

精神病ハイリスク群における神経生理学

織部直弥

キーワード: 1. 精神病罹病危険状態 2. 統合失調症 3. 神経生理学
4. ミスマッチ陰性電位 5. P300

Key words: 1. at risk mental state 2. schizophrenia 3. Neurophysiology
4. Mismatch negativity 5. P300

抄 録

精神病ハイリスク群における長期的な精神病移行率は3割程度と言われており、ハイリスクとして抽出された群の中でも予後は多彩である。ハイリスク群の中でも早期から認知機能障害を呈する群は予後が不良と考えられており、認知機能障害と関連するバイオマーカーとして神経生理学的指標が注目されている。本項においては、ハイリスク群における神経生理学的研究について、これまでの報告を概観した。ハイリスク群においても様々な神経生理学的指標での異常が報告されているが、なかでもミスマッチ陰性電位とP300という指標は、後の精神病移行の予測因子として役立つ可能性がある。

はじめに

統合失調症患者の生活は、幻覚、妄想、思考障害といった陽性症状に加え、感情の平板化や意欲の低下といった陰性症状や、認知機能障害など、多様な症状によって脅かされており、特にその急性期における障害の程度はあらゆる疾患の中でも最も重いとみなされている (Salomon et al., 2012)。多くの統合失調症患者では明らかな幻覚妄想などの陽性症状を呈する前に、前駆期 (prodromal) と呼ばれる軽微な精神の不調を示すことが、古くはクレペリンの時代から指摘されていた (Klosterkötter et al., 2001)。このように発症した例について後方視的に見た精神病前駆期という概念ではなく、前方視的に発症のリスクが高い集団を抽出する試みの中で、At risk mental state (ARMS) や Ultra High Risk (UHR)、Clinical High Risk (CHR) という概念が形作られ、ハイリスク群や初発群を対象とした治療プログラムが多くの地域で導入された (Correll et al., 2018)。ハイリスク状態を評価する尺度としては Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) や the Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) がよく使われており、いずれも短期間欠型精神病症状 (Brief Limited

本論文の内容は第22回日本精神保健・予防学会学術集会で特別企画講演として発表したものを中心にまとめた。

Neurophysiology in at risk mental state

Naoya Oribe

国立病院機構肥前精神医療センター九州大学大学院医学研究院精神病態医学、National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Medical Center, Japan; Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan;

Intermittent Psychotic Episode: BLIPS)、減弱精神病症状 (Attenuated Psychotic Symptoms: APS) 及び遺伝的リスクと機能低下 (Genetic Risk and Deterioration Syndrome: GRD) を基準に取り入れている。一方、Schizophrenia Proneness Instrument, adult version (SPI-A) という基準では、基底症状 (Basic Symptoms: BS) と呼ばれる、主観的に経験された様々な領域 (知覚、思考課程、注意機能など) での認知機能の乱れを評価している。

ハイリスク群のうち約3割が3年以内に精神病に移行するとされていたが、報告されている移行率には幅があり、より新しい研究ほど発症率は下がる傾向にあるようである (Fusar-Poli et al., 2012a)。つまり、上記の基準で抽出されたハイリスク群においても多くは精神病性障害に移行するわけではないということであり、より重点的な介入が必要なサブグループを特定する必要がある。前述したハイリスク群で認められる特徴のうちBSは、APSやBLIPといった陽性症状に関連したものよりも早期の段階で見られることが知られており、認知機能が早期から低下していた群では精神病移行率が高くなることも示唆されている (Fusar-Poli et al., 2012b)。

本稿のテーマである神経生理学的指標は、認知機能障害と関連するバイオマーカーとして注目されており、ハイリスク群で認められる神経生理学的所見および発症の予測について概観を述べることにする。

ハイリスク群における代表的な神経生理学的指標での所見

精神疾患の臨床研究に使われる神経生理学的手法としては、脳波や脳磁図を用いた誘発電位・磁場や事象関連電位・磁場が多く用いられている。また、neural oscillationといった脳波や脳磁図の波形を時間周波数解析して得られた情報についての研究も行われている。ここでは、主要な神経生理学的指標について、ハイリスク群での知見をレビューする。

1) P50抑制

P50とは、刺激提示後約50ミリ秒に見られる陽性の波であり、加算平均することで抽出できる誘発電位の一つである。500ミリ秒ぐらいの短い間隔で同じ刺激を続けて呈示すると (例: paired-click sound)、2回目の刺激に対するP50の振幅は1回目の刺激に対する振幅よりも小さくなる。これはP50抑制と呼ばれ、sensory gating機能の一つであると考えられている。Sensory gatingの異常は、必要の無い情報をフィルターアウトする能力の欠如を反映すると考えられている。統合失調症では、このP50抑制の障害が繰り返し報告されている (de Wilde et al., 2007)。一方、ハイリスク群についても統合失調症と同様にP50抑制の異常が報告されている (Brockhaus-Dumke et al., 2008; Cadenhead et al., 2005; Hsieh et al., 2012; Myles-Worsley et al., 2004; van Tricht et al., 2015; Ziermans et al., 2012)。

2) P300

P300とは、2種類の刺激をそれぞれ高頻度と低頻度でランダムに呈示し、低頻度刺激を標的的刺激として意識させる課題 (オドボール課題) を行った際に、低頻度標的的刺激に対して、刺激後およそ300ミリ秒あたりで見られる陽性電位のことである。聴覚刺激、視覚刺激ともによく研究がされており、脳の注意機能やワーキングメモリのアップデートなどに関連していると言われている。統合失調症やその近親者ではP300の振幅の減少がみられることがよく知られている (Turetsky et al., 2007)。ハイリ

スク群においても既に聴覚刺激に対するP300についていくつかの研究がなされており、全ての研究においてP300の振幅の低下が報告されている (Atkinson et al., 2012; Bramon et al., 2004; Frommann et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2011; Ozgürdal et al., 2008; van der Stelt et al., 2005; van Tricht et al., 2010)。我々はハイリスク群における視覚刺激に対するP300の解析を行い、既に振幅の低下、潜時の延長が見られることを報告した (Oribe et al., 2013)。

3) Mismatch Negativity (MMN)

高頻度の標準音刺激に対する誘発波形から、音程や長さを変化させた低頻度偏奇刺激に対する波形を引き算すると、100-200ミリ秒でピークとなる陰性の波形が見られる。これはミスマッチ陰性電位 (Mismatch Negativity: MMN) と呼ばれ、刺激の物理的な特性の不一致によって引き起こされる感覚情報の自動処理を反映した反応であると考えられている。音の高さ (frequency) を変化させることで得られる frequency MMN (fMMN) や、音の長さを変えることで得られる duration MMN (dMMN) について多くの研究がなされており、統合失調症患者では健常者に比べて振幅が低下していることが繰り返し報告されている。特にdMMNにおいて、より異常の度合いが大きいと報告されている (Erickson et al., 2016)。

ハイリスク群における研究でも、主にdMMNの振幅低下を認めることが報告されている (Atkinson et al., 2012; Bodatsch et al., 2011; Brockhaus-Dumke et al., 2005; Higuchi et al., 2013; Hsieh et al., 2012; Jahshan et al., 2012; Perez et al., 2014; Shaikh et al., 2012)。

4) neural oscillation

neural oscillationとは、複数のニューロンが同期して律動的に発火する現象のことで、脳が正常に機能する上で、協調した活動を可能にするための基礎的なメカニズムであるとされている (Uhlhaas and Singer, 2010)。律動的な活動であるため、周波数ドメインでの解析が行われており、特に γ 帯域でのneural oscillationは、知覚内容と記憶とのマッチングや、別々の部位で処理された情報の統合などに関わっていると考えられており、統合失調症でも様々な異常が報告されている (Uhlhaas and Singer, 2015)。

neural oscillationの中でも、Auditory Steady State Response (ASSR) は、クリック音の連なりのような単純な音刺激によって誘発される反応であることからマウスなどの動物でも同じ現象を測定出来るため、基礎研究と臨床研究を橋渡しするバイオマーカーとして、非常に有用である。ASSRは、特に聴覚の40Hz帯域の刺激に対して最も顕著に見られるが、統合失調症では、その振幅が健常者に比べて減少することが、非常に強固な所見として多く報告されている (Thuné et al., 2016)。Tadaらは、ハイリスク群においても40Hz刺激に対するASSRの異常が見られることを報告している (Tada et al., 2016)。一方、Lepockらはハイリスク群と健常者でASSRの差は見られなかったと報告した (Lepock et al., 2019)。ハイリスク群におけるASSRの所見は現在のところ限定的であるため、今後の更なる研究が待たれる。

精神病移行の予測

以上、概観したように、統合失調症で異常のみられる指標においては、ハイリスク群でも異常がみられるという報告が多くなされてきている。個々の研究を見てみると、ARMS群全体としては統合失調

症群よりも少ない効果量をもって異常を示している場合が多い。問題は、このような異常が後の発症を予測できるのかという点である。Badatschらは、後に精神病に移行した群と、移行しなかった群というサブグループにわけて解析をした研究をあつめてメタ解析を行っている。彼らは移行群と非移行群をもっとも区別するのはdMMNであったと報告している (Bodatsch et al., 2015)。この解析にはP300は含まれていなかったが、Van Trichtらは聴覚刺激に対するP300の振幅が平均より高い群と低い群にわけてCOX回帰分析を行い、P300の振幅が小さいほど精神病へ移行しやすいことを報告した (van Tricht et al., 2010)。著者らの計算では振幅が $1\mu\text{V}$ 下がると発症に対する相対リスクが37%上がるとのことである。さらに近年の研究では、Hamiltonらが聴覚および視覚刺激に対するP300の振幅が、ハイリスク群が発症にいたるまでの時間の予測因子になることを報告している (Hamilton et al., 2018)。ASSRについてはKoshiyamaらの報告によれば、統合失調症の初期の段階では社会機能の今後の予測に役立つが、ハイリスク群では関連がみられなかったとしている (Koshiyama et al., 2018)。

まとめ

以上、ハイリスク状態における神経生理学的指標について概観した。周知のように、DSM5策定にあたり、減弱精神病症候群 (attenuated psychosis syndrome) についての議論が多くなされた。詳しい経緯は他に譲るが、当初、減弱精神病症候群自体も精神病に移行するリスクのある集団という視点で議論が始まったが、この状態自体が既に援助を必要としている状態であることから、減弱精神病症候群という名前で、「今後の研究のための病態」として収載することが落としどころとなったようである (Tsuang et al., 2013)。精神病に移行するか否かについては、ハイリスク群や減弱精神病症候群として概念化された問題の一部でしかないとも言えるが、それでもなお、後に精神病性障害へ移行することは最も重要な転帰の一つであり、リスクを客観的に予測できることは非常に意義のあることと思われる。神経生理学的指標、なかでもdMMNやP300は、発症の予測に寄与する可能性が示唆されていること、また比較的簡便に測定出来、解析も容易であることから、今後さらに知見が集積されることを期待したい。

【参考文献】

- 1) Atkinson, R.J., Michie, P.T., Schall, U., 2012. Duration mismatch negativity and p3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol. Psychiatry* 71 (2), 98-104.
- 2) Bodatsch, M., Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., 2015. Forecasting Psychosis by Event-Related Potentials—Systematic Review and Specific Meta-Analysis. *Biol. Psychiatry* 77(11), 951-958.
- 3) Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., Müller, R., Schultze-Lutter, F., Frommann, I., Brinkmeyer, J., Gaebel, W., Maier, W., Klosterkötter, J., Brockhaus-Dumke, A., 2011. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol. Psychiatry* 69(10), 959-966.
- 4) Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R.M., Frangou, S., 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 70(2-3), 315-329.
- 5) Brockhaus-Dumke, A., Schultze-Lutter, F., Mueller, R., Tendolkar, I., Bechdorf, A., Pukrop, R., Klosterkoetter, J., Ruhrmann, S., 2008. Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in

- antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biol. Psychiatry* 64(5), 376-384.
- 6) Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., 2005. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 73(2-3), 297-310.
 - 7) Cadenhead, K.S., Light, G.A., Shafer, K.M., Braff, D.L., 2005. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment. *Biol. Psychiatry* 57(12), 1504-1509.
 - 8) Correll, C.U., Galling, B., Pawar, A., Krivko, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Craig, T.J., Nordentoft, M., Srihari, V.H., Guloksuz, S., Hui, C.L.M., Chen, E.Y.H., Valencia, M., Juarez, F., Robinson, D.G., Schooler, N.R., Brunette, M.F., Mueser, K.T., Rosenheck, R.A., Marcy, P., Addington, J., Estroff, S.E., Robinson, J., Penn, D., Severe, J.B., Kane, J.M., 2018. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA psychiatry* (Chicago, Ill.) 75(6), 555-565.
 - 9) de Wilde, O.M., Bour, L.J., Dingemans, P.M., Koelman, J.H.T.M., Linszen, D.H., 2007. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr. Res.* 97(1-3), 137-151.
 - 10) Erickson, M.A., Ruffle, A., Gold, J.M., 2016. A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression. *Biol. Psychiatry* 79(12), 980-987.
 - 11) Frommann, I., Brinkmeyer, J., Ruhrmann, S., Hack, E., Brockhaus-Dumke, A., Bechdorf, A., Wölwer, W., Klosterkötter, J., Maier, W., Wagner, M., 2008. Auditory P300 in individuals clinically at risk for psychosis. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 70(3), 192-205.
 - 12) Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., Borgwardt, S., Kempton, M.J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., McGuire, P., 2012a. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69(3), 220-229.
 - 13) Fusar-Poli, P., Crossley, N., Woolley, J., Carletti, F., Pérez-Iglesias, R., Broome, M., Johns, L., Tabraham, P., Bramon, E., McGuire, P., 2011. Gray matter alterations related to P300 abnormalities in subjects at high risk for psychosis: longitudinal MRI-EEG study. *Neuroimage* 55(1), 320-328.
 - 14) Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A.R., Howes, O., Stieglitz, R.-D., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012b. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 69(6), 562-571.
 - 15) Hamilton, H.K., Woods, S.W., Roach, B.J., Llerena, K., McGlashan, T.H., Srihari, V.H., Ford, J.M., MATHALON, D.H., 2018. Auditory and Visual Oddball Stimulus Processing Deficits in Schizophrenia and the Psychosis Risk Syndrome: Forecasting Psychosis Risk With P300. *Schizophr. Bull.*
 - 16) Higuchi, Y., Sumiyoshi, T., Seo, T., Miyanishi, T., Kawasaki, Y., Suzuki, M., 2013. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS one* 8(1), e54080.

- 17) Hsieh, M.H., Shan, J.-C., Huang, W.-L., Cheng, W.-C., Chiu, M.-J., Jaw, F.-S., Hwu, H.-G., Liu, C.-C., 2012. Auditory event-related potential of subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 140(1-3), 243-249.
- 18) Jahshan, C., Cadenhead, K.S., Rissling, A.J., Kirihara, K., Braff, D.L., Light, G.A., 2012. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol. Med.* 42(1), 85-97.
- 19) Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E.M., Schultze-Lutter, F., 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch. Gen. Psychiatry* 58(2), 158-164.
- 20) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., Nagai, T., Fujioka, M., Ichikawa, E., Ohta, K., ani, M., Tsuchiya, M., Kanehara, A., Morita, K., Sawada, K., Matsuoka, J., Satomura, Y., Koike, S., Suga, M., Araki, T., Kasai, K., 2018. Auditory gamma oscillations predict global symptomatic outcome in the early stages of psychosis: A longitudinal investigation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 129(11), 2268-2275.
- 21) Lepock, J.R., Ahmed, S., Mizrahi, R., Gerritsen, C.J., Maheandiran, M., Drvaric, L., Bagby, R.M., Korostil, M., Light, G.A., Kiang, M., 2019. Relationships between cognitive event-related brain potential measures in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Res.*
- 22) Myles-Worsley, M., Ord, L., Blailles, F., Ngiralmu, H., Freedman, R., 2004. P50 sensory gating in adolescents from a pacific island isolate with elevated risk for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 55(7), 663-667.
- 23) Oribe, N., Hirano, Y., Kanba, S., del Re, E.C., Seidman, L.J., Mesholam-Gately, R., Spencer, K.M., McCarley, R.W., Niznikiewicz, M.A., 2013. Early and late stages of visual processing in individuals in prodromal state and first episode schizophrenia: An ERP study. *Schizophr. Res.* 146(1-3), 95-102.
- 24) Ozgürdal, S., Gudlowski, Y., Witthaus, H., Kawohl, W., Uhl, I., Hauser, M., Gorynia, I., Gallinat, J., Heinze, M., Heinz, A., Juckel, G., 2008. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 105(1-3), 272-278.
- 25) Perez, V.B., Woods, S.W., Roach, B.J., Ford, J.M., McGlashan, T.H., Srihari, V.H., Mathalon, D.H., 2014. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol. Psychiatry* 75(6), 459-469.
- 26) Salomon, J.A., Vos, T., Hogan, D.R., Gagnon, M., Naghavi, M., Mokdad, A., Begum, N., Shah, R., Karyana, M., Kosen, S., Farje, M.R., Moncada, G., Dutta, A., Sazawal, S., Dyer, A., Seiler, J., Aboyans, V., Baker, L., Baxter, A., Benjamin, E.J., Bhalla, K., Bin Abdulhak, A., Blyth, F., Bourne, R., Braithwaite, T., Brooks, P., Brugha, T.S., Bryan-Hancock, C., Buchbinder, R., Burney, P., Calabria, B., Chen, H., Chugh, S.S., Cooley, R., Criqui, M.H., Cross, M., Dabhadkar, K.C., Dahodwala, N., Davis, A., Degenhardt, L., Díaz-Torné, C., Dorsey, E.R., Driscoll, T., Edmond, K., Elbaz, A., Ezzati, M., Feigin, V., Ferri, C.P., Flaxman, A.D., Flood, L., Fransen, M., Fuse, K., Gabbe, B.J., Gillum, R.F., Haagsma, J., Harrison, J.E., Havmoeller, R., Hay, R.J., Hel-Baqui, A., Hoek, H.W., Hoffman, H., Hogeland, E., Hoy, D., Jarvis, D., Karthikeyan, G., Knowlton, L.M., Lathlean, T., Leasher, J.L., Lim, S.S., Lipshultz, S.E., Lopez, A.D., Lozano, R., Lyons, R., Malekzadeh, R., Marcenes, W., March, L.,

- Margolis, D.J., McGill, N., McGrath, J., Mensah, G.A., Meyer, A.-C., Michaud, C., Moran, A., Mori, R., Murdoch, M.E., Naldi, L., Newton, C.R., Norman, R., Omer, S.B., Osborne, R., Pearce, N., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Pourmalek, F., Prince, M., Rehm, J.T., Remuzzi, G., Richardson, K., Room, R., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shibuya, K., Singh, D., Sliwa, K., Smith, E., Soerjomataram, I., Steiner, T., Stolk, W.A., Stovner, L.J., Sudfeld, C., Taylor, H.R., Tleyjeh, I.M., van der Werf, M.J., Watson, W.L., Weatherall, D.J., Weintraub, R., Weisskopf, M.G., Whiteford, H., Wilkinson, J.D., Woolf, A.D., Zheng, Z.-J., Murray, C.J.L., Jonas, J.B., 2012. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859), 2129-2143.
- 27) Shaikh, M., Valmaggia, L., Broome, M.R., Dutt, A., Lappin, J., Day, F., Woolley, J., Tabraham, P., Walshe, M., Johns, L., Fusar-Poli, P., Howes, O., Murray, R.M., McGuire, P., Bramon, E., 2012. Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr. Res.* 134(1), 42-48.
 - 28) Tada, M., Nagai, T., Kirihara, K., Koike, S., Suga, M., Araki, T., Kobayashi, T., Kasai, K., 2016. Differential Alterations of Auditory Gamma Oscillatory Responses Between Pre-Onset High-Risk Individuals and First-Episode Schizophrenia. *Cereb. Cortex* 26(3), 1027-1035.
 - 29) Thuné, H., Recasens, M., Uhlhaas, P.J., 2016. The 40-Hz Auditory Steady-State Response in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA psychiatry* (Chicago, Ill.) 73(11), 1145-1153.
 - 30) Tsuang, M.T., van Os, J., Tandon, R., Barch, D.M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R.E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M.J., Schultz, S., Carpenter, W., 2013. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr. Res.* 150(1), 31-35.
 - 31) Turetsky, B.I., Calkins, M.E., Light, G.A., Olincy, A., Radant, A.D., Swerdlow, N.R., 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 33(1), 69-94.
 - 32) Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11(2), 100.
 - 33) Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2015. Oscillations and neuronal dynamics in schizophrenia: the search for basic symptoms and translational opportunities. *Biol. Psychiatry* 77(12), 1001-1009.
 - 34) van der Stelt, O., Lieberman, J.A., Belger, A., 2005. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 77(2-3), 309-320.
 - 35) van Tricht, M.J., Nieman, D.H., Koelman, J.H.T.M., van der Meer, J.N., Bour, L.J., de Haan, L., Linszen, D.H., 2010. Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biol. Psychiatry* 68(7), 642-648.
 - 36) van Tricht, M.J., Nieman, D.H., Koelman, J.H.T.M., Mensink, A.J.M., Bour, L.J., van der Meer, J.N., van Amelsvoort, T.A., Linszen, D.H., de Haan, L., 2015. Sensory gating in subjects at ultra high risk for developing a psychosis before and after a first psychotic episode. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 16(1), 12-21.
 - 37) Ziermans, T.B., Schothorst, P.F., Sprong, M., Magnée, M.J.C.M., van Engeland, H., Kemner, C., 2012.

Reduced prepulse inhibition as an early vulnerability marker of the psychosis prodrome in adolescence. *Schizophr. Res.* 134(1), 10-15.