psychological intervention, cognitive behavioural therapy, has relatively small effects on symptoms. Other areas of debate include cannabis and childhood adversity as causative factors, whether there is progressive brain change after onset, and the long-term success of early intervention initiatives.

Keywords: schizophrenia, symptoms, causes, treatments, future.

La esquizofrenia es considerada una de las enfermedades psiquiátricas más graves. Muchas de las personas que desarrollan el trastorno no se recuperan del todo, e incluso aquellos pacientes que tienen buena trayectoria, el diagnóstico tiene consecuencias que cambian su vida, como el aislamiento social, la estigmatización, etc. Las tasas de desempleo oscilan entre el 70 y 90% en Europa. Los malos hábitos de salud, el aumento de peso, el tabaquismo y el uso de sustancias reducen la esperanza de vida entre 13 y 15 años, sumado a una tasa de suicidio del 5%. [1]

Epidemiología

De acuerdo con la visión tradicional, una de cada 100 personas desarrollará esquizofrenia a lo largo de su vida, y ambos sexos se ven afectados por igual. Los estudios recientes muestran que el riesgo promedio a lo largo de la vida es del 11.9 por 1000. [2] Sin embargo, ahora parece que la frecuencia del diagnóstico es modestamente mayor en hombres [3]. La esquizofrenia suele desarrollarse en los primeros años de la edad adulta; en hombres, su incidencia alcanza un máximo en los primeros años de la veintena y disminuye de forma constante desde ese momento. En las mujeres, el pico es menos agudo y el descenso menos pronunciado. El apoyo a un segundo pico de incidencia en mujeres a partir de la edad mediana es limitado. La esquizofrenia puede aparecer por primera vez en la adolescencia y su aparición en la infancia está documentada aunque es de muy baja frecuencia. [4]

Características clínicas

El trastorno se caracteriza por un conjunto de síntomas, que han sido divididos en síntomas positivos (delirios, alucinaciones y trastorno formal del pensamiento) y síntomas negativos (falta de voluntad, reducción del habla y aplanamiento afectivo). Los estudios de análisis factorial han señalado que realmente hay tres grupos de

síntomas: distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones), desorganización (principalmente trastorno formal del pensamiento) y síntomas negativos. [ej. 5]. La catatonía también se reconoce en la esquizofrenia, y incluye estereotipias y manierismos, así como otras conductas motoras anormales que muchas veces se producen en el contexto de estupor o excitación. En la actualidad, son poco comunes las presentaciones catatónicas de la esquizofrenia, especialmente en países de ingresos altos, y se ven también en pacientes con trastorno afectivo mayor, autismo y otras afecciones neurológicas y médicas. Como consecuencia, se ha relegado la catatonía al estatus no específico en el DSM-V.

Tradicionalmente se han considerado como criterio para el diagnóstico de la esquizofrenia los llamados síntomas de primer rango, como las alucinaciones auditivas referidas al paciente en tercera persona, cambios subjetivos en la propiedad del pensamiento (inserción, retirada y emisión de pensamientos) y pasividad (la experiencia de acciones, sensaciones corporales y emociones controladas por fuerzas externas). Sin embargo, estos síntomas ya no forman parte de los criterios del DSM-V, aunque según una revisión Cochrane de 2015 [6], estos síntomas de primer rango podían identificar correctamente a personas con esquizofrenia en un 75-95% de las veces.

A lo largo de los últimos 40 años, se ha reconocido además, que el deterioro cognitivo forma parte del cuadro clínico de la esquizofrenia. Los pacientes suelen (pero no en todos los casos) mostrar bajo rendimiento en tareas de función ejecutiva, memoria a largo plazo y atención sostenida, así como un grado de deterioro intelectual general.

Curso

La mayoría de los pacientes muestra síntomas prodrómicos que pueden durar de una semana hasta varios años, aunque la duración media no supera los 12 meses. Estos síntomas prodrómicos son heterogéneos y van desde sentimientos indefinibles de cambio interior,

pasando por el desarrollo de nuevos intereses y cambios de humor, hasta el aislamiento y el deterioro en el funcionamiento. Las recientes iniciativas para identificar (y tratar) a personas de alto riesgo también han destacado la aparición de síntomas psicóticos intermitentes y breves [7]. Cuando aparecen síntomas psicóticos francos, suelen ser inicialmente episódicos, que posteriormente pueden volverse persistentes, formando así la presentación de la esquizofrenia crónica. Los síntomas negativos también tienden a ser sustanciales en la esquizofrenia crónica y contribuyen de forma considerable al deterioro en el funcionamiento que se da en el trastorno. A pesar de las opiniones pesimistas iniciales sobre el curso de la enfermedad, alrededor del 40% de los pacientes con esquizofrenia hoy en día tienen una evolución favorable. Sin embargo, la recuperación completa es menos frecuente: según un meta-análisis solo se produce el 13.5% de los casos [8].

Causas

Kraepelin, quien describió por primera vez la esquizofrenia, estaba convencido de que el trastorno era una enfermedad cerebral. Por el contrario, Bleuler era partidario de que tanto los factores biológicos como los psicológicos desempeñaban un papel importante. En el siglo XX con el auge del psicoanálisis, se enfatizaron los factores psicodinámicos individuales y familiares.

En 1976 Johnstone et al. [9] realizaron el primer estudio de neuroimagen estructural (TAC) y encontraron evidencias de un agrandamiento de los ventrículos en 17 pacientes. Años después la neuroimagen estructural ha confirmado estos hallazgos junto con la reducción del volumen cerebral en un 2%, que afecta principalmente a zonas frontales, temporales e hipocampo y en menor medida en zonas parietales y occipitales.

La presencia de anomalías funcionales cerebrales también está bien establecida. Uno de los primeros hallazgos fue la hipofrontalidad (reducción de la actividad en la corteza prefrontal), inicialmente

encontrado en reposo y más tarde durante la realización de tareas ejecutivas. Y aunque estudios posteriores han mostrado resultados contradictorios, los meta-análisis han mostrado apoyo a esta hipofrontalidad [10]. Estudios de neuroimagen más recientes han documentado una tercera anomalía: el fallo en desactivación en la corteza frontal medial [11]. Esta región es clave en la llamada red por defecto, un conjunto de regiones cerebrales que están activas en reposo pero que se desactivan durante la realización de tareas que requieren atención. Esto podría apuntar a una alteración en la interacción entre redes de tareas positivas (que se activan durante tareas cognitivas) y redes de tareas negativas (la red por defecto).

Por otra parte, dadas las remisiones y recaídas típicas del trastorno y la respuesta al tratamiento farmacológico, se considera también que sus manifestaciones clínicas podrían reflejar una alteración neuroquímica subyacente. Dos neurotransmisores han surgido como los principales candidatos, la dopamina y el glutamato. El origen de la hipótesis de la dopamina se debe al efecto terapéutico de los fármacos antipsicóticos que depende de su capacidad para reducir la función dopaminérgica, y en segundo lugar a que el abuso de anfetaminas puede producir un estado indistinguible de la esquizofrenia. Hallazgos recientes han demostrado un aumento de la liberación sináptica de la dopamina estimulada por la anfetamina en pacientes con esquizofrenia y sin medicación. Además, estudios recientes han revelado una mayor síntesis de dopamina en esquizofrenia prodrómica, en la que el tratamiento farmacológico no es un factor de confusión, así como en varios estudios en pacientes sin tratar y con el diagnóstico bien establecido. [12]

La hipótesis del glutamato tiene su origen en el uso recreativo de la fenciclidina que produce estados psicóticos floridos y a veces prolongados. Posteriormente, se ha estudiado el uso de la ketamina (fármaco similar a la fenciclidina) en voluntarios sanos encontrando un patrón de síntomas, en cierto modo, parecido al de la esquizofrenia, aunque no igual -los efectos principales de la ketamina son la intensificación o embotamiento afectivo y la distorsión de la percepción y en la mitad de los participantes se dan ideas referenciales similares a las de la psicosis. [13]

Otra teoría del origen de la esquizofrenia, la teoría del neurodesarrollo, ha recibido gran apoyo, principalmente a través de los llamados estudios de cohortes (“birth cohorts” en inglés). Estos estudios siguen a un elevado número de personas desde su nacimiento, algunas de las cuales desarrollarán la esquizofrenia en la edad adulta. Estos estudios han establecido la presencia de una desventaja menor en el coeficiente intelectual de los individuos que llegan a desarrollar esquizofrenia [14]. También han encontrado retrasos leves en los hitos del desarrollo temprano y un mayor número de complicaciones del parto. Otros hallazgos son una mayor tasa de temblores, espasmos y movimientos atetoides en la infancia y experiencias de tipo psicótico antes de los 11 años [15].

Se reconoce que la esquizofrenia es en parte un trastorno genético. Su heredabilidad oscila entre el 64% en estudios de pedigrí [16] y el 81% en estudios de gemelos [17]. En 2014, el entonces mayor estudio de asociación de todo el genoma, identificó 108 loci genéticos asociados a la esquizofrenia, utilizando un estricto umbral estadístico [18]. Este hallazgo estableció finalmente que la esquizofrenia es un trastorno poligénico, que representa los efectos acumulados de cientos o posiblemente miles de genes. En este estudio se destacaron varios genes expresados en el cerebro, el gen receptor de dopamina D2 y varios genes implicados en los canales de calcio activados por voltaje y en la transmisión neuronal glutamatérgica, así como genes expresados fuera del SNC que tienen funciones importantes en la inmunidad, como los linajes de linfocitos B.

Tratamiento

La principal, y hasta ahora única, clase de fármacos de eficacia probada en la esquizofrenia, los antipsicóticos, actúan bloqueando la familia D2 de receptores dopaminérgicos postsinápticos. Un gran número de ensayos clínicos apoyan la conclusión de que estos fármacos reducen los síntomas, en particular los síntomas positivos, pero también en cierta medida los negativos, y mejoran el funcionamiento social [19]. Sin embargo, tienen importantes

efectos secundarios, como la sedación, aumento de peso y en particular, los síntomas extrapiramidales. Estos últimos incluyen la discinesia tardía, un síndrome de movimientos involuntarios que suele ser irreversible y raras veces pone en peligro la vida del paciente [20].

La respuesta a los antipsicóticos suele ser incompleta, y entre el 20 y 30% de los pacientes son resistentes al tratamiento [21]. En 1988 se demostró que uno de los antipsicóticos, la clozapina producía una mejora en el 30% de los pacientes resistentes al tratamiento [22, 23]. El uso de la clozapina necesita un control sanguíneo regular debido al riesgo del 3.8% de neutropenia y agranulocitosis en los primeros tres meses de tratamiento. Tras la clozapina se han desarrollado otros antipsicóticos “atípicos” o “de segunda generación”, que tienen una modesta ventaja terapéutica sobre los antipsicóticos convencionales, pero ninguno compite con la clozapina [23]. Algunos, aunque no todos, también causan menos efectos secundarios extrapiramidales.

A pesar de la revolución biológica, el interés por el papel de los factores psicológicos en la esquizofrenia sigue siendo grande. Esto ha llevado a aplicar la terapia cognitivo-conductual, tradicionalmente adaptada para las cogniciones disfuncionales en la depresión, a los delirios y alucinaciones. Hasta la fecha se han realizado hasta 50 ensayos controlados aleatorizados, muchos de ellos rigurosos y actualmente el National Institute for Health and Care Excellence, recomienda la TCC para todos los pacientes con esquizofrenia [24]. Sin embargo, un exhaustivo meta-análisis en 2014 informó un tamaño del efecto pequeño, de 0.33 para los síntomas generales y de 0.25 para los síntomas positivos [25] y meta-análisis más recientes encuentran resultados similares.

Controversias e incertidumbre

Tradicionalmente se ha considerado que síntomas como las alucinaciones y los delirios están fuera del ámbito de la experiencia normal. Sin embargo, en el año 2000 un estudio holandés [26] reportó de que el 5.8% de la población sin enfermedad psiquiátrica informaron de delirios menores, esporádicos o no angustiosos, y un 3.3% experimentaron alucinaciones que tampoco se consideraron clínicamente relevantes. En la actualidad se estima que las tasas de estas experiencias se sitúan entre el 5.2 y el 7.2%.

Estos hallazgos llevaron a Johns y van Os [27] a proponer que la psicosis debía considerarse como un rasgo cuantitativo que se distribuye en la población. Esta aproximación, la “fenotipia extendida de la esquizofrenia” tiene mucha repercusión actualmente. Sin embargo, los estudios aún no han demostrado que las experiencias de tipo psicótico sigan una distribución continua en la población y algunos autores defienden que la cifra de prevalencia del 5-7% podría ser una sobreestimación, ya que los estudios hasta la fecha no han explorado la naturaleza de las experiencias que informaron los participantes y los pocos que lo han hecho informan de falsos positivos [28].

Las pruebas que relacionan el consumo de cannabis con la esquizofrenia se sitúan entre fuertes y abrumadoras. Un meta-análisis de 2016 informó de una incidencia de un diagnóstico psicótico próximo al doble en personas con un consumo alto de cannabis. [29]. La creciente disponibilidad de formas de cannabis de alta potencia puede aumentar el riesgo aún más: un estudio reciente ha asociado el consumo de cannabis de alta potencia con un incremento de más de cuatro veces al de haber consumido cannabis normal puntualmente. [30]

Durante años se ha considerado la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo, con cambios estructurales a nivel cerebral que permanecían estáticos durante la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes han documentado la pérdida progresiva de volumen cerebral en periodos de 5 a 15 años [31]. Según datos actuales la

tasa de progresión es relativamente pequeña, más marcada en zonas frontales y no parece ser atribuible, o al menos totalmente atribuible al tratamiento con fármacos antipsicóticos [32].

Por último, desde el enfoque psicológico se ha afirmado que existe un vínculo entre los acontecimientos traumáticos en la infancia y el desarrollo posterior del trastorno. En un meta-análisis se examinó la asociación entre el abuso sexual físico y emocional, la negligencia, el acoso escolar y la muerte de uno de los padres y el posterior desarrollo de esquizofrenia reportando una asociación significativa. [33] Sin embargo, este tipo de estudios presentan limitaciones entre las que destaca su uso de diseños retrospectivos, es decir, la información sobre el maltrato se basa en autoinformes y entrevistas realizadas en la vida adulta. Un meta-análisis de 2019 que comparó las medidas retrospectivas de maltrato infantil con las prospectivas informó de un bajo nivel de acuerdo entre las dos ($\kappa = 0.19$) [34].

En las dos últimas décadas se ha realizado un esfuerzo a nivel mundial para intentar mitigar las consecuencias de la esquizofrenia interviniendo de forma temprana. Estos programas incluyen apoyo ocupacional, educación sobre la adherencia a la medicación y factores que pueden precipitar la recaída, así como terapia psicológica. Hay pocas dudas de que la intervención temprana tiene éxito a corto plazo [35], sin embargo, a largo plazo estos hallazgos son menos alentadores: una revisión sistemática de los resultados a 5 años informó de que había pocos indicios de que la gravedad de los síntomas fuera menor durante el seguimiento, o que hubiera mayores tasas de remisión clínica, o un mejor funcionamiento. [36]

El futuro

Una vez determinado el patrón de anomalías estructurales y funcionales cerebrales en la esquizofrenia, el siguiente reto es entender cómo estas alteraciones se traducen en los síntomas del trastorno. Estudios hasta la fecha han encontrado una asociación entre

síntomas negativos y una reducción del grosor de la corteza orbitofrontal, entre los síntomas positivos y una reducción del grosor de la circunvolución temporal superior y entre las alucinaciones y alteraciones en la morfología del giro paracingulado. Sin embargo, los correlatos funcionales cerebrales de los síntomas siguen sin resolver. La neuroquímica también podría desempeñar un papel importante en la explicación de los síntomas del trastorno: por ejemplo, el papel de la dopamina en la recompensa actualmente proporciona una explicación plausible a los delirios y posiblemente también a las alucinaciones [37-8].

La posibilidad de un cribado genético de la esquizofrenia ahora parece viable. Las variantes del número de copias, con su gran tamaño de efecto y su presencia en el 2.3% de los pacientes [39], son un candidato para el análisis de microensayos cromosómicos, especialmente si existen factores como un coeficiente intelectual premórbido bajo, malformaciones congénitas, historia familiar de esquizofrenia, etc. La contribución poligénica, mucho mayor, podría estudiarse mediante las llamadas puntuaciones de riesgo poligénico, predictores individualizados de la susceptibilidad genética a la enfermedad calculados a partir de los recuentos ponderados de miles de variantes de riesgo [40].

La necesidad de tratamientos farmacológicos más allá de los fármacos que bloquean los receptores de dopamina es evidente. Por desgracia, hasta la fecha, ningún fármaco con acción agonista del glutamato ha mostrado beneficios en ensayos amplios y bien controlados. Después de 30 años de ensayos, no parece probable que la TCC tenga mucho más que efectos con tamaño pequeño sobre los síntomas como los delirios y las alucinaciones. Por otro lado, una nueva generación de terapias psicológicas, asistidas por la tecnología, pueden resultar más prometedoras. Un ejemplo es la terapia "avatar" para las alucinaciones auditivas [41].

www.fidmag.org

Bibliografía

1. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010; 24 (suppl): 81–90.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67–76.
3. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019; 4: e229–44.
4. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2013; 22: 539–55.
5. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 341–51.
6. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, et al. First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010653.
7. 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.
8. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1296–306.
9. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924–26.

10. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 811–22.
11. Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarró S, et al. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 2008; 38: 1185–93.
12. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, Howes OD. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1301–11.
13. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 173–79.
14. Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull* 2009; 35: 603–23.
15. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1053–58.
16. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373: 234–39.
17. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1187–92.
18. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–27.

19. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 303–18.
20. Cunningham Owens DG. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs, 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
21. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 511–33
22. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–96
23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31–41.
24. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. National Clinical Guideline Number 178. London: National Collaborating Centre for Mental Health/National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
25. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J, Fung E, Salvador R, Laws KR. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 20–29.
26. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* 2000; 45: 11–20.
27. Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 1125–41.
28. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of

- nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1022–31
29. Sartorius N. Preface. In: Sartorius N, Schulze H, eds. *Reducing the stigma of mental illness; a report from the global programme of the World Psychiatric Association*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005: xi–xii.
 30. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 427–36.
 31. Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 672–79.
 32. Zanelli J, Mollon J, Sandin S, et al. Cognitive change in schizophrenia and other psychoses in the decade following the first episode. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 811–19.
 33. 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.
 34. Baldwin JR, Reuben A, Newbury JB, Danese A. Agreement between prospective and retrospective measures of childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 584–93.
 35. Correll CU, Galling B, Pawar A, et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 555–65

36. Chan SKW, Chan HYV, Devlin J, et al. A systematic review of long-term outcomes of patients with psychosis who received early intervention services. *Int Rev Psychiatry* 2019; 31: 425–40.
37. Feeney EJ, Groman SM, Taylor JR, Corlett PR. Explaining delusions: reducing uncertainty through basic and computational neuroscience. *Schizophr Bull* 2017; 43: 263–72.
38. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 48–58.
39. Sullivan PF, Owen MJ. Increasing the clinical psychiatric knowledge base about pathogenic copy number variation. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 204–09.
40. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry? A review. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 210–19.
41. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 31–40.