

表2 精神病の臨床病期分類 (clinical staging) (文献12を引用改変)

臨床病期	定義	対象	効果が期待される介入方法
0	精神病状態ないし重篤な気分障害の危険が増大している。 精神病症状はない。	1親等に遺伝負因のある10代の若者	精神保健や家族心理教育, 薬物療法, 短期認知技能訓練などに関する知識の普及・啓発活動
1a	精神病状態ないし重篤な気分障害の軽度または非特異的症状。 認知機能症状を含む。 軽度な機能障害や機能低下。	10代人口のスクリーニング, かかりつけ医やスクールカウンセラーからの紹介があった10代のスクリーニング	メンタルヘルスの知識教育, 家族心理教育, CBT, 積極的な物質乱用予防対策の実施
1b	超危険状態 (Ultra High Risk): 中程度だが閾値下の症状。中程度の認知機能障害や事例性直前の機能低下 (GAF<70)。	教育機関やかかりつけ医, 救急部や福祉関連施設からの紹介	家族心理教育, CBT, 積極的な物質乱用予防対策の実施, 非定型抗精神病薬の投与や抗うつ薬や気分安定薬
2	精神病状態ないし重篤な気分障害の初回エピソード 中等度-重度の症状を呈し, 認知機能障害や機能低下を呈し, 閾値を完全に越えている (GAF30~50)	かかりつけ医, 救急部や福祉施設, 精神科クリニック, 薬物物質乱用治療施設からの紹介	家族心理教育, CBT, 積極的な物質乱用予防対策の実施, 非定型抗精神病薬や抗うつ薬や気分安定薬, 職業リハビリテーション
3a	初回エピソードからの不完全寛解 病期4への連続がうかがわれたり移行する可能性がある。	かかりつけ医または専門医療サービス	病期2と同様であることに加え, 完全寛解を目指した医学的あるいは心理社会的戦略に重点を置く
3b	精神病状態ないし気分障害の再発と再燃。これらは治療により初回エピソードから寛解までの間に到達した最善の水準より低いGAFや残遺症状, 認知機能の水準で安定する。	かかりつけ医または専門医療サービス	病期3aと同様であることに加え, 再発予防と“早期警告サイン”戦略
3c	臨床症状の拡大を伴う多数回の再発。疾患の影響が明らかに存在。	専門医療サービス	病期3bと同様であることに加え, 長期の安定を強調すること
4	重篤かつ遷延性あるいは寛解しない疾患。症状, 認知機能, 障害の各診断基準に照らして判断すること。 注意: 特定の臨床的基準あるいは機能的基準 (病期2から) から, あるいは治療への反応性不全 (病期3aから) により, 初回診察時点から直接この病期へ向かうこともある。	専門的治療	病期3cと同様であることに加え, clozapine はじめ他の第3世代薬剤処方の可能性の検討, 障害が併存する中での社会参加の推進

## VI. ARMS に対する抗精神病薬の投与について

微弱な精神病症状が明らかに存在し, 精神病エピソードへの進展が切迫しているような前駆期の後半においては, 抗精神病薬の投与も現実的に治療の選択肢に挙がってくるかもしれない。ARMS に対する抗精神病薬の有効性を検証した研究を振り返ってみたい。

ARMS を対象とした最初の RCT が2002年に豪州の McGorry らにより発表された<sup>10)</sup>。ケースマネジメントや症状モニタリングなども含む包括的な支持的療法による通常治療群 (n=28) と, それらに加えて少量 1~2mg (平均1.3mg)

の risperidone 投与と CBT を実施した特異的治療群 (n=31) とで6ヵ月間の介入を行ったところ, 通常治療群では10例 (36%) で精神病への移行がみられたのに対して, 特異的治療群では3例 (10%) にとどまり, 統計学的に有意な差が認められた。しかし, その後両群において通常治療のみを継続しさらに6ヵ月間追跡したところ, 特異的治療群から新たに3例の移行者が現れ, 研究開始12ヵ月後の時点においては, もはや移行率に差はみられなくなった。一方で, 特異的治療群を服薬アドヒアランスによって詳細に検討すると, 新たな発症例はいずれもアドヒアランス不良例であり, 服薬アドヒアランス良好例に限れば通常治療群に比べて12ヵ月時点で有意に精神病への移行率が低かった。精神症状の改善については通常治療

群と特異的治療群の両方において全般的な改善を認め、群間の有意な差はなかった。

さらに、Phillipsらによって本研究対象者の中期的転帰に関する追跡調査が行われた<sup>19)</sup>。約7割(通常治療群17名, 特異的治療群24名)の患者で研究開始から3~4年時の追跡が可能であった(研究グループによるその間の介入はなされていない)が, その間に通常治療群では2例, 特異的治療群では4例の移行者が現れ, 中期的に移行率に差を認めない結果となった。短期的(12ヵ月)転帰の解析時と同様に, 特異的治療群をアドヒアランスで分けた上での検討(アドヒアランス良好11例, 不良13例)もなされたが, 有意な差はみられなかった。

以上の結果から, 服薬を継続していれば発症を先延ばしできるが服薬をやめてしまうと発症してしまう, すなわち発症自体の頓挫は容易ではないものの, 抗精神病薬が発症の遅延には寄与する可能性が示唆された。しかしCBT併用の介入デザインであったため薬物療法単体の効果には言及できない。

米国における Prevention through Risk Identification, Management, and Education (PRIME) 研究では, 5~15mgのolanzapine服用群(31例)とプラセボ群(29例)とを比較するランダム化二重盲検が実施された<sup>9)</sup>。1年間の治療期間と, さらに1年間の追跡期間が設けられた。Olanzapine服用群では治療期間内に5例(16%)が精神病に移行し, その後の追跡期間内にさらに3例が移行し, 合計8例(26%)が精神病に移行したのに対して, プラセボ群では治療期間中に11例(38%), 追跡期間に2例, 合計13例(45%)が精神病に移行した。Olanzapine群の移行率が低かったものの, 統計学的に有意な差には至らなかった。症状や機能レベルの変化においても, 治療期間の前半においてはolanzapineの有意な陽性症状軽減効果を認めたものの, 最終的に有意な差には至らなかった。薬物療法の副作用については, 体重増加(olanzapine群で8.8kg, プラセボ群で0.3kgの増加)や疲労感(olanzapine群29%, プラセボ群3%)で有意な群間差を認めた。本研究から, 薬物療法による一定の発症遅延効果や陽性

症状改善効果が期待されるものの, 副作用の発現を超えるベネフィットがあるかについては議論を伴うであろう。

Cornblattらは米国における naturalistic study において, 少なくとも8週間以上の薬物療法を受け半年以上の追跡を行えた ARMS 患者48名を対象に解析を行った(平均追跡期間は30ヵ月で, 最長期間は60ヵ月)<sup>2)</sup>。うち20例は抗精神病薬の処方ではなく抗うつ薬が処方されていた(抗うつ薬群)。残りの28例は新規抗精神病薬が処方され, 抗うつ薬が併用された例も含まれた(抗精神病薬群)。抗精神病薬群で43%(12/28)が精神病に移行したのに対して, 抗うつ薬群では移行例は認められず, 統計学的にも有意な差であった。ベースラインにおける重症度の違いに起因したのではないかと考えられたが, 解体思考以外は両群に有意な差は認められなかった。一方, アドヒアランスの差は明らかで, 抗精神病薬群では61%がアドヒアランス不良例であったのに対して, 抗うつ薬群では20%にとどまり統計学的に有意であった。抗精神病薬群における発症12例のうち11例はアドヒアランス不良例であった。本研究の結果を受けて, 英国の Outreach And Support In South London (OASIS) プロジェクトにおいても抗うつ薬の精神病予防効果に関する naturalistic study が行われたが, 2年間のうちに抗精神病薬群では29%の移行であったのに対して, 抗うつ薬群では8%にとどまった。しかし, 治療の選択は十分な説明の上で患者により決定される研究デザインであった。これら2つの研究から, 精神病移行予防に関する抗うつ薬の可能性が示されたものの, そもそも切迫していない比較的良好な経過が見込まれるような症例に抗うつ薬が選択されていたのではないかと考えられ, 抗うつ薬の効果については今後RCTが必要であると考えられる。

以上の研究が精神病への移行予防を主な目的としていたのに対して, 移行のみにこだわらずむしろ ARMS における精神症状や機能障害の改善を主目的にした研究もみられる。

ドイツの German Research Network on Schizophrenia (GRNS) 研究は, 通常治療群と通常の治療に amisulpride を加えた群を12週間比較して,

両群において精神症状や機能障害の改善がみられたが amisulpride を加えた群のほうが有意に優っていたこと、しかし amisulpride を加えた群では体重増加の問題を伴ったことを報告している<sup>15)</sup>。

米国の Woods らは15人のハイリスク患者に対して aripiprazole (5~30mg) を用いた8週間のオープンラベル試験を行い、前駆症状の有意な改善と脱落率の低さ(13%)が報告されている<sup>16)</sup>。しかし8例でアカシジアを認めた。本邦においては Kobayashi らが aripiprazole を用いた8週間のオープンラベル試験を行い、前駆症状や全般的機能の改善と良好なアドヒアランスに加えて病識の改善効果を報告している<sup>6)</sup>。また Tsujino らは52週にわたる介入研究において perospirone の効果と安全性を報告している<sup>17)</sup>。

## Ⅶ. 抗精神病薬投与の是非

薬物療法の是非の問題は、すなわちリスク・ベネフィット比の問題であり、特に従来型抗精神病薬においてはそのリスクとして非常に難治な選発性ジスキネジアや致死性の悪性症候群、新規抗精神病薬においては体重増加や高血糖などの代謝系の副作用が高率に出現することが挙げられる。明確な精神病を発症するか否かわからぬような症例に対して、そのような薬剤を投与してもよいのかという倫理的問題が ARMS の治療においては常に生じる。冒頭で触れたように、もし ARMS が単に統合失調症の軽症例というのであれば、統合失調症という診断にすでに至っているがゆえに、ここまでの倫理的問題は生じないであろう。これらのリスクを凌ぐほどのベネフィットが明らかであれば受け容れられるのだろうが、発症予防という観点からは、服薬中は発症遅延効果が期待されるものの、服薬を終了してしまえば未服薬群と同じような転帰となってしまう、結局いつまで予防的投与を続ければよいのかというジレンマにはまりこんでしまう。また、抗精神病薬の投与によりドパミン受容体の up regulation が生じ、投薬の中止により発症のリスクがかえって高まってしまう懸念もある<sup>3)</sup>。また、新規抗精神病薬の神経保護作用についての報告がみられる一方で、新規抗

精神病薬も含めて薬剤暴露(用量および期間)に応じた脳体積の減少がみられるという報告もみられる<sup>4)</sup>。現時点においては予防効果を目的として積極的に抗精神病薬を投与するというコンセンサスには至っていないと考えられる<sup>5)</sup>。

一方で、発症予防ということではなく、いま目の前にある精神病症状に対する対症療法として、必要最低限の用量と期間に留めて細心の注意を払って投与することは、ある程度受け容れられやすくなるのではないか。辻野らによる処方意識調査の報告からは、本邦において ARMS に対して比較的少量であるものの抗精神病薬が多く処方されている現状が推察される<sup>16)</sup>。しかし、ARMS の段階では精神病症状は微弱なものであるため、まずは CBT など非薬物療法により軽減を試みるということが原則となるであろう。International Early Psychosis Association (IEPA) による早期精神病ガイドラインにおいては、ARMS に対する抗精神病薬の使用は例外的な場合に限られるとした上で、投与が考慮される場合として、①急速な悪化が生じている時、②重篤な自殺のリスクが存在するがいかなる抗うつ薬も無効である時、③攻撃性や敵意が増強し他者への危険性を有する時を挙げている<sup>5)</sup>。投与にあたっては短期で低用量の新規抗精神病薬が推奨され、6週間後に効果が認められるならば、リスクとベネフィットを説明し患者の同意を得られた際は、その後6ヵ月から2年間投与が継続されるかもしれないと記されている。

海外における抗精神病薬の投与状況については、前述の Phillips らによる中期的な転帰の報告において、発症者のうちで中等度の割合(特異的治療群であった者70%、通常治療群であった者28.6%)が、研究的介入から数年後の再評価までの間で抗精神病薬を投与されたことがあると報告しているのに対して、非発症者においては抗精神病薬が投与された者はほとんどいなかったようで、海外において ARMS への抗精神病薬の処方是非常に少ない様子がみてとれる<sup>14)</sup>。しかし非発症者における抗うつ薬もしくは抗不安薬の処方は高率(特異的治療群で70%、通常治療群で53.8%)であり、これらの薬剤の処方に対しては抗精神病薬ほどハードルが高くない様子がうかがわれる。

表3 NIMHによる早期介入における指針(文献1を引用改変)

1. 無症状の人への抗精神病薬による治療は、臨床においても研究においても正当化されない。
2. 評価者間信頼性が許容範囲であれば ARMS と診断できる。しかし誰が精神病性障害を発症するかについては予測不可能である。
3. ARMS の診断基準を満たした人が必然的に精神病に移行するわけではない。
4. 精神病の診断基準を満たした人に対する最適な治療は確立されていない。したがって、すべての治療選択肢を提示するべきである。
5. ARMS の人の研究参加や治療にはリスクとベネフィットがある。リスクとして、発症するとは限らない疾患に対する脆弱性があると見なされること(不必要に不安になること、差別、自ら限界を課してしまうこと)や、治療を行う場合に薬剤によって望ましくない副作用が引き起こされる可能性があることなどが挙げられる。
6. 25歳以下の人への抗精神病薬の使用については、まだ不明な点が数多くあることを文書に明記すべきである。潜在的なリスクとして、錐体外路症状、遅発性ジスキネジア、性機能障害、著しい体重増加、糖尿病や心血管疾患といった長期的な合併症などが挙げられる。
7. 研究や治療に参加する主なベネフィットは、発症に対して早期に効果的な治療を受けることができ、治療によって前駆期もしくは ARMS における症状自体の苦痛を緩和できることである。
8. 前駆期の人が治療を受けるべき期間は不明であるため、決められた期間ごとに、コスト・ベネフィット比を含む治療の有用性について再検討すべきである。

## VIII. おわりに

米国の National Institute of Mental Health (NIMH) は、患者および早期介入に携わる臨床医や研究者が十分に理解し心得ておくべき点を表3のように挙げている<sup>3)</sup>。科学的不確実性やリスクを常に肝に銘じながら、謙虚に疾患早期段階の診療に臨む必要がある。また、患者が有する権利として、必要な情報が得られること、治療へのアクセスが可能であること、そして治療を受ける自由と拒否する自由があること、すなわち「よい」治療を受

ける権利と「悪い」治療を拒む権利、その自主的な判断をするための援助を求める権利を有していることに留意し、十分なインフォームド・コンセントを行うとともに、個々それぞれに最善の治療の選択と提供がなされるように、患者とその家族、そして様々な職種のプロフェッショナルを交えながら的確なケースマネジメントを行うことが、結局のところ最も重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Bloch, S. and Green, S.A.: Psychiatry Ethics, 4th ed. Oxford Univ. Press, 2008. (辻野尚久:薬物療法倫理.水野雅文,藤井千代,村上雅昭ほか監訳:精神科臨床倫理第4版.星和書店,東京,p.399-427,2011.)
- 2) Cornblatt, B.A., Lencz, T., Amith, C.W. et al.: Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. J. Clin. Psychiatry, 68; 546-557, 2007.
- 3) de Koning, M.B., Bloeman, O.J.N., van Amelsvoort, T.A.M.J. et al.: Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. Acta Psychiatr. Scand., 119; 426-442, 2009.
- 4) Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S. et al.: Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 68; 128-137, 2011.
- 5) International Early Psychosis Association Writing Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. Br. J. Psychiatry, 187; s120-s124, 2005.
- 6) Kobayashi, H., Morita, K., Takeshi, K. et al.: The effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. J. Clin. Psychopharmacol., 29; 421-425, 2009.
- 7) 松本和紀:早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ:アットリスク精神状態/前駆期を中心に.精神医学,49;342-353,2007.
- 8) McGlashan, T.H., Zipursky, R.B., Perkins, D. et al.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am. J. Psychiatry, 163; 790-799, 2006.
- 9) McGlashan, T.H., Walsh, B.C. and Woods, S.W.: The Psychosis-Risk Syndrome: Handbook for Diagnosis and Follow-up. Oxford Univ. Press, 2010.

- (水野雅文(監訳), 小林啓之(訳):サイコーシス・リスク シンドローム—精神病の早期診断実践ハンドブッカー. 医学書院, 東京, 2011.)
- 10) McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J. et al. : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59 ; 921-928, 2002.
  - 11) McGorry, P.D., Hickie, I.B., Yung, A.R. et al. : Clinical staging of psychiatric disorders : A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust. N Z J. Psychiatry*, 40 ; 616-622, 2006.
  - 12) 水野雅文 : 精神疾患に対する早期介入. *精神医学*, 50 ; 217-225, 2008.
  - 13) 根本隆洋 : 統合失調症発症以前への支援. *こころの科学*, 160 ; 71-77, 2011.
  - 14) Phillips, L.J., McGorry, P.D., Yuen, H.P. et al. : Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr. Res.*, 96 ; 25-33, 2007.
  - 15) Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Kuhn, K.U. et al. : Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 51 ; 88-95, 2007.
  - 16) 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之ほか : 早期精神病における精神科医の意識と治療判断について. *精神医学*, 52 ; 1151-1159, 2010.
  - 17) Tsujino, N., Nemoto, T., Morita, K. et al. : Long-term efficacy and tolerability of perospirone for young help-seeking people at clinical high risk : a preliminary open trial. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 2013. (in press)
  - 18) Woods, S.W., Tully, E.M., Walsh, B.C. et al. : Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome : an open label pilot study. *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 51 ; s96-s101, 2007.

# 統合失調症の早期治療：その重要性和治療論

東邦大学医学部精神神経医学講座教授

水野雅文

## summary

統合失調症は発症から3～5年以内の治療臨界期における集学的治療により、社会機能をはじめ転帰の改善が得られる。かつての「進行性の悲観的な疾患」から「早期発見・早期介入によりリカバリー可能な疾患」へと、治療観・疾病観は大きく変遷し、近年では身体疾患と同様に早期発見・早期治療を含む予防的視点の重要性が強調されている。統合失調症に対する早期治療の重要性和若年者を対象とした治療上の工夫について概説する。

## key words

早期精神病, 早期介入, DUP, 治療臨界期, ユース・デケア

## はじめに

統合失調症 (schizophrenia) は思春期から青年期に発症し、かつては多くが慢性・進行性の経過をたどり社会的予後が不良な疾患と捉えられてきた。MRIによる神経画像研究などの進歩により、発症当初に前頭、側頭部を中心とした大脳皮質に軽度の萎縮を認め、これに伴う認知機能の低下が指摘されている。男女差はなく発症危険率は0.7～0.8%とされ、現在我が国では約100万人の患者がいるとされる。教科書的には、急性期に幻覚などの知覚障害、妄想などの思考障害、させられ体験といった自我障害が目立つが、しだいに感情鈍麻、意欲障害などの陰性症状が中心となって、認知機能障害や社会機能障害を呈し社会復帰が困難となる。経過は様々であるが、急性の精神病性エピソードを繰り返しながら慢性に経過することが多い。かつては長期にわ

たり、専門病院での入院治療を余儀なくされることが多かった。しかし諸外国では1960年代の抗精神病薬の普及に伴い多くの症例で長期入院治療は不要となり、代わって地域におけるリハビリテーションの重要性が強調された。さらに90年代に入ると地域ケア体制の確立した欧米や豪州では、精神病に対する早期発見・早期治療の重要性が強調され、地域における実証的な取り組みが開始された<sup>1)2)</sup>。

一方、思春期から青年期初期は精神障害の発症が生涯を通じてピークに達する時期であり、成人で診断される全精神障害のうちの75%は25歳以前に発症しているとされている<sup>3)</sup>。未治療のまま10～20年を過ごす患者もおり、身体的には最も健康な人生の前半生を精神疾患に振り回され、十分な社会的自立も獲得できず、自己実現を阻まれたまま長期の闘病生活を余儀なくされることもある。家族をも含めた様々な喪失が惜しまれる。

近年、若者のメンタルヘルスに関するエビ

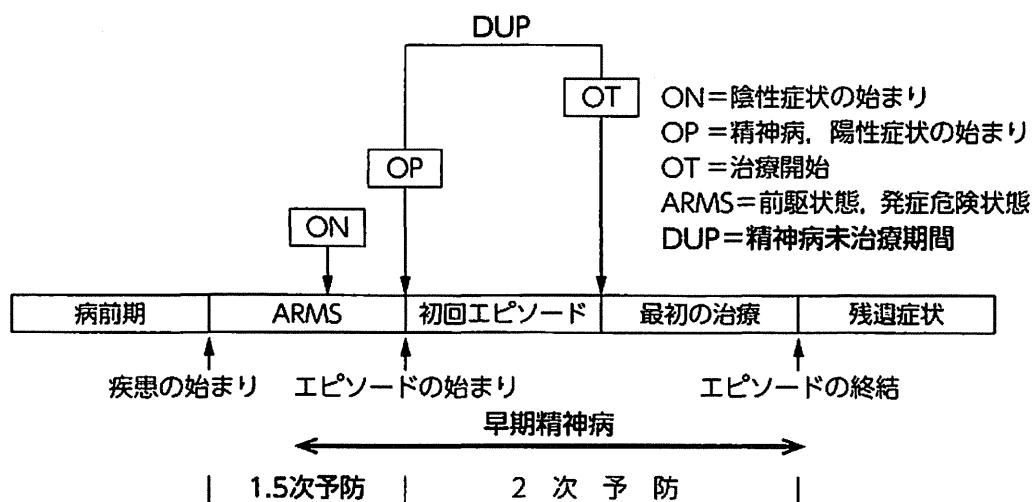


図1 早期精神病 (early psychosis) への介入

ON : onset of negative symptoms, OP : onset of positive symptoms, OT : onset of treatment, ARMS : at risk mental state (文献<sup>4)</sup>より作成)

デンスの増加に加え、多くの知見に基づき精神病発症から治療開始までの治療の遅れ〔精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis ; DUP)〕が治療の反応性や転帰に大きく影響しているというエビデンスや、発症から3～5年とされる治療臨界期 (critical period) に適切な介入をすることで長期に社会機能を改善させるとのエビデンスが蓄積され、早期介入の重要性が一段と強調されている(図1)<sup>4)</sup>。

また、地域中心型の治療モデルの発展、非定型抗精神病薬や単剤治療概念の普及による過鎮静の減少、社会機能の回復を目指したりハビリテーションの実践などで、治療の時宜を逸しなければ地域においてリカバリーを望みうる疾患へと専門家の認識が変わりつつある。同時に世間に跋扈する精神疾患へのステイグマ (stigma) を拭い去る努力も強く求められている。

### 治療開始の遅れ

これまでの疫学研究などから治療臨界期は、長期の転帰を改善する上で、集中的に治療を

行う時期とされている<sup>5)</sup>。若年者においては、発症後間もない時期に現実との接触を喪失したり、時には自傷も含めた衝動的で不適切な行動が顕在化する。病識の形成や治療関係の確立上重要な時期でもあり、治療の開始が遅れると思春期や青年期の発達に影響を与え、終生にわたり様々な支障を残す可能性がある。

DUPは、前述したように精神病の治療開始の遅れを示す公衆衛生上の指標である。筆者らによる厚生労働省の班研究<sup>6)</sup>によれば、我が国におけるDUPの平均期間は17カ月にも及んだ。DUPがこれほどまでに長いということは、精神科医の間でもこれまで意外にも認識されていなかったことである。さらにこの研究では、生涯初診の時点で自殺未遂の既往歴のある患者が1割おり、未治療のまま既遂に至った多数の存在をうかがわせている。統合失調症のような精神病が、誰の目にも明らかな精神病症状の出現から1年以上放置されているという実態は、我が国のような医療先進国においては由々しき事態だと考える。

これまでの諸研究によれば、統合失調症は早期に治療を開始することにより、5～10年以上の長期転帰をも良好に変化させうる可能

性が示されている。DUPの長さが予後と密接な関連を示す報告は多数あり、当然DUPが長いほど予後は不良であり、短いほど良好であるという結果が示されている。しかも介入内容による長期転帰の差異は乏しく、早期介入の有無こそが回復率や就労率も含め5年後、10年後において明らかな機能差を残す要因であったことを示す論文もある<sup>7)</sup>。

### DUPの短縮と予防概念の普及・啓発の改善

英国を中心に行われたDUPの長さを規定する因子の研究では<sup>8)</sup>、最大の因子は発症様式とされ、1カ月以上かけて潜行性に発症する例のほうが急性発症例よりもDUPは長いことが認められた。このことはDUPと予後の関係の解釈に様々な余地を与えている。つまり、DUPの短さは早期治療の開始を意味するものであり、これらの結果は早期の治療開始がより良好な予後と結びついていると考えることを可能とする一方で、予後が良好な精神病こそ、発症早期から治療に結びつきやすいという反論もできる。潜行性に症状が進行し、陰性症状を主症状とするようなタイプでは、病像が明確になるまで否認や治療に対する忌避がなされることも予想される。このような場合、DUPは予後予測因子ではなく、予後不良例における必然的傾向を意味することになる。このような潜行性の症状をより早期に同定し、治療につなげていく検討もDUPを短縮していくために必要となる。

また、発症様式の違いだけでなく、本人や家族の受診行動への意識の問題も無視できない。その要因として、病識やスティグマの問題が挙げられる。筆者らの検討によれば、専門医への受診行動につながる精神病症状は、精神病様症状体験よりも抑うつ病状態の影響が大きいことが示唆されている<sup>9)</sup>。また、統合失調症の好発年齢が10代後半から成人前期

であることや、発症前のいわゆる「前駆期」と呼ばれる非特異的な症状が出現する時期を考慮するならば、より若年者をターゲットとした取り組みが必要だと思われる。しかし、学校などの教育現場やソーシャルネットワークサービス(SNS)などを利用した実践的介入の試みは少ない。社会一般への普及・啓発だけでなく、若年者に特化した様々な取り組みが我が国においても始まっており<sup>10)</sup>、今後はそうした活動を検討していくこともDUP短縮のために必要である。

### 早期診断のポイント

統合失調症の場合、より特異的な症状は主観的体験を中心とするものが多く、かかりつけ医や一般診療科受診の際には、不定愁訴や自律神経症状の中に紛れてしまうことが多い。かかりつけ医は、日常のその人をよく知りうる立場にあり、その人らしさの心身の変化に着目して専門家による早期支援につなげるようにすることが重要である。診察場面で会話の噛み合わなさを感じる疎通性の乏しさは、統合失調症をはじめとする精神病でしばしば見られる徴候である。表情の硬さ、乏しさ、態度のぎこちなさ、奇妙で唐突な発言など、情緒的な交流が成立しにくいことを感じ取ることが重要である。家族からの情報は貴重であり、患者の日常生活、社会生活の態度が元来の患者に相応しくないものであったり、急激に社会機能が低下した場合、思春期特性の徴候と決めずに精神疾患の始まりを疑う。

若年者における統合失調症患者の死亡率は同年代の一般人口より非常に高く、その大きな原因は自死である。また平均寿命も一般人口に比べて約10年短いとされているが、自死に加え予防的な健康管理を受ける機会が乏しく、生活習慣病の併発や、喫煙・薬物乱用率が高いために身体疾患が併存して若年で死亡



する可能性が挙げられる。特に最近使用が増えている非定型抗精神病薬は、従来薬にあった錐体外路症状などの副作用は減ったものの、糖尿病惹起や体重増加、心電図異常などの新たな身体的副作用はより高率に出現する。

これらの疾患の発見が遅れたり、十分な治療がされなかった理由は、患者自身の認知機能、コミュニケーション能力、統合的な判断力や自身への関心低下の影響が大きいと考えられ、生活指導を含めた対応をする必要がある。これらを考慮しても精神保健の専門家だけでは負担が大きく、一般診療科医師と精神科医の連携強化が重要である。

### 早期治療施設の重要性：早期精神病ユニット(イル ボスコ)での取り組み

以上のように、統合失調症は若年者に好発する疾患であり、治療開始の遅れを減らして早期治療の効果を上げるには、思春期・青年期初期に特化したスティグマが低くアドヒアランスを維持できる治療戦略が必要になる。

こうした治療環境を整えるべく、東邦大学医療センター大森病院では、早期精神病と呼ばれる“前駆状態”(前方視的にはat risk mental state; ARMS) から初回エピソード統合失調症の15～30歳を対象にユース・デイケア、イル ボスコを2007年5月に開設した。イルボスコ(Il Bosco)とはイタリア語で「大きな森」の意であり、当施設の所在地・大森にちなんだ名称である。一見意味不明なニックネームをつけたのはアンチスティグマの一環である。スタッフは看護師、作業療法士、臨床心理士各1名、デイケア担当医(精神科医)2名、他の専門職1名、ボランティア講師や非常勤スタッフが適宜参加している。

若者に特化した治療施設は、利用しやすくスティグマの低い環境とともに、若者を惹きつけるプログラムを用意し個人の興味や関心に応えていく必要がある。早期の適切な介入

が、患者の治療に対する拒絶的態度の増強を防ぎ、社会・精神機能の回復や予後の改善をもたらすとのエビデンスを尊重し、個々の回復過程の促進に役立てたいと考えている。

プログラムは、認知機能トレーニングを軸とした神経心理学的アプローチと、認知行動療法を軸とした心理社会的アプローチを主軸に包括的内容を心がけている。統合失調症の認知機能障害は、陽性症状や薬物療法との関係性は薄く、陰性症状との関連性も少ないことが知られる一方で、社会機能障害との関連が深く、生活のしづらさや、予後に深く関わると考えられている。特に発散的思考(divergent thinking)の障害は、社会機能障害との深い関連性が指摘され、集中的認知機能訓練の効果がすでに実証されている<sup>11)</sup>。

イルボスコでは、自発性、内発的動機づけに焦点を置き、発散的思考を標的とした認知機能訓練プログラムに取り組んでいる。また、集団における競争意識や発散的思考が知能とあまり関連しない病態であることを利用し、プログラムの成績最上位者を“キング”として表彰するといったゲーム的要素を取り入れるなどして、動機づけをより高めている。

さらに、ユース世代に向けた身体的工夫として活動力が鈍くなりがちな彼らの身体を動かし、社会との接点を増やすことを念頭に置き、当施設近くの商店街で「ある頭文字ではじまる物を、できるだけたくさん写真に収めてくる」という遊び感覚を交えたプログラムもあり、「社会環境や身体活動を組み入れた訓練」にも力を入れている。

こうしたプログラムを含む全体的構成は、Falloonらが提唱した統合型地域精神科治療プログラム(optimal treatment project; OTP)に基づいている<sup>12)</sup>。これは、当事者の生活場面の中で認知行動療法的介入や環境調整を行うことで、当事者とその家族に対してエンパワーメントを行う包括的手法である。すなわ

ち、①双方向性の心理教育、②継続的アセスメント、③非定型抗精神病薬による最小限の薬物療法、④ストレスマネジメントや認知行動療法、⑤就労支援、を多職種チームにより継続的に実施するモデルであり、認知行動療法的プログラムの開発のほか、スタッフの関わり方のモデルとしている。

また、思春期・青年期前期は一般的に年齢、就労ステータスに関して同質な集団で過ごす時期が多い。利用者の中には同世代の若者と比較し焦りや挫折感を抱く若者も多いため、その気持ちに配慮しながら、自らが社会に対して何らかの役割を果たしているという自己効力感や自信、コミュニケーション技能の獲得に主眼を置いている。疾病からの回復のみでは、彼らの自己効力感の回復を含めた全人的な回復概念を達成することは困難と考えられるため、学校や企業などとも連携し包括的なケースマネジメントを行っている。また当施設は、40歳未満の早期精神病患者を対象とした専門外来（ユース・クリニック）も開設し、イルボスコとも連携して治療の一貫性を担保している。

## まとめ

若年者に好発し、ともすれば終生にわたる統合失調症の治療は、治療臨界期における治療資源を傾注した集学的治療がきわめて重要である。統合失調症をはじめとする精神疾患の早期発見・早期支援は、精神科医だけの力で成しうるものではない。かかりつけ医をはじめ、予防に力点を置いた役割も果たす学校医や産業医をはじめ、学校や職域では養護教諭、保健師、スクールカウンセラー、産業カウンセラーなど、様々な職種との連携が求められる。学校医や産業医がゲートキーパーとしての役割を発揮し、精神科医との連携を的

確に活用することが期待される。

本稿で述べた初回エピソード統合失調症や精神病の閾値下にある ARMS は総じて早期精神病と呼ばれ、海外では精神科領域における治療研究の一大潮流となっており、近年の主要学会では早期精神病関連の演題が半数近くを占めている。国内では、日本精神保健・予防学会において活発な検討がされており、2013年は11月23、24日に『第17回日本精神保健・予防学会学術集会』（東京・学術総合センター）が開催され、また14年11月17日からは、東京で『第9回国際早期精神病学会』が開催される。早期精神病に関する専門学会のアジアにおける初めての開催であり、今後の治療法の新たな展開が期待される。

## ●文献

- 1) Falloon IR: Psychiatry 55: 4, 1992.
- 2) 水野雅文, 他 監訳: 早期精神病の診断と治療, 医学書院, 東京, 2010.
- 3) Kessler RC, et al: Arch Gen Psychiatry 62: 593, 2005.
- 4) 水野雅文, 他: Schizophrenia Front 3: 35, 2002.
- 5) Birchwood M, et al: Br J Psychiatry Suppl 172: 53, 1998.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業 平成20～22年度総合研究報告書(研究代表者: 水野雅文), 平成23年(2011)年3月, 統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究.
- 7) Hegelstad WT, et al: Am J Psychiatry 169: 374, 2012.
- 8) Morgan C, et al: Br J Psychiatry 189: 446, 2006.
- 9) Kobayashi H, et al: Schizophr Res 132: 208, 2011.
- 10) Mizuno M, et al: Early Interv Psychiatry 3: 5, 2009.
- 11) Nemoto T, et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33: 1533, 2009.
- 12) Falloon IR, et al: World Psychiatry 3: 104, 2004.

# Mismatch Negativity and Cognitive Performance for the Prediction of Psychosis in Subjects with At-Risk Mental State

Yuko Higuchi<sup>1</sup>, Tomiki Sumiyoshi<sup>1\*</sup>, Tomonori Seo<sup>1</sup>, Tomohiro Miyanishi<sup>1</sup>, Yasuhiro Kawasaki<sup>2</sup>, Michio Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, Toyama, Japan, <sup>2</sup> Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University, Uchinada-machi, Japan

## Abstract

**Background:** A shorter duration of untreated psychosis has been associated with better prognosis in schizophrenia. In this study, we measured the duration mismatch negativity (dMMN), an event-related potential, and cognitive performance in subjects with at-risk mental state (ARMS), patients with first-episode or chronic schizophrenia, and healthy volunteers. The main interest was to determine if these neurocognitive measures predict progression to overt schizophrenia in ARMS subjects.

**Methodology/Principal Findings:** Seventeen ARMS subjects, meeting the criteria of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State, 31 schizophrenia patients (20 first-episode and 11 chronic) and healthy controls (N = 20) participated in the study. dMMN was measured by an auditory odd-ball paradigm at baseline. Neuropsychological performance was evaluated by the Japanese version of the Brief assessment of cognitive function of schizophrenia (BACS-J). The first-episode schizophrenia group showed significantly smaller amplitudes at frontal electrodes than did control subjects whereas chronic patients elicited smaller amplitudes at frontal and central electrodes, consistent with previous reports. During the follow-up period, 4 out of the 17 ARMS subjects transitioned to schizophrenia (converters) while 13 did not (non-converters). Specifically, dMMN amplitudes of non-converters did not differ from those of healthy controls, while converters showed significantly smaller dMMN amplitudes at some electrodes compared to control subjects. Converters performed significantly worse on tests of working memory, verbal fluency, and attention/information processing than did non-converters. There was a significant positive correlation between dMMN amplitudes at the frontal electrodes and verbal fluency, as measured by the BACS, in the ARMS subjects as a whole.

**Conclusions/Significance:** ARMS subjects who later developed schizophrenia elicited smaller dMMN amplitudes to begin with, compared to non-converters. Notably, we have provided the first evidence for the ability of verbal fluency to predict dMMN amplitudes in ARMS subjects. These findings are expected to add to the efforts for early diagnosis and intervention of schizophrenia.

**Citation:** Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, et al. (2013) Mismatch Negativity and Cognitive Performance for the Prediction of Psychosis in Subjects with At-Risk Mental State. PLoS ONE 8(1): e54080. doi:10.1371/journal.pone.0054080

**Editor:** Tadafumi Kato, RIKEN Brain Science Institution, Japan

**Received:** August 16, 2012; **Accepted:** December 5, 2012; **Published:** January 17, 2013

**Copyright:** © 2013 Higuchi et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** This work was supported by grants-in-aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science, grants-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and SENSHIN Medical Research Foundation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: tomikisumiyoshi840@hotmail.com

## Introduction

Schizophrenia usually develops around the adolescence period, with the whole life risk of about 0.85% [1]. Patients with schizophrenia suffer from positive symptoms (hallucination, delusion, thought disturbance, and etc.), negative symptoms (blunted affect, lack of volition, social withdrawal and etc.), and impairment in a range of cognitive domains, e.g. several types of memory, executive function, attention, verbal fluency [2,3,4,5]. Especially, cognitive function is considered to be a major determinant of outcome, including quality of life and social function [6]. It is interesting that the classification of cognitive domains differs across neuropsychological test batteries. For

example, verbal fluency is categorized as an independent domain in the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) [7,8], while it is regarded as one of the components of processing speed (of information) in the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – Consensus Cognitive Battery [9].

In order to achieve satisfactory long-term outcome, early detection, intervention and treatment of schizophrenia are needed. Specifically, a shorter duration of untreated psychosis (DUP) has been associated with a greater response to antipsychotic drugs in terms of symptoms and quality of life [10]. Prolonged DUP is also associated with decreased levels of social functions, for example, work function and communication skills, as well as longer

**Table 1.** Demographic and clinical data and dMMN amplitude.

	Healthy controls(n = 20)	ARMS(n = 17)	First episode schizophrenia(n = 20)	Chronic schizophrenia (n = 11)
Male/female	14/6	4/13	9/11	6/5
Age (years)	25.4 (6.9), range 16–45	19.4 (4.4)*, range, 15–29	27.2 (7.3), range 16–38	28.1 (8.0), range 18–44
Age of onset (years)	–	–	26.5 (7.1)	20.2 (4.7)
Duration of illness (years)	–	–	0.65 (0.51)	7.9 (6.9)
Drug dose a)	–	0.1(0.4)	2.1(2.3)	3.2 (2.4)
SAPS	–	13.2 (9.3)	15.7 (13.1)	17.6 (19.1)
SANS	–	50.3 (20.1)	53.8 (25.9)	51.5 (26.1)
dMMN amplitude[ $\mu$ V]				
F3	7.5 (1.3)	7.6 (2.2)	5.3 (1.5) **	4.5 (1.0) **
F4	7.3 (1.2)	7.5 (2.1)	5.6 (1.8) *	5.0 (1.3) **
Fz	7.9 (1.1)	7.9 (2.1)	5.6 (1.7) **	5.1 (1.7) **
Cz	6.6 (1.5)	6.6 (2.2)	5.1 (1.5)	4.2 (1.7) **
Pz	4.5 (1.7)	4.2 (2.0)	3.5 (1.2)	2.5 (1.0) **

Values represent mean (SD).

a) Risperidone equivalent [mg/day].

ARMS, at-risk mental state.

SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms;

SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

\* $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$ , compared to healthy control.

doi:10.1371/journal.pone.0054080.t001

hospitalization [11,12,13,14,15,16,17]. In this context, it was reasonable that recent efforts have been directed to subjects with “at-risk mental state (ARMS)” or “ultra-high risk patients.” [18].

For the purpose of early diagnosis, objective biomarkers, particularly, those based on brain morphology, neurophysiology, and neuropsychology have been reported to provide useful information [19,20,21,22,23,24]. Neurophysiological measurements, such as event-related potentials (ERPs), have been suggested to provide a biological substrate for some aspects of cognitive disturbances of schizophrenia. Especially, P300, mismatch negativity (MMN), or N400 etc. are widely used ERPs for this purpose. For example, schizophrenia patients show smaller amplitudes of P300 than normal control subjects [25,26,27]. Reduction of P300 amplitudes has been also noted in subjects with ARMS, part of which develops schizophrenia [28]. P300 has been shown to be affected by various factors, including medication [20,29,30] suggesting the utility as a state marker of psychotic disorders.

MMN is another component of ERPs generated in response to occasional variations (e.g., duration, frequency, intensity) of acoustic stimuli, and is suggested to reflect pre-attentive cognitive operations [31,32]. MMN amplitudes have been shown to be decreased in patients with schizophrenia, as indicated by a recent meta-analysis [33] reporting a large effect size. Unlike the case with P300, MMN amplitudes are generally not affected by psychotropic drug, for example benzodiazepines [34], dopamine antagonists [35]. For these reasons, MMN is considered to provide a trait marker for schizophrenia.

There are several types of MMNs, such as duration MMN (dMMN) and frequency MMN (fMMN), based on the mode of presentation of stimuli. Attenuation of the fMMN amplitude, resulting from changes in the frequency of stimuli, reflects the progress of the disease, i.e. a function of duration of the illness. On the other hand, deficits of dMMN deficiency, resulting from changes in the duration of stimuli, may be more closely linked to the genetic aspect of schizophrenia [36]. Thus, impairment of

dMMN is greater than that of fMMN [37], with the latter emerging only in the chronic, but not early stage of schizophrenia [38,39].

Recently, dMMN amplitudes have been shown to be reduced already in the prodromal stage of schizophrenia. Thus, Jahshan et al (2011) found dMMN amplitudes in subjects with at-risk for psychosis patients were reduced compared to normal controls, but the deficits were milder than those in patients with first episode schizophrenia [40]. Atkinson et al (2011) report that dMMN amplitudes were reduced as early as in the ultra-high risk stage [41]. This finding was extended by Bodatsch et al (2011) [42] and Shaikh et al (2012) [43], who observed smaller dMMN amplitudes in drug-naïve subjects with ARMS who later converted to overt psychosis, compared to those in non-converters. Thus, reduced dMMN amplitudes have been regarded to provide a biomarker to predict the development of schizophrenia.

Cognitive impairment, a core symptom of schizophrenia, is present at onset of illness [44], and is closely related to functional outcome [45]. Carrion et al. (2011) observed that cognitive and functional impairments are already evident in ultra-high risk patients before the onset of psychosis. Specifically, attention/processing speed was found to predict progression to psychosis [46]. On the other hand, Frommann et al. (2011) report prodromal patients were impaired in all neurocognitive domains, such as learning memory, executive control, processing speed, and working memory. These findings indicate neuropsychological measures, particularly attention/processing speed, provide another cognitive modality to identify high-risk people vulnerable to developing overt schizophrenia [47].

To date, little information is available about the relationship between neurophysiological indices, e.g. dMMN, and neuropsychological performance. So far, Lin et al (2012) investigated the correlation between neuropsychological performance and MMN amplitudes only in patients with schizophrenia [21]. For example, demonstration of the ability of some measures of neuropsychological performance, e.g. attention/information processing and

**Table 2.** Comparison between converters and non-converters of ARMS subjects.

	ARMS (n = 17)		Analyze of variance (df = 1,16), Group Effect	
	Non-C. (n = 13)	Conv. (n = 4)	F	p
Male/female	2/11	2/2		
Age [years]	18.5 (3.8), range 15–29	22.3 (5.6), range 17–30		
Drug dose <sup>a)</sup>	–	0.5 (0.7)		
SAPS	11.4 (9.3)	18.0 (8.6)		
SANS	42.9 (15.9)	69.0 (18.4) *		
dMMN amplitude[ $\mu$ V]				
F3	8.2 (2.0)	5.6 (1.7)	3.78	n.s.
F4	8.2 (1.6)	5.2 (1.8)	10.61	0.05
Fz	8.6 (1.6)	5.7 (2.0)	8.25	0.01
Cz	7.3 (1.8)	4.3 (1.7)	8.31	0.01
Pz	4.8 (1.8)	2.4 (1.2)	4.74	0.04
BACS-J				
Verbal memory	51.0 (7.8)	47.2 (11.3)	0.57	n.s.
Working memory	19.1 (3.2)	14.7 (2.2)	6.33	0.02
Motor function	69.3 (12.5)	60.5 (9.0)	1.66	n.s.
Verbal fluency	46.7 (12.1)	29.0 (9.5)	7.03	0.01
Attention	74.0 (12.7)	56.2 (5.8)	7.05	0.01
Executive function	17.8 (2.1)	18.5 (2.6)	0.24	n.s.

Values represent mean (SD).

a) Risperidone equivalent [mg/day].

ARMS, at-risk mental state.

Non-C., ARMS non-converters; Conv., ARMS converters.

SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms;

SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms;

BACS-J, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Japanese version.

\*p<0.05 compared to Non-C. (student's t-test).

doi:10.1371/journal.pone.0054080.t002

verbal fluency, to predict dMMN activity would greatly facilitate the early intervention practice, as the former indices require only a limited time constraint. Moreover, such evidence, if obtained, would help more precisely identify biological features of the prodromal phase of schizophrenia.

In this study, we measured dMMN amplitudes and cognitive performance in subjects with ARMS, first episode schizophrenia, or chronic phase of the illness, and compared them with those of normal control subjects. Specifically, we compared the results from ARMS subjects who later developed schizophrenia (converters) and those who did not (non-converters). The hypotheses tested were; 1) if correlations exist between the decrease in dMMN amplitudes and the impairment of neuropsychological performance in subjects with ARMS, and 2) if the impairments of neurophysiological and neuropsychological functions would similarly predict progression to overt psychosis in these subjects.

## Methods

### Ethics Statement

This protocol was approved by the Committee on Medical Ethics of the University of Toyama. After complete and detail description of the study to the subjects, written informed consent was obtained.

Clinical staff explained the nature of the study to the subjects, the risks and benefits, and the option not to participate in research. If the mental status of a subject was impaired to the point where s/

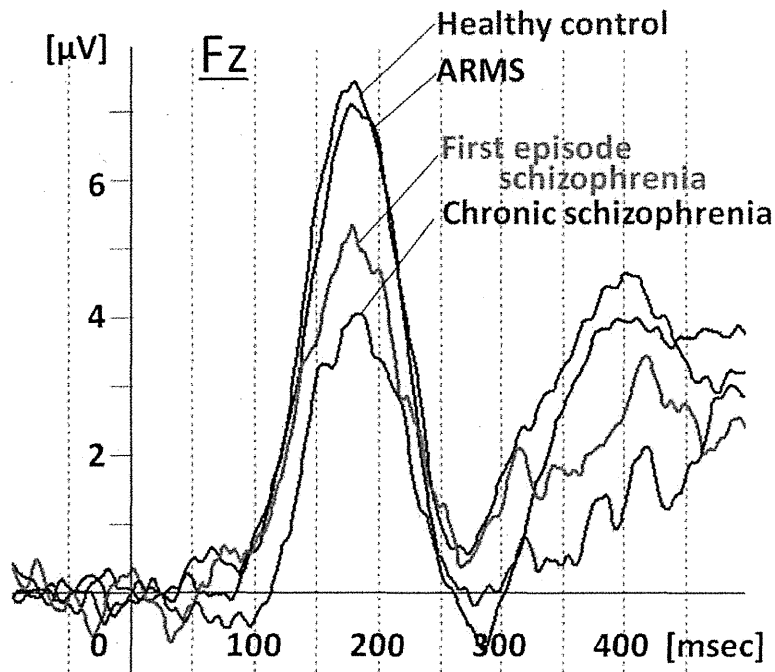
he could not understand these issues, the subject was not approached to be in the research. In case there was a possibility that the capacity of a participant to consent was compromised, an additional consent was obtained from next of kin, care takers, or guardians of such subject.

### Participants

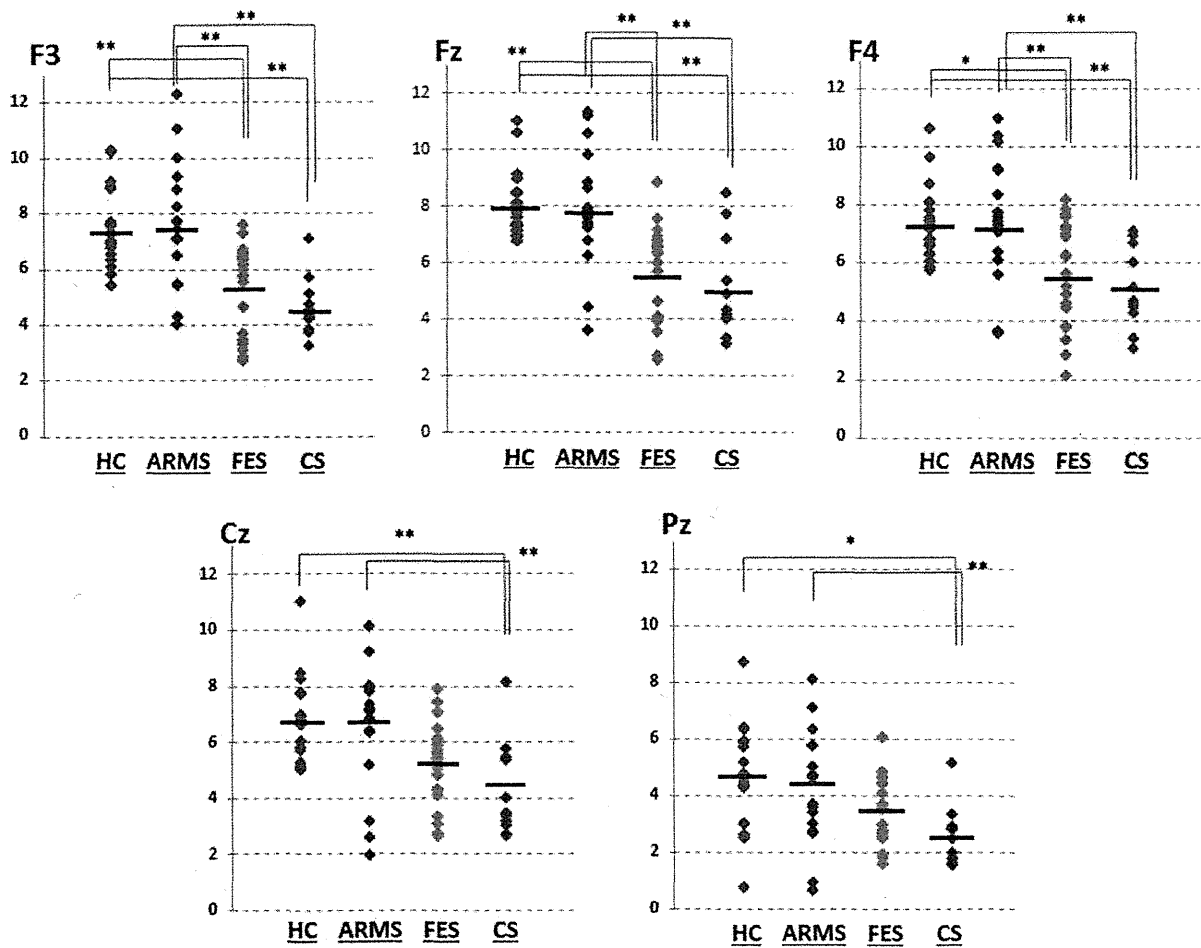
Diagnosis was made based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) for schizophrenia and the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) for ARMS [48], by experienced psychiatrists. Most of these subjects were referred from "Psychiatric Health and Welfare Center of Toyama (PHWCT). Seventeen ARMS subjects followed at the University of Toyama Hospital participated in this study. [male/female = 4/13; mean (S.D.) age = 19.4(4.4)]. Thirty-one schizophrenia patients also participated in this study. Patients with duration of illness less than two years were defined as first episode schizophrenia (FES) [n = 20; male/female = 9/11; mean (S.D.) age = 27.2(7.3)], while those with duration of illness 2 years or longer were defined as chronic schizophrenia (CS) [n = 11; male/female = 6/5; mean (S.D.) age = 28.1(8.0)]. We recruited normal control subjects from the community by advertisements. They are healthy volunteers [n = 20; male/female = 14/6; mean (S.D.) age = 25.4(6.9)] without any personal history of psychiatric illnesses, including schizophrenia or other psychotic disorders.

All participants were right-handed. A psychiatric and treatment history was obtained from the subjects, families, and medical

A.



B.



**Figure 1. Duration mismatch negativity (dMMN) waveform at Fz and scatterplots of dMMN amplitudes for all subjects.** A. Waveforms are presented for healthy controls (HC, blue line), at-risk mental state (ARMS, red line), first episode schizophrenia (FES, light green line) and chronic schizophrenia (CS, dark green line). B. Distribution of amplitudes are presented for healthy controls (HC, blue dots), ARMS (red dots), first episode schizophrenia (light green dots) and chronic schizophrenia (dark green dots). \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$ , compared to each groups. doi:10.1371/journal.pone.0054080.g001

records. Subjects with a current history of substance abuse or dependence, seizure or head injury were excluded from the study. Eligible patients had a complete physical examination and standard laboratory testing was normal. Demographic data at baseline evaluation are shown in Table 1.

ARMS subjects were followed-up continuously at the hospital. Four out of the 17 ARMS subjects transitioned to schizophrenia during the observation period. When DSM-IV criteria were met, e.g. auditory hallucinations persisted or any delusion (for example, disturbance of the self) clearly observed, the subject was regarded to have converted to schizophrenia (converters; Conv.). Subjects who did not develop psychosis were defined as non-converters (Non-C.). The average observation period for ARMS subjects was  $2.1 \pm 1.1$  (Non-C.;  $1.6 \pm 0.8$ ) years.

### Clinical Assessment

The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) [49] were administered by an experienced psychiatrist. These data are shown in Table 1.

### Neuropsychological Assessments

Neuropsychological performance, measured by the Japanese version of the BACS (BACS-J) [8], was evaluated by experienced psychiatrists or psychologists. The BACS-J cognitive battery uses the following assessments in the respective targeted domains: list learning (verbal memory), digit sequencing task (working memory), token motor task (motor function), category fluency and letter fluency (verbal fluency), symbol coding (attention and processing speed), and the Tower of London test (executive function), as shown in Table 1.

### Electroencephalogram Recording

Electroencephalograms (EEGs) were recorded based on the previous report of our laboratory [20,30,50,51,52,53]. A 32-channel DC-amplifier (EEG-2100 version 2.22, Nihon Kohden Corp., Tokyo, Japan), according to the international 10–20 system was used, and recordings were performed using an electro cap (Electrocap Inc., Eaton, OH) in a sound-attenuated room. Data were collected with a sampling rate of 500 Hz. All electrodes were referred to the average amplitude of the ear electrodes (bandwidth = 0.53–120 Hz, 60 Hz notch filter). Electrode impedance was less than 5 k $\Omega$ .

Measurements of dMMN were based on our previous report [53]. One thousand auditory stimuli were delivered binaurally through headphones with inter-stimulus intervals 500 msec. Standard/target tones of 50/100 msec duration were randomly presented with the presentation probability of 0.9/0.1. All tones were 60 dB, 1000 Hz and with a rise-fall time of 10 msec. The subjects were requested to watch silent animation movie (Tom and Jerry) and pay attention to the monitor and ignore the tones.

Averaging of ERP waves and related procedures were performed using Vital Tracer and EPLYZER II software (Kissei Comtec, Co. Ltd. Nagano, Japan). Epochs were 600 msec, including a 100-msec pre-stimulus baseline. Eye movement artifacts (blinks and eye movements) were manually rejected. MMN waveforms were obtained by subtract standard waveforms from target ones. ERP component peaks were identified within the

150–250 msec search windows. We selected F3, F4, Fz, Cz and Pz electrodes for analysis, based on our previous report [49].

### Statistical Methods

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 19.0 (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). In order to investigate group differences in MMN, repeated measures analysis of variance (ANOVA) with electrode site as within-subject variable and diagnostic group as between-subject variable was performed. BACS-J domain scores were analyzed with a two-way ANOVA with BACS-J domains as the within factor and group as the between factor. Group  $\times$  electrode interactions and group  $\times$  BACS-J domain score interactions were decomposed using one-way ANOVA, with Bonferroni correction. Relationships between MMN amplitudes at the Fz electrode and BACS-J domain scores were analyzed using Spearman rank correlations.

Raters (psychiatrist, psychologist) were not informed of subjects' profiles and diagnosis.

### Results

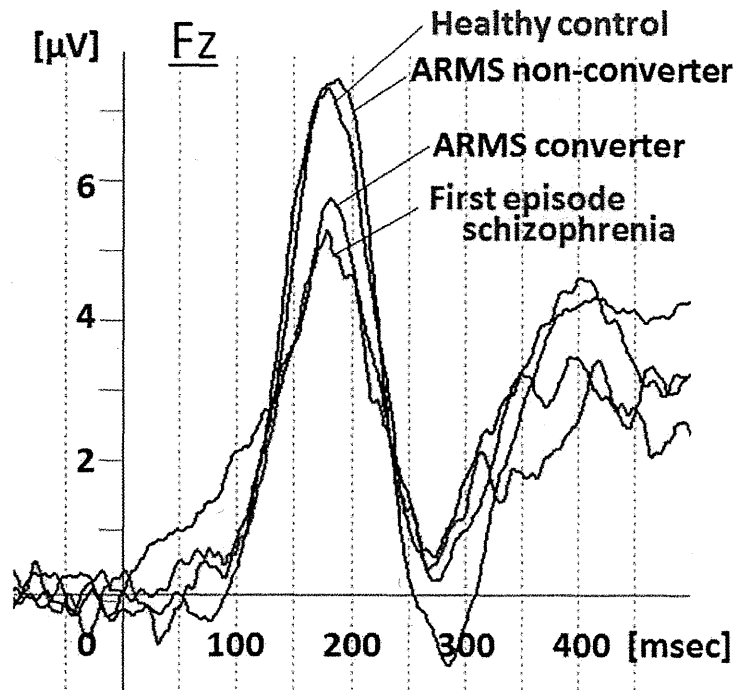
#### Subjects' Profile

Demographic data of participants are shown in Tables 1 and 2. There was significant group difference in age [ $F(3,64) = 5.51$ ,  $p = 0.02$ ]. The ARMS group was significantly younger than other groups. The female to male ratio in the ARMS group was significantly greater than that in the normal control group [ $\chi^2 = 7.94$ ,  $p = 0.004$ ]. There was no difference between Conv. and Non-C. in age ( $p = 0.14$ ). The male/female ratio of Conv. was greater than Non-C. [ $\chi^2 = 4.41$ ,  $p = 0.01$ ]. Fourteen out of 17 ARMS subjects were not taking any medication, and 3 were prescribed a small dose of risperidone (1.5 mg/day), aripiprazole (6 mg/day), and sulpiride (150 mg/day), respectively, for (or to prevent) acute psychosis episodes (sometimes with strong agitation), based on the criteria of International Early Psychosis Association Writing Group [54]. MMN recordings for these subjects were conducted shortly after medications were started (9, 15 and 27 days). All of the three subjects subsequently developed schizophrenia. Schizophrenia patients were taking the following treatment; FES (no medication 7, risperidone 3, perospirone 3, aripiprazole 2, olanzapine 1, sulpiride 1, blonanserin+quetiapine 1, risperidone+quetiapine 1, risperidone+zotepine 1.), CS (no medication 1, perospirone 3, risperidone 2, olanzapine 2, zotepine 1, perospirone+olanzapine 1, perospirone+aripiprazole 1). There were no differences between ARMS, FES and CS groups in SAPS [ $F(2,47) = 0.457$ ,  $p = 0.636$ ] and SANS [ $F(2,47) = 0.118$ ,  $p = 0.889$ ] scores. Conv. and Non-C. groups did not differ in the SAPS score. However, Conv. group showed a significantly higher score of SANS than Non-C. group ( $69.0 \pm 18.4$  vs.  $42.9 \pm 15.9$ ,  $p = 0.02$ ).

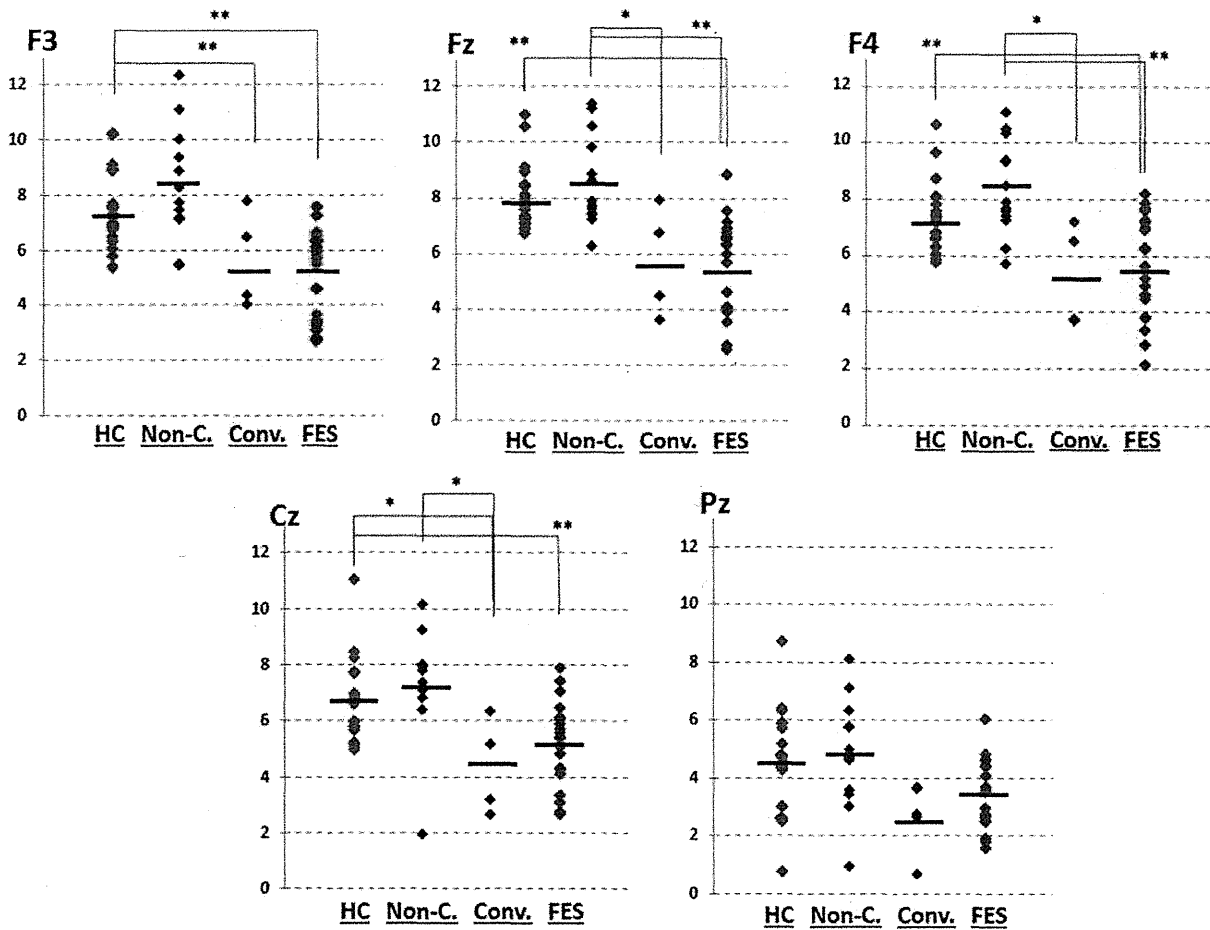
#### Comparisons of dMMN Amplitudes between Healthy Controls vs. ARMS vs. Schizophrenia

dMMN data are shown in Table 1 and Figure 1. Grand average waveforms in the Fz lead and scatterplots for the electrodes sites are shown in Figure 1A and 1B. ARMS subjects showed dMMN amplitudes similar to those of healthy control subjects. On the

A.



B.





**Figure 2. dMMN waveform at Fz and scatterplots of dMMN amplitude for at-risk mental state (ARMS,) healthy control (HC) and first episode schizophrenia (FES) subjects.** A. Waveforms are presented for healthy controls (blue line), ARMS, converters (Conv.) and non-converter (Non-C.) (black lines), FES (light green line). B. Distribution of amplitudes are presented for healthy controls (blue dots), ARMS, converters (Conv.) and non-converter (Non-C.) (black dots), FES (light green dots). \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$ , compared to each groups. doi:10.1371/journal.pone.0054080.g002

other hand, FES group showed significantly smaller dMMN amplitudes at frontal electrodes (F3, F4 and Fz). Patients with CS showed greater amplitude reductions at all electrodes compared to healthy controls.

#### Comparisons of dMMN Amplitudes: Conv. vs. Non-C

Conv. subjects showed significant reduction in dMMN amplitudes at F4, Fz, Cz, and Pz electrode sites compared with Non-C. subjects (Table 2, Figure 2A). Waveforms of Conv. were similar to those of first-episode schizophrenia. By contrast, waveforms of Non-C. resembled to those of healthy controls (Figure 2A). Scatterplots of dMMN amplitudes are shown in Figure 2B. Non-C. subjects elicited larger dMMN amplitudes compared to those of Conv. Amplitudes of Non-C. did not differ from those of healthy controls. On the other hand, Conv. showed significantly smaller dMMN amplitudes at F3 and Cz compared to control subjects. There were no differences in dMMN amplitudes at any electrode between Conv. and FES subjects.

#### Neuropsychological Measurements: Conv. vs. Non-C

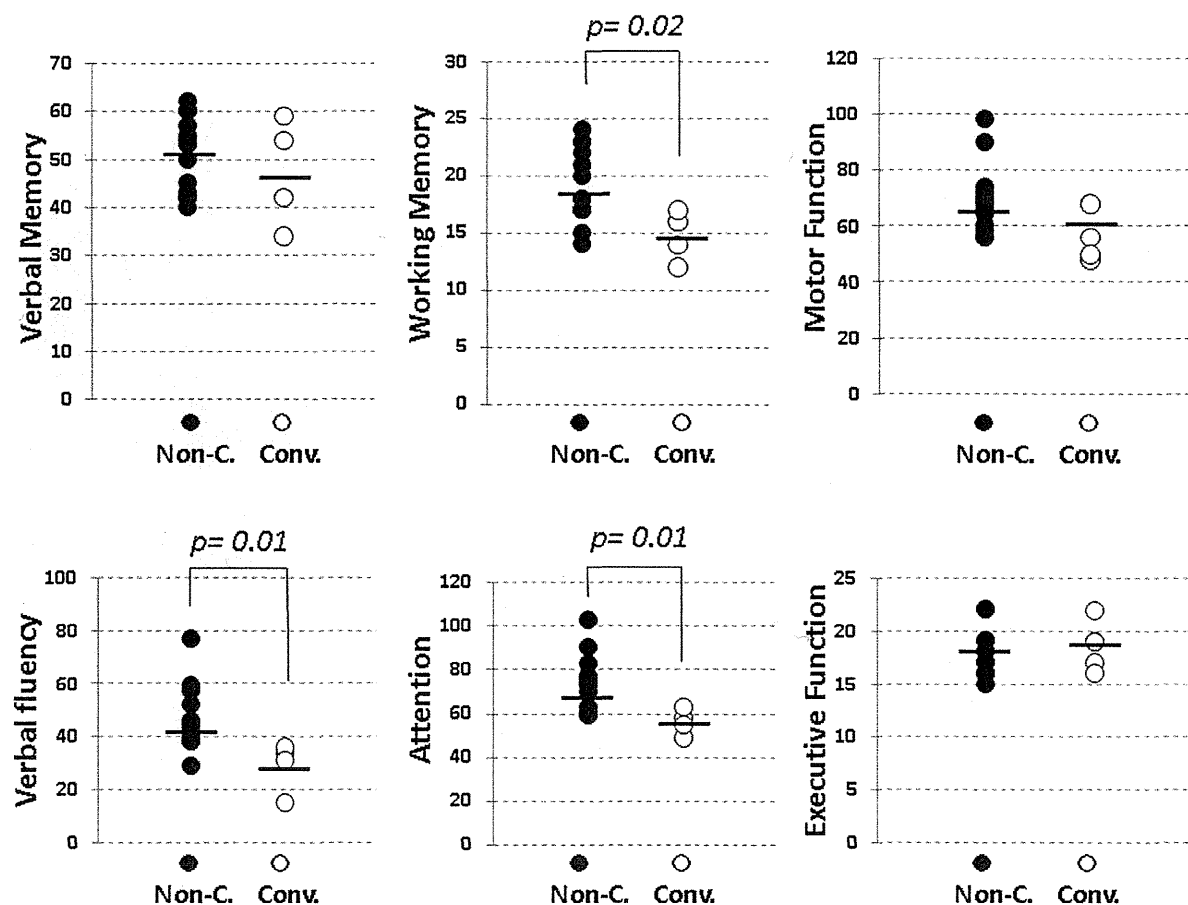
Conv. subjects demonstrated significantly smaller BACS-J scores compared to Non-Conv. subjects for working memory, verbal fluency, and attention (Table 2, Figure 3).

#### Relationship between Cognitive Performance and dMMN Amplitudes in ARMS subjects

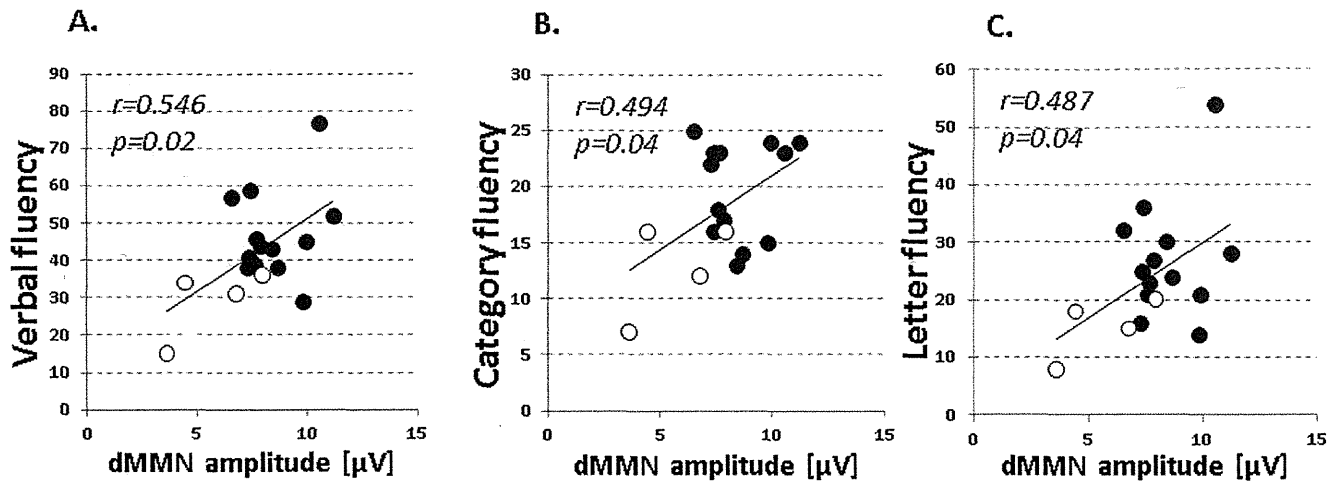
Figure 4 demonstrates correlations between dMMN amplitudes and BACS scores in subjects with ARMS. Significant positive correlations were noted for verbal fluency ( $r = 0.546$ ,  $p = 0.02$ ; Figure 4A), but not other cognitive domains (data not shown). Also, scores of letter fluency task and category fluency task from the BACS-J [55] were significantly correlated with dMMN amplitudes in subjects with ARMS (Figure 4B,C).

#### Discussion

To our knowledge, this study is the first to report a relationship between dMMN amplitudes and neuropsychological performance in individuals with ARMS. ARMS subjects who later converted to overt schizophrenia elicited reduced dMMN amplitudes at frontal



**Figure 3. Scatterplot of the score of BACS-J for ARMS subjects.** Black symbols(●) and white ones(○) represent scores of non-converters and converters, respectively. doi:10.1371/journal.pone.0054080.g003



**Figure 4. Correlations between dMMN amplitudes at Fz lead and performance on the verbal fluency tasks from the BACS-J in ARMS subjects.** Black and white symbols represent scores of non-converters and converters, respectively. Relationships were analyzed using Pearson's product-moment correlation coefficient.  
doi:10.1371/journal.pone.0054080.g004

and central leads compared with non-converters and normal subjects, consistent with previous reports [42,43]. In addition, verbal fluency, working memory and attention/information processing were more greatly impaired in converters compared to non-converters at baseline. Further a significant correlation was noted between performance on verbal fluency tasks and dMMN amplitudes in ARMS subjects. First episode schizophrenia patients showed significantly smaller dMMN amplitudes than ARMS subjects and healthy controls, consistent with previous observations [40,56]. Yung et al. (2003) [57] report that 10–40% of ARMS patients develop schizophrenia, consistent with our observations that 4 out of 17 (23.5%) subjects progressed to overt psychosis. Some previous studies report that ARMS subjects elicit reduced dMMN amplitudes, but with a lesser degree compared to patients with established schizophrenia [40,41,42]. By contrast, dMMN amplitudes of the entire ARMS subjects in the present study were not significantly different from those of healthy controls (Figure 1). One of the reasons for this discrepancy is the difference in age and the percentage of gender, as implicated by some previous studies [32,58,59].

The score of SANS/SAPS of ARMS were similar to schizophrenia (Table 1). We consider it was due, mainly, to the nature of the ARMS subjects studied here. Most of these subjects were referred from PHWCT. The PHWCT, a component of the Consultation and Support Service in Toyama(CAST), includes the Local Support Center for Social Withdrawal Young People that advertises its activity using internet home page and pamphlets. These systems mainly receive consultations from the family members of subjects with social withdrawal and/or disability. This may be why the ARMS subjects studied here elicited relatively severe negative symptoms comparable to those in subjects with overt schizophrenia. With regard to SAPS scores, part of the schizophrenia patients in this study had already been medicated, which may have decreased positive symptoms in these subjects. This may make the SAPS scores for ARMS group and schizophrenia groups look somewhat similar.

Compared to non-converters, dMMN amplitudes in converters were significantly reduced at F4, Fz, Cz and Pz leads (Table 2). This finding suggests dMMN amplitudes may be able to differentiate high-risk individuals who convert to schizophrenia from those who do not. Therefore, these electrophysiological

findings are expected to facilitate early intervention of schizophrenia.

MMN is a pre-attentional response to a change of stimuli, and plays a critical role in establishing learning and memory. This electrophysiological event has been suggested to be generated by the glutamate (Glu)/N-methyl-D-aspartate (NMDA) system [60]. This theory is supported by the observation that administration of an NMDA-receptor antagonist (phencyclidine, MK-801 etc.) abolishes MMN in monkeys [61] and rats [62,63]. The pathophysiology of schizophrenia has been shown to be associated with the dysfunction of signal transduction through NMDA receptors [64]. Accordingly, Stone et al. (2009) report that ARMS subjects elicited reduced Glu levels in the thalamus, which was correlated with the gray matter volume of frontal and temporal lobes [65], the brain structures suggested to be involved in MMN generation [66,67]. In fact, the results of the present study (Table 2, Figure 2) indicate the ability of diminished dMMN to predict the development of schizophrenia, as in some previous reports [36–39], suggesting impaired NMDA-mediated transmissions provide an endophenotype for subjects vulnerable to the illness.

Neuropsychological deficits have been shown to exist in the early stage of schizophrenia [46,47]. In this study, neuropsychological performance, as measured by the BACS, differentiated between converters and non-converters in ARMS subjects. Compared with non-converters, scores of working memory, verbal fluency and attention in converters were significantly less for converters (Table 2, Figure 3). These results indicate cognitive abilities, particularly those requiring attention/information processing speed, provides a sensitive marker predicting the development of schizophrenia in vulnerable individuals.

The major finding of the present study was the ability of performance on the verbal fluency tasks to predict dMMN amplitudes in subjects with ARMS (Figure 4). The implications of these observations include the possibility of enhancing accuracy to identify subjects diagnosed with “ultra-high risk” who later develop psychosis. Another advantage is that some neuropsychological tests, which only require a shorter time constraint, could substitute for electrophysiological measurements, e.g. ERPs. In fact, verbal fluency test only requires less than 5 minutes. The easiness of assessment would facilitate the screening for subjects whose psychiatric conditions would not allow them to undergo

ERPs measurement, which generally takes more than 30 minutes. On the other hand, neuropsychological evaluations may sometimes be influenced by motivation of examinees. Therefore, combined administration of neurophysiological and neuropsychological assessments would facilitate screening procedures, depending on the condition of patients. In sum, these efforts are likely to lead to improvement of functional outcome for vulnerable subjects through early intervention by objective probes with greater sensitivity and specificity.

In conclusion, this study confirmed that ARMS subjects who later develop schizophrenia elicit smaller dMMN amplitudes to begin with, compared to non-converters. Notably, we have provided the first evidence for the ability of verbal fluency or attention/information processing to predict dMMN amplitudes in ARMS subjects. These findings are expected to add to the efforts for early diagnosis and intervention of schizophrenia.

## References

- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, et al. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20: 1–97.
- Meltzer HY, Sumiyoshi T (2003) Atypical antipsychotic drugs improve cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 265–267; author reply 267–268.
- Sumiyoshi T, Jayathilake K, Meltzer HY (2003) The effect of melperone, an atypical antipsychotic drug, on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 59: 7–16.
- Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI (2004) Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry* 65: 361–372.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12: 426–445.
- Green MF (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321–330.
- Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, et al. (2004) The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 68: 283–297.
- Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y, Numata S, et al. (2007) Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 61: 602–609.
- Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS, Baade LE, Fenton WS, et al. (2008) Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *Am J Psychiatry* 165: 221–228.
- 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. *Am J Psychiatry* 162: 1785–1804.
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, et al. (1992) Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149: 1183–1188.
- Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannesen JO, et al. (2008) Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 65: 634–640.
- Yamazawa R, Nemoto T, Kobayashi H, Chino B, Kashima H, et al. (2008) Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 42: 159–165.
- Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, et al. (2012) Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol*.
- Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Lam MM, et al. (2011) Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr Res* 133: 22–28.
- Edwards J, McGorry PD, Waddell FM, Harrigan SM (1999) Enduring negative symptoms in first-episode psychosis: comparison of six methods using follow-up data. *Schizophr Res* 40: 147–158.
- Malla AK, Norman RM, Takhar J, Manchanda R, Townsend L, et al. (2004) Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? *J Nerv Ment Dis* 192: 455–463.
- McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, et al. (2009) Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 70: 1206–1212.
- Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F, Takahashi T, Zhou SY, et al. (2007) Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 34: 235–242.
- Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, Matsui M, Arai H, et al. (2008) Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: a LORETA analysis of P300. *Schizophr Res* 101: 320–330.
- Lin YT, Liu CM, Chiu MJ, Liu CC, Chien YL, et al. (2012) Differentiation of schizophrenia patients from healthy subjects by mismatch negativity and neuropsychological tests. *PLoS One* 7: e34454.
- Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, Hagino H, Kurokawa K, et al. (2004) Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional magnetic resonance imaging to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophr Bull* 30: 393–404.
- Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, et al. (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS One* 6: e21047.
- Takahashi T, Zhou SY, Nakamura K, Tanino R, Furuichi A, et al. (2011) A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 1957–1964.
- Kawasaki Y, Maeda Y, Higashima M, Nagasawa T, Koshino Y, et al. (1997) Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophr Res* 26: 107–115.
- Roth WT, Pfefferbaum A, Horvath TB, Berger PA, Kopell BS (1980) P3 reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49: 497–505.
- Bruder-GE, Tenke CE, Towey JP, Leite P, Fong R, et al. (1998) Brain ERPs of depressed patients to complex tones in an oddball task: relation of reduced P3 asymmetry to physical anhedonia. *Psychophysiology* 35: 54–63.
- Ozgurdal S, Gudlowski Y, Withaus H, Kawohl W, Uhl I, et al. (2008) Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res* 105: 272–278.
- Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, et al. (1998) Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44: 716–725.
- Sumiyoshi T, Higuchi Y, Itoh T, Matsui M, Arai H, et al. (2009) Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: a three-dimensional analysis with LORETA. *Psychiatry Res* 172: 180–183.
- Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K (2007) The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 118: 2544–2590.
- Naatanen R, Kujala T, Escera C, Baldeweg T, Kreegipuu K, et al. (2012) The mismatch negativity (MMN)—a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clin Neurophysiol* 123: 424–458.
- Umbricht D, Krnjević S (2005) Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 76: 1–23.
- Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, et al. (2002) Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysiol* 113: 141–150.
- Leung S, Croft RJ, Baldeweg T, Nathan PJ (2007) Acute dopamine D(1) and D(2) receptor stimulation does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 194: 443–451.
- Naatanen R, Kahkonen S (2009) Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 125–135.
- Michie PT, Budd TW, Todd J, Rock D, Wichmann H, et al. (2000) Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 111: 1054–1065.
- Todd J, Michie PT, Schall U, Karayanidis F, Yabe H, et al. (2008) Deviant matters: duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of

## Limitations

The main limitations of this study include that ARMS subjects were younger and had a larger female/male ratio compared to other groups. Clearly, further study with a larger number of matched subjects is warranted. Part of ARMS subjects was taking antipsychotic drugs which is another limitation of the study.

The observation periods of Non-C. were relatively short ( $1.6 \pm 0.8$  year), compared to similar studies [42,43], which might be another limitation.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: YH T. Sumiyoshi. Performed the experiments: YH T. Seo TM. Analyzed the data: YH YK. Contributed reagents/materials/analysis tools: T. Sumiyoshi MS. Wrote the paper: YH T. Sumiyoshi.

- mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biol Psychiatry* 63: 58–64.
39. Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW (2002) Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 686–694.
  40. Jahshan C, Cadenhead KS, Rissling AJ, Kirihara K, Braff DL, et al. (2012) Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med* 42: 85–97.
  41. Atkinson RJ, Michie PT, Schall U (2012) Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 71: 98–104.
  42. Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Muller R, Schultze-Lutter F, et al. (2011) Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 69: 959–966.
  43. Shaikh M, Valmaggia L, Broome MR, Dutt A, Lappin J, et al. (2012) Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res* 134: 42–48.
  44. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, et al. (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 51: 124–131.
  45. Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72: 41–51.
  46. Carrion RE, Goldberg TE, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, et al. (2011) Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 168: 806–813.
  47. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdorf A, Ruhrmann S, et al. (2011) Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early- and additional memory dysfunction in the late-prodromal state. *Schizophr Bull* 37: 861–873.
  48. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, et al. (2005) Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 39: 964–971.
  49. Andreasen NC (1990) Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 24: 73–88.
  50. Itoh T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Suzuki M, Kawasaki Y (2011) LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: relation to negative symptoms. *Neurosci Res* 70: 442–448.
  51. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Kawasaki Y, Matsui M, Kato K, et al. (2006) Electrical brain activity and response to olanzapine in schizophrenia: a study with LORETA images of P300. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1299–1303.
  52. Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Ito T, Takeuchi M, et al. (2007) Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 94: 164–171.
  53. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, Ito T, Seo T, et al. (2010) Effect of tandospirone on mismatch negativity and cognitive performance in schizophrenia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 30: 732–734.
  54. International Early Psychosis Association Writing Group (2005) International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 48: s120–124.
  55. Kaneda Y, Sumiyoshi T, Nakagome K, et al. (2008) The brief assessment of cognition in schizophrenia Japanese version (BACS-J). *Seishin Igaku* 50: 913–917.
  56. Kaur M, Battisti RA, Ward PB, Ahmed A, Hickie IB, et al. (2011) MMN/P3a deficits in first episode psychosis: comparing schizophrenia-spectrum and affective-spectrum subgroups. *Schizophr Res* 130: 203–209.
  57. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, et al. (2003) Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 60: 21–32.
  58. Ikezawa S, Nakagome K, Mimura M, Shinoda J, Itoh K, et al. (2008) Gender differences in lateralization of mismatch negativity in dichotic listening tasks. *Int J Psychophysiol* 68: 41–50.
  59. Matsubayashi J, Kawakubo Y, Suga M, Takei Y, Kumano S, et al. (2008) The influence of gender and personality traits on individual difference in auditory mismatch: a magnetoencephalographic (MMNm) study. *Brain Res* 1236: 159–165.
  60. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, et al. (2000) Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1139–1147.
  61. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC (1996) Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 11962–11967.
  62. Tikhonravov D, Neuvonen T, Pertovaara A, Savioja K, Ruusuvirta T, et al. (2008) Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats. *Brain Res* 1203: 97–102.
  63. Eriksson J, Villa AE (2005) Event-related potentials in an auditory oddball situation in the rat. *Biosystems* 79: 207–212.
  64. Brzustowicz LM, Simone J, Mohseni P, Hayter JE, Hodgkinson KA, et al. (2004) Linkage disequilibrium mapping of schizophrenia susceptibility to the CAPON region of chromosome 1q22. *Am J Hum Genet* 74: 1057–1063.
  65. Stone JM, Day F, Tsagaraki H, Valli I, McLean MA, et al. (2009) Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry* 66: 533–539.
  66. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, et al. (2007) Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 33: 69–94.
  67. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schroger E (2002) Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 15: 167–174.