

# ‘Young people at high risk for psychosis: conceptual framework, research evidence and treatment opportunities’

Antonio Lasalvia\*, *Guest Editor* and Michele Tansella, *Editor*

First published online 11 September 2012

Over the past two decades, a number of specialized early psychosis detection and treatment programmes have been developed around the world, moving from the assumption that early interventions would produce better clinical and social outcomes for people suffering from psychosis (McGorry *et al.* 2000). Reducing treatment delay from the onset of the initial psychotic episode by early diagnosis and effective treatment (e.g. by shortening the duration of untreated psychosis – DUP) has, however, yielded only modest improvements in outcome (Perkins *et al.* 2005; Marshall *et al.* 2005). This has in turn led to increasing interest in the possibilities for early intervention (even before the onset of frank psychosis). Thus, both researchers and mental health care providers have turned to studying and understanding symptoms in young people who present with an early or premonitory manifestation of impending psychosis. This condition has been variably termed as ‘prodromal’, ‘at-risk mental state’, ‘ultra high risk’, or ‘clinical high risk’ (Schultze-Lutter *et al.* 2011). By focusing on such individuals before specific psychotic symptoms begin, psychiatrists aim to delay or prevent the onset of full blown psychotic disorders (Phillips *et al.* 2005).

The prodrome concept is an example of the application of a ‘clinical staging model’ to psychiatry (McGorry *et al.* 2006). This approach has been long and widely used in general medicine (particularly, in oncology). At its heart is the differentiation of initial and milder clinical phenomena from those that accompany illness extension, progression and chronicity. The fundamental assumptions of clinical staging are twofold: (a) patients in the early stages of an illness have a better response to treatment and a better prognosis than those in later stages; (b) treatments offered in the early stages can be more benign yet more effective.

However, the prodrome concept in psychiatry is not without its challenges. There is wide variability between symptom presentations in individuals and a lack of specificity of many prodromal features that could be, the result of a number of psychiatric conditions (the ‘false positives’ issue). These challenges have implications for early diagnosis and treatment and recent strategies have focused on trying to minimize these problems (Yung & McGorry, 2007).

In parallel and over the same period, there has been a heated debate in the academic field on how this concept might be incorporated in future diagnostic manuals. Thus, the early drafts of the fifth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* included a ‘Psychosis Risk Syndrome’ or ‘Attenuated Psychosis Syndrome’ to describe a condition with recent onset of modest, psychotic-like symptoms and clinically relevant distress and disability (Carpenter, 2009; Yang *et al.* 2010; Woods *et al.* 2010; Corcoran *et al.* 2010). This proposal has raised some controversy in the field with little consensus among authors thus far (Fusar-Poli & Yung, 2012). The DSM 5 ‘Psychotic Disorders’ workgroup, following exhaustive reviews, consultations and a survey of public opinion, concluded that it would be premature to include the ‘Attenuated Psychosis Syndrome’ in the main body of the text at this stage. The DSM 5 workgroup, however, recommended its inclusion in the Appendix as a condition requiring further study, acknowledging that there are compelling reasons to continue to evaluate this new clinical entity and to further develop research in the field (see <http://www.dsm5.org/>). The ‘at risk’ criteria, in fact, represent a useful paradigm for investigating the psychological, neurocognitive, neurobiological and genetic risk factors for psychosis, specifically schizophrenia (Nasrallah *et al.* 2011).

The challenge for research is to identify individuals with a high likelihood of imminent onset of psychotic disorder, or in other words to define a set of predictors which can be reliably used to establish the risk of transition to psychosis (Thornicroft, 2012). Within ‘prodromal’ or ‘at risk’ research, numerous clinical and

---

\* Address for correspondence: Dr Antonio Lasalvia, Department of Public Health and Community Medicine, Section of Psychiatry, University of Verona, Ospedale Policlinico “G.B. Rossi”, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134–Verona, Italy.  
(Email: antonio.lasalvia@univr.it)

psychopathological variables have now been shown to predict the onset of psychosis, including factors that are not directly related to the 'at risk' inclusion criteria, such as schizotypal personality features, basic symptoms, neurocognitive deficits, structural/functional brain abnormalities (Yung & McGorry, 2007). To date, the primary outcome of interest in 'at risk' research has been the development of psychotic disorder, whereby patients are categorised as either having 'transitioned' or 'not transitioned'. However, not all young people identified as being at-risk will develop psychotic disorder: the average transition rate is approximately 22% at 1-year, rising to 36% at 3 years (Fusar-Poli *et al.* 2012a). The transition rate is, in part, a function of the threshold at which psychotic symptoms progress from attenuated to frank 'psychotic disorder'. And this threshold (that was originally based on the level of positive symptoms at which clinicians felt anti-psychotic medication was indicated) is somewhat arbitrary. The first editorial published in this issue (Lin *et al.* 2012) challenged the 'psychosis threshold' currently adopted in the at-risk research, underlining its arbitrary nature. The arbitrary nature of the psychosis threshold is clearly reflected in the different levels of symptoms (and their interpretation) that constitute the threshold for psychosis in the available assessment tools. For instance, using the current model, a young person who has never had any psychotic experiences is assumed to be equivalent to another who continues to present with attenuated psychotic symptoms and functional impairment, but who never progresses over the threshold of frank psychosis. This equivocation is problematic from a clinical point of view, and has clear implications for clinical care and the search for markers of psychosis. Other alternative outcomes are therefore required. The authors (Lin *et al.* 2012) thus advocate the broadening of the term 'outcome' to incorporate non-psychotic diagnoses, functioning and negative symptoms, bearing in mind that not developing a psychotic disorder does not necessarily mean recovery and good outcome. Thus, according to Lin *et al.* (2012), a future challenge for at-risk research is shifting the traditional notion of outcome to reliably include outcomes other than psychosis. Such an expansion is likely to result in better aetiological models of psychosis.

Cognitive deficits may predate the onset of psychosis and have been considered as useful markers of increased vulnerability to disorder (Seidman *et al.* 2010). A number of recent studies, in fact, report that 'high risk' state for psychosis is associated with significant and widespread impairments in neurocognitive functioning. Specifically, subjects at high risk were found to be impaired in general intelligence, executive function, verbal and visual memory, verbal fluency,

attention and working memory, and social cognition. Impairment in verbal fluency and memory functioning seem to be more strongly associated with the onset of psychotic symptoms (Fusar-Poli *et al.* 2012b). Addington & Barbato (2012) specifically address this issue, in a critical review of the literature on neurocognition in people at-risk of psychosis. They report that 'at-risk' individuals show general and specific cognitive deficits (e.g. impairments in verbal fluency) compared with healthy controls, and their cognitive course – similarly to healthy controls – tends to remain stable over time. For those who develop fully blown psychosis compared with those who do not convert, there appear to be minimal differences at baseline with respect to cognition, although over time the converters may show deterioration in some cognitive domains (i.e. verbal IQ, verbal memory, verbal fluency and speed of processing) compared with the non-converters. However, this literature is characterized by a number of inconsistencies that result from methodological limitations. These include: (a) variability in the sample sizes, (b) heterogeneity in the sample composition ('at-risk' individuals generally cluster into several groups, some of them developing a psychotic illness, others remitting from their symptoms, others improving modestly and other are simply false positives), (c) different length of follow up (the risk of transition increases with the duration of follow-up), (d) heterogeneity in the neuropsychological tasks used (e.g. some measures are more sensitive for detection of subtle impairment in specific domains, whereas other explore general intellectual ability). Therefore, given the limited nature of the current available results, further research is required before the role of cognition in prediction of psychosis can be well understood.

In the third editorial, Lawrie *et al.* (2012) discuss the potential value of brain imaging measures for predicting the onset of psychosis in populations at risk for schizophrenia or bipolar disorders, with perhaps greater reliability than standard clinical criteria alone. The authors address this issue in the light of three outstanding pioneering studies conducted by their research group on people at genetic risk of psychosis (i.e. individuals who have two or more affected relatives) – the Edinburgh High Risk Study (EHRS) of Schizophrenia, the Edinburgh Study of Comorbidity (ESC) and the Bipolar Family Study (BFS). Both the EHRS and the ECS showed that a relatively small number of behavioural, cognitive and imaging predictors (i.e. schizotypy, memory impairment and increased prefrontal gyral folding) – the so-called 'extended psychosis phenotype' (Johnstone *et al.* 2007) – can be reliably used to predict schizophrenia years in advance on a single subject basis. On the other hand, the BFS demonstrates a different pattern of abnormalities in those at high genetic risk of bipolar

disorder as compared with people at risk of schizophrenia or healthy controls, a finding consistent with a number of studies indicating that schizophrenia and bipolar disorder might be distinguished by a number of brain imaging approaches. These techniques may yet prove to be able to predict differential response to the types of treatment used in the two disorders, but this remains a work in progress. In fact, some notable limitations need to be acknowledged and addressed before this work can be implemented in clinical practice. Importantly, this will help translate what currently are essentially group profiles into individual risk scores. This translation will allow psychiatrists and researchers to find the optimal combination of imaging and other variables to enhance prediction power, to test the acceptability of these approaches in relevant populations, and then to demonstrate their practicality and cost effectiveness.

A number of methods for identifying those at imminent risk of psychosis have been developed, involving the combination of different clinical and neurobiological risk factors (Yung & McGorry, 2007). However, even using these multiple-gate screening models, the majority of those selected still do not develop the disorder (Saha *et al.* 2012). Identifying features within these populations which seem to be associated with increased risk is a research and clinical priority. Moreover, the significant ethical questions surrounding this research endeavour need to be carefully addressed (Bentall & Morrison, 2002; Corcoran *et al.* 2010).

Research on 'high risk' psychosis represents a key issue in early recognition, secondary prevention and intervention of psychosis and as such constitutes a substantive new frontier in the practice of psychiatry. More effort is therefore needed in this important field of work.

## 'Giovani pazienti ad alto rischio di psicosi: cornice concettuale, evidenze sperimentali e opportunità di trattamento'

Nel corso degli ultimi vent'anni, si sono andati diffondendo in tutto il mondo numerosi programmi d'identificazione e trattamento precoce delle psicosi, muovendo dall'assunto che interventi terapeutici effettuati nelle fasi iniziali di malattia avrebbero prodotto esiti clinici e sociali migliori (McGorry *et al.* 2000). Tuttavia, gli sforzi volti a ridurre l'intervallo tra l'esordio dei sintomi e l'inizio del trattamento (attraverso, ad esempio, la riduzione della durata di psicosi non trattata – DUP) ha prodotto solo modesti miglioramenti dell'esito (Perkins *et al.* 2005; Marshall *et al.* 2005). Conseguentemente, è andato maturando un crescente interesse circa la possibilità di spostare ancora più avanti la fase di intervento precoce (prima, cioè, dell'insorgenza dei sintomi psicotici). Sia i ricercatori che i clinici hanno, pertanto, iniziato a volgere la propria attenzione allo studio dei fenomeni psichici manifestati dai giovani pazienti che si presentano ai servizi lamentando sintomi premonitori di una possibile psicosi. Tale condizione è stata variamente denominata come 'prodromica', 'stato mentale a rischio', 'ad altissimo rischio', 'ad alto rischio clinico' (Schultze-Lutter *et al.* 2011). Obiettivo di questo nuovo approccio è ritardare o prevenire l'insorgenza del disturbo psicotico franco attraverso l'identificazione precoce dei pazienti 'a rischio' (Phillips *et al.* 2005).

Il concetto di fase prodromica rappresenta un esempio dell'applicazione in campo psichiatrico del 'modello di stadiazione clinica' (McGorry *et al.* 2006).

Questo approccio è stato a lungo ed ampiamente utilizzato in medicina (in oncologia, soprattutto). Il nucleo di tale concetto consiste nel differenziare precocemente fenomeni clinici iniziali e dotati di gravità limitata, da quelli che accompagnano l'estensione, la progressione e la fase di cronicità della malattia. Gli assunti fondamentali del 'modello di stadiazione clinica' sono due: (a) i pazienti in fase precoce presentano una risposta migliore al trattamento ed una prognosi più favorevole rispetto a quelli che iniziano le cure in fase più avanzata; (b) i trattamenti forniti in fase iniziale sono meno pesanti ed invasivi e più efficaci. Il concetto di fase prodromica in psichiatria non è, tuttavia, privo di aspetti problematici. Esiste, ad esempio, un'ampia variabilità nella presentazione clinica di questi pazienti e una assai limitata specificità dei sintomi prodromici, che potenzialmente possono essere espressione di numerosi e differenti disturbi psichiatrici (il problema dei 'falsi positivi'). Tali problemi hanno ricadute non indifferenti per la diagnosi e il trattamento dei pazienti in fase prodromica, tanto che di recente sono state sviluppate numerose strategie volte a minimizzarne la portata (Yung & McGorry, 2007).

Parallelamente ha avuto luogo in ambito accademico un acceso dibattito sull'opportunità di trovare uno spazio adeguato a tale costrutto nei futuri manuali diagnostici. I draft iniziali della quinta edizione del *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM)* avevano effettivamente incluso al loro interno una

condizione denominata 'Sindrome da rischio psicotico' o 'Sindrome psicotica attenuata', per definire un quadro caratterizzato da sfumata sintomatologia simil-psicotica, di recente insorgenza, associata a rilevante disagio clinico e compromissione funzionale (Carpenter, 2009; Yang *et al.* 2010; Woods *et al.* 2010; Corcoran *et al.* 2010). La proposta di includere i prodromi delle psicosi nella futura manualistica psichiatrica ha sollevato però numerose controversie, che non hanno consentito di raggiungere consenso unanime tra gli esperti (Fusar-Poli & Yung, 2012). Il gruppo di lavoro sui 'Disturbi Psicotici' del DSM 5, dopo avere esaminato attentamente i dati di letteratura disponibili, consultato i maggiori esperti del settore ed effettuato indagini scrupolose sull'opinione pubblica, ha concluso che è attualmente prematuro includere la 'Sindrome psicotica attenuata' tra le sindromi cliniche principali elencate nel testo. Il gruppo di lavoro del DSM 5, tuttavia, ne ha raccomandata l'inclusione in Appendice tra le condizioni che necessitano di ulteriori studi, riconoscendo che sussistono fondati motivi per proseguire la valutazione di questa nuova entità clinica e per promuovere e sviluppare la ricerca in questo settore (<http://www.dsm5.org/>). La condizione denominata 'a rischio' rappresenta, infatti, un utile paradigma per esplorare i fattori di rischio psicologici, neurocognitivi, neurobiologici e genetici delle psicosi, in particolare di quelle schizofreniche (Nasrallah *et al.* 2011).

Obiettivo della ricerca in questo settore è identificare le persone che presentano un'elevata probabilità di imminente esordio psicotico o, in altre parole, riuscire a definire un insieme di predittori che possano essere utilizzati in maniera affidabile per stabilire il rischio di transizione verso una psicosi (Thornicroft, 2012). La ricerca sui 'prodromi' o sulle condizioni 'a rischio', è stata effettivamente in grado di identificare numerose variabili cliniche e psicopatologiche predittive di transizione verso la psicosi, compresi fattori non direttamente legati ai criteri di inclusione proposti per le popolazioni 'a rischio', quali ad esempio tratti schizotipici di personalità, stili di base, deficit neurocognitivi, anomalie cerebrali strutturali e/o funzionali (Yung & McGorry, 2007). Fino ad oggi la variabile di esito principale della ricerca sui soggetti 'a rischio' è consistita nel definire come presente o meno un disturbo psicotico franco, categorizzando i pazienti come 'transitati' o 'non transitati' verso la psicosi. In realtà, non tutti i giovani pazienti definiti 'a rischio' sulla base dei criteri attualmente utilizzati sviluppano una psicosi: i tassi medi di transizione sono circa il 22% ad un anno, per salire al 36% a tre anni (Fusar-Poli *et al.* 2012a). Il tasso di transizione è, almeno in parte, funzione della soglia al di là della quale viene collocato il passaggio da una condizione di sintomatologia psicotica attenuata a quella 'disturbo psicotico' vero e

proprio. E questa soglia (che originariamente si basava sul livello dei sintomi positivi in relazione ai quali era ritenuto indicato un trattamento con neurolettici) è piuttosto arbitraria. Il primo editoriale pubblicato in questo numero (Lin *et al.* 2012) mette in discussione la 'soglia psicotica' attualmente utilizzata dalla ricerca sui pazienti 'a rischio', sottolineandone appunto la natura arbitraria. L'arbitrarietà di tale soglia si coglie in maniera evidente notando la notevole eterogeneità dei livelli sintomatologici (e le relative differenti interpretazioni) che definiscono le soglie di transizione verso la psicosi contenute nei vari strumenti di valutazione attualmente in voga. Ad esempio, utilizzando gli attuali criteri, un giovane che non ha mai sperimentato in vita sua alcuna esperienza psicotica viene considerato alla stessa stregua di un altro che presenta persistenti sintomi psicotici attenuati con compromissione del funzionamento, ma che non ha mai varcato la soglia verso una psicosi franca. Tale ambiguità è problematica da un punto di vista clinico ed ha evidenti ricadute in termini assistenziali e per la ricerca sui marker delle psicosi. È necessario, pertanto, trovare strade alternative. Gli autori (Lin *et al.* 2012) invocano, allora, un ampliamento dei criteri di esito per definire l'avvenuto superamento da parte di una persona della soglia di attenzione clinica, attraverso l'inclusione di diagnosi non psicotiche, del livello di funzionamento e dei sintomi negativi, sottolineando che non sviluppare un disturbo psicotico non significa necessariamente guarigione o esito favorevole. Secondo Lin *et al.* (2012), la prossima sfida per la ricerca in questo settore sarà di abbandonare la tradizionale nozione di esito per considerare altri criteri più affidabili che consentano di superare la semplicistica dicotomia 'psicosi'/'non psicosi'. È possibile che tale allargamento dei criteri permetta, a sua volta, di sviluppare migliori modelli esplicativi per le psicosi.

È stato osservato che i deficit cognitivi possono anticipare di molto tempo l'esordio della psicosi e pertanto sono stati considerati un utile marker di vulnerabilità per tale disturbo (Seidman *et al.* 2010). Studi recenti, infatti, hanno riportato che la condizione 'a rischio' di psicosi si associa a significativi e diffusi deficit nel funzionamento neurocognitivo. In particolare, i soggetti 'ad alto rischio' sono risultati compromessi per quanto riguarda il livello intellettuale generale, le funzioni esecutive, la memoria verbale e visiva, la fluency verbale, l'attenzione e la memoria di lavoro, e la cognizione sociale. La compromissione della fluency verbale e della memoria sembrano rappresentare i deficit cognitivi più fortemente associati alla probabilità di sviluppare sintomi psicotici (Fusar-Poli *et al.* 2012b). Addington & Barbatto (2012) affrontano in maniera specifica proprio questo tema, proponendo una revisione critica della letteratura sul

funzionamento neurocognitivo nei pazienti 'a rischio' di psicosi. Gli autori confermano che le persone 'a rischio' presentano deficit cognitivi generici e specifici (ad esempio, nella fluenza verbale) in misura maggiore rispetto alla popolazione generale, facendo tuttavia notare che il funzionamento neurocognitivo delle persone 'a rischio' – analogamente a quello dei controlli sani – tende a rimanere sostanzialmente stabile nel tempo. All'interno delle popolazioni 'a rischio', la letteratura ha messo in luce solo minime differenze tra coloro che sviluppano un disturbo psicotico franco e quelli che non transitano verso la psicosi, sebbene nei primi sia stato evidenziato un lieve deterioramento in alcuni domini (quali, ad esempio, il QI verbale, la memoria verbale, la fluenza verbale e la velocità di processazione delle informazioni). Questa letteratura, tuttavia, è caratterizzata da numerose incongruenze, dovute con ogni probabilità a limitazioni di natura metodologica. Tra queste gli autori annoverano: (a) le dimensioni variabili dei campioni oggetto d'indagine; (b) l'eterogeneità nella composizione di tali campioni (le popolazioni 'a rischio' sono composte in genere da diversi gruppi di pazienti, da quelli che sviluppano una psicosi franca e duratura, ad altri in cui i sintomi psicotici recedono rapidamente, ad altri ancora in cui i sintomi migliorano solo parzialmente, ad altri infine che non transiteranno mai verso la psicosi); (c) la differente lunghezza del periodo di follow-up (il rischio di sviluppare una psicosi aumenta con la durata del periodo di osservazione); (d) l'eterogeneità dei test neuropsicologici utilizzati (alcuni, ad esempio, sono più sensibili a specifici task neurocognitivi, mentre altri forniscono misure più generali di funzionamento intellettuale). Pertanto, alla luce di queste limitazioni, è necessario promuovere ulteriormente la ricerca in questo campo affinché si possa giungere ad una migliore comprensione del ruolo giocato dal funzionamento cognitivo nel predire lo sviluppo delle psicosi.

Nel terzo editoriale, Lawrie *et al.* (2012) discutono sulle potenzialità delle tecniche di brain imaging nel predire lo sviluppo di una psicosi nelle popolazioni a rischio di schizofrenia o disturbo bipolare, tecniche i cui risultati sono probabilmente dotati di maggiore affidabilità rispetto all'uso dei soli criteri clinici. Gli autori sviluppano questo tema alla luce di tre importanti studi pionieristici condotti dal loro gruppo di ricerca su pazienti 'a rischio genetico' di psicosi (soggetti, cioè, che hanno uno o più familiari affetti da psicosi) – Edinburgh High Risk Study (EHRS) of Schizophrenia, Edinburgh Study of Comorbidity (ESC) e Bipolar Family Study (BFS). Entrambi gli studi EHRS e ECS hanno mostrato che un numero relativamente limitato di predittori comportamentali, cognitivi e neuroradiologici (vale a dire, tratti schizotipici, deficit di memoria e aumento della girificazione in sede prefrontale) – il cosiddetto 'fenotipo psicotico esteso' (Johnstone

*et al.* 2007) – può essere impiegato per predire in maniera affidabile, e con anni di anticipo, l'insorgenza di schizofrenia su base individuale. Dall'altra parte, lo studio BFS ha evidenziato uno specifico pattern di anomalie cerebrali nei pazienti ad alto rischio genetico per disturbo bipolare, che è risultato a sua volta differente sia rispetto a quello dei pazienti a rischio di schizofrenia che ai controlli sani, dato questo in linea con una serie di studi precedenti che indicano come schizofrenia e disturbo bipolare possano essere tra loro differenziati sulla base di reperti neuroradiologici diversi.

Le tecniche di brain imaging sembrano anche essere in grado di predire differenti risposte al trattamento nei due diversi tipi di disturbo, anche se questo campo resta ancora oggetto di ulteriore approfondimento. In fatti, vanno considerate alcune importanti limitazioni metodologiche di cui si deve tenere debitamente conto prima di implementare tale approccio nella pratica clinica. Ciò è molto importante in quanto può essere d'aiuto per trasferire le conoscenze maturate sui fattori di rischio a livello di gruppo al profilo di rischio individuale del singolo paziente. Tale trasferimento consentirà a clinici e ricercatori di trovare la combinazione ottimale di variabili neuroradiologiche e cliniche per aumentare il potere predittivo, per verificare l'accettabilità di questo approccio su numeri crescenti di soggetti, ed infine dimostrarne l'applicabilità pratica e il rapporto costo-efficacia.

Le strategie per identificare le persone ad imminente rischio di psicosi sono numerose e comprendono la combinazione di differenti fattori di rischio clinici e neurobiologici (Yung & McGorry, 2007). Tuttavia, anche attraverso l'uso di queste metodiche di screening multidimensionale, la maggioranza dei pazienti individuati come 'a rischio' non svilupperà mai il disturbo (Saha *et al.* 2012). L'identificazione di caratteristiche sempre più specifiche associate ad un aumento del rischio rappresenta una priorità, sia in campo sperimentale che assistenziale. Inoltre, le importanti questioni etiche connesse a questo tipo di ricerca debbono essere considerate con grande attenzione (Bentall & Morrison, 2002; Corcoran *et al.* 2010).

La ricerca sui pazienti ad alto rischio di psicosi rappresenta un elemento-chiave per l'identificazione precoce, la prevenzione secondaria e il trattamento delle psicosi in generale e come tale costituisce una nuova grande frontiera nella pratica clinica. C'è bisogno, allora, di destinare a questo importante ambito di lavoro sforzi sempre maggiori.

## References

Addington J, Barbato M (2012). The role of cognitive functioning in the outcome of those at clinical high risk for

- developing psychosis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **4**, this issue.
- Bentall RP, Morrison AP** (2002). More harm than good: the case against using antipsychotic drugs to prevent severe mental illness. *Journal of Mental Health* **11**, 351–356.
- Carpenter WT** (2009). Anticipating DSM-V: should psychosis risk become a diagnostic class? *Schizophrenia Bulletin* **35**, 841–843.
- Corcoran CM, First MB, Cornblatt B** (2010). The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophrenia Research* **120**, 16–22.
- Fusar-Poli P, Yung AR** (2012). Should attenuated psychosis syndrome be included in DSM-5? *Lancet* **379**, 591–592.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P** (2012a). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry* **69**, 220–229.
- Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, Stieglitz RD, Vita A, McGuire P, Borgwardt S** (2012b). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* **69**, 562–571.
- Johnstone EC, Owens DGC, Hoare P, Gaur S, Spencer MD, Harris J, Stanfield AW, Moffat V, Brearley N, Miller P** (2007). Schizotypal cognitions as a predictor of psychopathology in adolescents with mild intellectual impairment. *British Journal of Psychiatry* **191**, 484–492.
- Lawrie SM, Stanfield A, Johnstone EC, McIntosh AM** (2012). Predicting first episode psychosis in those at high risk for genetic or cognitive reasons. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **4**, this issue.
- Lin A, Nelson B, Yung AR** (2012). ‘At-risk’ for psychosis research: where are we heading? *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **4**, this issue.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T** (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Archives of General Psychiatry* **62**, 975–983.
- McGorry PD, Krstev H, Harrigan S** (2000). Early detection and treatment delay: implications for outcome in early psychosis. *Current Opinion in Psychiatry* **13**, 37–43.
- McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ** (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry* **40**, 616–622.
- Nasrallah H, Tandon R, Keshavan M** (2011). Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **20**, 317–327.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA** (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* **162**, 1785–1804.
- Phillips LJ, McGorry PD, Yung AR, McGlashan TH, Cornblatt B, Klosterkötter J** (2005). Prepsychotic phase of schizophrenia and related disorders: recent progress and future opportunities. *British Journal of Psychiatry* **187**(Suppl. 48), 33–44.
- Saha S, Scott J, Varghese D, McGrath J** (2012). Social support and delusional-like experiences: a nationwide population-based study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **21**, 203–212.
- Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S** (2011). The near Babylonian speech confusion in early detection of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* **37**, 653–655.
- Sedman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Christensen BK, Hawkins K, Heaton R, Keefe RS, Heinsen R, Cornblatt BA** (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of General Psychiatry* **67**, 578–588.
- Thornicroft G** (2012). No time to lose: onset and treatment delay for mental disorders. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **21**, 59–61.
- Woods SW, Walsh BC, Saks JR, McGlashan TH** (2010). The case for including attenuated psychotic symptoms syndrome in DSM-5 as a psychosis risk syndrome. *Schizophrenia Research* **123**, 199–207.
- Yang LH, Wonpat-Borja AJ, Opler MG, Corcoran CM** (2010). Potential stigma associated with inclusion of the psychosis risk syndrome in the DSM-V: an empirical question. *Schizophrenia Research* **120**, 42–48.
- Yung AR, McGorry PD** (2007). Prediction of psychosis: setting the stage. *British Journal of Psychiatry* **191** (Suppl. 51), 1–8.