

Hersendisfunctie en Event Related Potentials

ECO DE GEUS

In 1924 ontdekte de Duitse 'neuro-psiater' Hans Berger het Elektrenkephalogram, ritmische elektrische activiteit op de hoofdhuid die uit het brein afkomstig is. Zijn primitieve elektrische brein-schrijver, ofwel elektro-encephalograaf, bestond uit gechlorideerde zilveren naalden en een dubbele spoelgalvanometer. Een van zijn belangrijkste proefpersonen was zijn zoontje. Sinds Bergers eerste schriftelijke rapportage (1929) over het EEG, speelt de meting van elektrische potentiaalvelden op het hoofd een belangrijke rol bij het bestuderen van normaal en afwijkend hersenfunctioneren. De trefwoorden epilepsie en EEG leveren sinds 1936 alleen al 27.531 publicaties op! Niettemin blijft het EEG, ook bij de sterk verbeterde EEG-machines van vandaag, een moeilijk te meten signaal. Immers, tussen de cellen in de buitenste hersenschors, waar de EEG-activiteit wordt gegenereerd, en de hoofdhuid, waar het EEG wordt gemeten, liggen nog de hersenvliezen, de schedel en de huid zelf. Met name de schedel is een slechte elektrische geleider. De elektrische activiteit die nog op de hoofdhuid gemeten kan worden is dus klein en diffuus. Toch blijkt dat je uit deze activiteit iets kunt aflezen over de geestes-toestand van een persoon. Opvallend is bijvoorbeeld

dat in ontspannen maar wakkere toestand in het EEG het alfa-ritme domineert, terwijl bij opwinding en alertheid het bèta-ritme veel meer op de voorgrond treedt. Al sinds Berger, die deze bevinding voor het eerst deed, wordt het alfa-ritme door psychologen gebruikt als een objectieve maat van ontspanning¹.

Berger zelf had veel hoger gespannen verwachtingen van het EEG. Zijn hoop was dat hij, na het verfijnen van de meetmethode, misschien ooit wel eens een individuele 'gedachte' zou kunnen meten. Dat laatste blijkt vooralsnog een onmogelijke opgave. Er is in de hersenen zoveel gelijktijdige elektrische activiteit, dat het ondoenlijk is om uit die kakafonie precies de activiteit te halen die bij een enkele 'gedachte' hoort. Niettemin is het meten van Event Related Potentials (ERP's) een stap in de goede richting. De truc van een ERP-meting is dat de hersenen worden gedwongen om steeds dezelfde 'gedachte' te hebben. Er wordt aan de patiënt herhaaldelijk eenzelfde prikkel aangeboden; dit kan een toontje zijn, een tekening, een woord, een geometrische figuur, een melodie of zelfs een hele zin. Door steeds het EEG te meten vanaf het moment van het aanbieden van de prikkel wordt het mogelijk om de reactie van het brein

Basaal

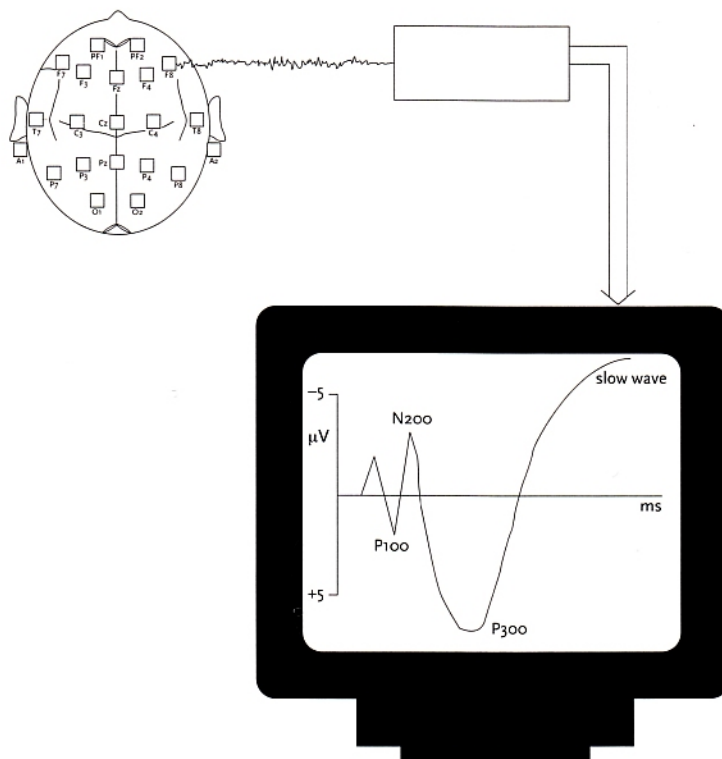
op die specifieke prikkel te onderscheiden van de vele andere elektrische activiteit die in het brein gaande is. Je weet zo precies wat de reactie op een bepaald plaatje is. Die reactie heeft de vorm van een kortdurende negatieve of positieve potentiaal golf (zie figuur 1). Over het algemeen ontstaan negatieve potentialen als het onderliggende hersenweefsel op actie wordt voorbereid (excitatie), terwijl positieve potentialen meer wijzen op onderdrukking van activiteit (inhibitie)².

Behalve naar de polariteit wordt in de ERP-golven gekeken naar de grootte van de uitslag (amplitude), het tijdstip van het hoogste punt (latentie) in de potentiaal golf en de locatie op de schedel (topografie). Let wel: soms moet hetzelfde woordje of plaatje wel 100 tot 1000 keer worden aangeboden om de piek of het dal van een ERP-golf goed te kunnen meten!

De afgelopen drie decennia heeft veel van het EEG-onderzoek in het teken van de *evoked potentials* – zo worden ERP's vaak genoemd – gestaan. Inmiddels beschikken we over een indrukwekkende lijst van ERP's die gebruikt kunnen worden

➤ *De truc van een ERP-meting is dat de hersenen worden gedwongen om steeds dezelfde 'gedachte' te hebben. Er wordt aan de patiënt herhaaldelijk eenzelfde prikkel aangeboden*

om de verschillende processen in de informatieverwerking door het brein in kaart te brengen. In tabel 1 staan enige verschillende ERP's en de processen die met die ERP's bestuurd kunnen worden. In de notatie van ERP's duidt een 'P' of 'N' aan of het om een positieve of negatieve elektrische potentiaal gaat. Het



daaropvolgende getal geeft aan hoeveel milliseconden na de stimulus de ERP gemiddeld optreedt. Een ERP kan ook worden samengesteld door de elektrische activiteit gemeten in twee verschillende condities van elkaar af te trekken. Als voorbereiding op een motorische

Figuur 1.

De ERP-meetopstelling. Pas na 100 x aanbieden van de prikkel komen de gezochte ERP-componenten te voorschijn: de N100, de P200, de P300 en de slow wave.

actie ontstaat boven de motorischors een negatieve potentiaal, de *content negative variation (CNV)*. Als met de linkerhand moet worden gereageerd (de knop indrukken of iets dergelijks) is op zeker moment de reactie boven de linker hersenschors groter dan boven de rechter hersenschors. Het verschil tussen

ERP boven linker- en rechtermotor-schors vormt een nieuwe ERP die de *lateralized readiness potential* (LRP) wordt genoemd. Hoe snel het brein 'weet' dat links of rechts moet worden gereageerd, kan aan de hand hiervan bestudeerd worden.

Onderzoek naar deze ERP's is, een tikje oneerbiedig, wel eens vergeleken met het afluisteren van een grote kantoortoren met een stethoscoop op de buitenmuur. Inderdaad kunnen met de reactie op een plaatje of een enkel woord alleen zeer eenvoudige hersenfuncties in kaart worden gebracht. Voorlopig hoeven we niet bang te zijn dat onze diepste gedachten op de schedel kunnen worden afgelezen. Maar zelfs al worden slechts eenvoudige perceptuele en geheugenprocessen weerspiegeld, afwijkingen in ERP's blijken toch duidelijk gekoppeld te kunnen worden aan complexe afwijkingen in gedrag zoals schizofrenie en alcoholisme en hersenlijden als afasieën en Alzheimer. De onderstaande voorbeelden illustreren het gebruik van enige ERP's bij het bestuderen van afwijkend hersenfunctioneren.

P50 en schizofrenie

In januari van dit jaar kopte de *New York Times* als volgt over een ERP-studie: 'Brain-Tied gene defect may explain why schizophrenics hear

ERP	gebruikt voor het bestuderen van:
<i>auditory EP</i>	gehoorszenuwen en primaire auditieve hersenschors
<i>visual EP</i>	oogzenuwen en primaire visuele hersenschors
<i>somatosensory EP</i>	tastzenuwen en primaire somatosensorische schors
N100	oriëntatiereactie
P200	richten van de aandacht
<i>mismatch negativity</i> (MMN)	detectie van afwijkende prikkels
<i>bereichschaftspotential</i> (BP)	spontane motoractie
<i>contingent negative variation</i> (CNV)	motorische preparatie
<i>lateralized readiness potential</i> (LRP)	motorische responsselectie
P300	werkgeheugen 'up to date' brengen
N400	semantische processen
P600	geheugenopslag
<i>slow waves</i> (vroeg)	repeteren van items in het werkgeheugen
<i>slow waves</i> (laat)	activeren van het lange-termijngeheugen

schizofrenen verklaren en mogelijk ook hun hallucinaties en 'stemmen horen'. Het was al langere tijd bekend dat veel schizofrenen na het tweede van twee kort achter elkaar aangeboden toontjes een opvallend grote P50 hebben. De P50, een van de *auditory evoked potentials*, is een positiviteit in het EEG zo'n 50 milliseconden na het toontje. Normaal gesproken zorgt de frontale hersenschors voor een onderdrukking van de reactie op het tweede toontje. De

Tabel 1.

De meest bestudeerde ERP's. Een uitvoeriger beschrijving van deze en vele andere ERP's is te vinden in: Niedermeyer & Lopes da Silva (Eds.) (1993) *Electroencephalography. Basic Principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore: Williams & Wilkins.

➤ *De afwijkende P50 van schizofrenen duidt erop dat de normale onderdrukking van de hippocampus door de frontale hersenschors niet goed werkt*

voices'. Een intrigerende titel die verwijst naar het schijnbare onvermogen van schizofrenen om irrelevante en afleidende geluiden te negeren. Dit onvermogen kan het slechte concentratievermogen van

onderdrukking vindt plaats in de hippocampus, een hersenstructuur die cruciaal is bij leren en geheugen. De afwijkende P50 van schizofrenen duidt erop dat de normale onderdrukking van de hippocampus door

de frontale hersenschors niet goed werkt. De studie van Freedman en zijn medewerkers, waarnaar de *NY Times* verwees, suggereerde dat personen met dit defect (de meesten waren schizofreen) ergens op chromosoom 15 een afwijkend gen hebben. Nu wil het geval dat bij muizen reeds was aangetoond dat op datzelfde stukje DNA inderdaad een gen ligt dat de (muizen-) P50 beïnvloedt. Dit 'P50-gen' blijkt te coderen voor een onderdeel van zenuwcellen in de hippocampus, de nicotinerge receptor voor de neurotransmitter acetylcholine. Zoals de naam van de receptor al suggereert, is deze ook betrokken bij de effecten van nicotine op het centrale zenuwstelsel. Dat is opvallend, omdat schizofrenen bekend staan om hun excessieve rookgedrag en omdat uit onderzoek reeds bekend was dat de P50 tijdelijk normaal wordt als even stevig wordt gerookt! Deze combinatie van gegevens heeft Freedman ertoe verleid te suggereren dat zijn gen³ naast de auditieve P50 ook het rookgedrag en het risico op schizofrenie beïnvloedt. Het excessieve roken van schizofrenen noemt hij zelfs een poging tot zelfmedicatie, omdat daarmee het tekort in de nicotine-receptorfunctie zou worden gecompenseerd. Uiteraard is hier het laatste woord nog niet over gezegd. Het is immers al een paar keer voorgekomen dat een vermeende koppeling tussen een gen en gedrag na vervolgonderzoek moest worden herroepen. Wat echter opvalt, is de centrale rol die een ERP (de P50) hier speelde in de poging om genen met gedrag te verbinden.

P300 en alcoholisme

Veruit de meest bestudeerde ERP is de P300. De P300 is een positieve golf die optreedt na het aanbieden

van een nieuwe of zeldzame prikkel waar aandacht aan moet worden besteed. De P300 ontstaat omdat de nieuw binnenkomende informatie aan het actieve werkgeheugen wordt toegevoegd. Hoe sneller de prikkel de aandacht van het brein weet te trekken, des te eerder de prikkel door het werkgeheugen kan worden verwerkt. Het tijdstip waarop de P300-golf een piek bereikt – bij volwassenen tussen de 250 en 350 milliseconden – blijkt dan ook te correleren met de cognitieve vaardigheden van een persoon, bijvoorbeeld gemeten met een intelligentie-test. Een typische experimentele set-up waarin de P300 optreedt, is de 'oddball' taak. Bij deze taak klinkt in een reeks van lage toontjes af en toe een hoge toon. De testpersoon moet de hoge toontjes tellen. Na elk toontje volgt een P300, maar de ERP is veruit het best waarneembaar na de zeldzame hoge toontjes. Hoe zeldzamer, des te groter de amplitude van de P300-golf⁴. In de amplitude van de P300-golf na de zeldzame toontjes blijken echter tussen personen grote verschillen te bestaan. Deze verschillen in amplitude bestaan reeds bij jonge kinderen, en verschillende onderzoekers hebben gesuggereerd dat deze P300-verschillen kunnen worden gebruikt als risico-indicator voor het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen. Met name de relatie tussen P300-amplitude en het risico op alcoholisme is veelvuldig onderzocht.

De amplitude van de P300 bij kinderen van ouders met een alcoholprobleem is systematisch kleiner dan bij kinderen van 'normale' ouders. Omdat genoegzaam bekend is dat kinderen van alcoholici een verhoogd risico hebben op alcoholisme kan de lagere P300 worden uitgelegd als een indicatie van

een (genetische) predispositie voor alcoholisme. Echter, ook het omgekeerde kan worden beweerd: dat beginnend (chronisch) alcoholgebruik bij deze kinderen de P300 negatief heeft beïnvloed. Dat laatste blijkt niet waarschijnlijk: de P300-afwijking bij kinderen van alcoholici is veruit het duidelijkst als de kinderen nog zeer jong zijn. Na de puberteit – meestal het moment waarop de kinderen zelf alcohol beginnen te gebruiken – verdwijnt het verschil tussen kinderen uit families met hoge en lage risico's. Wat betekent de kleinere P300 bij de jonge risicokinderen? De meest voor de hand liggende verklaring is dat het brein van deze kinderen een ontwikkelingsachterstand heeft waardoor ze in onvoldoende mate in staat zijn hun aandacht op belangrijke informatie te richten. De sterkste P300-verschillen werden ook juist in de meest aandachtsvereisende taken gevonden. Volgens Polich, een van de toonaangevende onderzoekers, moet de lagere P300 dus niet als een directe indicatie van aanleg voor alcoholisme worden beschouwd maar vooral als een indicatie van een cognitieve aandachtsstoornis. Indirect kan die aandachtsstoornis aanleiding geven tot alcoholisme, of andere vormen van psychopathologie.

N400 en afasie

In 1980 boden de Amerikaanse onderzoekers Kutas en Hillyard aan gezonde proefpersonen zinnen aan die af en toe op een onjuist woord eindigden. In plaats van 'I take coffee with cream and sugar' gaven ze bijvoorbeeld: 'I take coffee with cream and milk'. Korte tijd na het semantisch afwijkende woord trad een duidelijke negatieve golf op aan de zij- en bovenkant van het midden

van het hoofd. Het effect werd veel sterker als de afwijking groter werd, bijvoorbeeld: 'I take coffee with cream and **dog**'. Zo 'ontdekten' ze bij toeval – ze waren eigenlijk op zoek naar een verandering in de P300 – de N400. De N400 ontstaat

➤ *De N400 ontstaat als het brein even 'extra moet kijken' als een woord niet klopt met de mogelijke woorden die het brein klaar had gezet op grond van de voorgaande zin*

als het brein even 'extra moet kijken' als een woord niet klopt met de mogelijke woorden die het brein klaar had gezet op grond van de voorgaande zin. De N400 kan ook optreden als er twee woorden na elkaar worden getoond die niet in dezelfde semantische categorie horen zoals 'klok' na 'slang', of onzin-woorden als 'shggfad'. De N400 treedt juist niet op als woorden uit dezelfde categorie worden getoond, of twee keer hetzelfde woord, of twee woorden die op elkaar rijmen, of – gek genoeg – onzinwoorden met een schijnbaar normale vorm en klank ('barot' en 'schilee'). Kennelijk activeert het brein bij ieder woord een netwerk van geassocieerde woorden, al is de associatie alleen maar op klank.

De N400 is een zeer dankbaar instrument gebleken voor het bestuderen van taalprocessen en verstoringen daarin. De ernstigste verstoringen in het vermogen gesproken of geschreven taal te begrijpen vinden we bij afasie-patiënten. Bij afasie-patiënten zijn, meestal door een hersenbloeding of een herseninfarct, de taalgebieden van Wernicke en Broca aangetast. Lange tijd is gedacht dat door die breinschade hele stukken van de taalkennis verloren waren uitgewist. Onderzoek

met de N400 suggereert echter dat de kennis niet is gewist, maar dat de afasie-patiënten er niet snel genoeg meer bij kunnen. Begrijpen van taal gebeurt in drie stappen: eerst worden de lexicale elementen van het geschreven of gesproken woord her-

kend. Dan wordt een selectie gemaakt van het meest passende woord, en ten slotte wordt dat woord ingepast in de context van de zin. Voorgaand onderzoek wees uit dat de N400 alleen optreedt bij het laatste proces.

Als de kennis van de taal echt gewist is, kunnen woorden niet meer worden herkend en zijn er geen associaties tussen verwante woorden meer. In dat geval zou de N400 niet optreden. Bij afasie-patiënten, zelfs in een subgroep met zware begripsstoornissen, bleek de N400 echter gewoon op te treden. Het enige aanmerkelijke verschil was dat de N400 een ruime 100 msec later optrad. De woorden en onderlinge woordassociaties zijn dus *niet* voorgoed verloren. Het is de snelheid die is aangetast, de snelheid waarmee afasie-patiënten woorden kunnen inpassen binnen de context van een normale zin.

Slow waves en Alzheimer

De ziekte van Alzheimer is een degeneratieve ziekte van de hersenen, waarbij lichte stoornissen van het recente geheugen geleidelijk overgaan in ernstige lange- en korte-termijngeheugenstoornissen met verlies van zelfstandigheid, persoonlijkheid, spraak en uiteindelijk psycho-

motore functies. Alzheimer-dementie is een typische ouderdomsziekte: tussen de 65 en 75 jaar loopt het risico op van drie tot negen procent. In 1906, toen Alois Alzheimer de eerste casestudy publiceerde, omvatte het aantal personen ouder dan 65 jaar nog maar 5% van de bevolking. In 1980 was dit al 10% en voor 2000 zal dit percentage nog eens verdubbelen. De toename in het voorkomen van Alzheimer is daarmee een van de belangrijke maatschappelijke drijfveren achter de sterke toename van neurowetenschappelijk onderzoek. Ook ERP's worden steeds vaker ingeschakeld. ERP's blijken de milde cognitieve stoornissen die als gevolg van de ziekte optreden al vroegtijdig te kunnen opsporen. Verschillende malen is vastgesteld dat de latenties van de N1-, de P2- maar vooral van de P3-golf al in een vroeg stadium van de ziekte vertraagd zijn. De door ERP's gemeten vertraging van de breinfuncties kan een vroege diagnose van Alzheimer bespoedigen. Dat is belangrijk, want het onderscheid met gewone ouderdomsvergeetachtigheid is op grond van gedragstests zeer moeilijk te maken. Zo'n vroege diagnose is zeer gewenst omdat dan bijtijds met de gewenste veranderingen in de leefomgeving van de patiënt kan worden aangevangen.

Het meest kenmerkende defect bij Alzheimer dementie is de verstoorde geheugenfunctie. Het geheugen kan worden ingedeeld in een kortetermijn-werkgeheugen en een langetermijngeheugen. Bij Alzheimer is vooral de opslag uit het werkgeheugen in het lange-termijngeheugen verstoord. Het lange-termijngeheugen wordt verder onderverdeeld in impliciet en expliciet geheugen. Impliciet geheugen speelt een rol bij

het aanleren van motorische automatismen als lopen, typen en fietsen, bij conditionering, het aanleren van gedrag door straf en beloning, en bij het vormen van associaties tussen woordparen. Vanwege dit laatste kan de integriteit van het impliciete geheugen dan ook worden getest met de eerder beschreven N400. Alzheimer-patiënten vertonen opmerkelijk weinig verstoring in de N400. Het impliciete geheugen lijkt dus gespaard te blijven. De problemen blijken vooral het werkgeheugen en het zogenaamde 'expliciete' of 'declaratieve' geheugen te betreffen, onze algemene kennis van de wereld en onze persoonsgebonden episodische herinneringen.

De bestudering van het werkgeheugen en het expliciete geheugen werd tot dusverre vooral gedaan met gedragstests: hoeveel letters kan men gelijktijdig onthouden of hoeveel woorden kan men herkennen? Ook hier kunnen echter ERP's worden gebruikt. Tijdens het herhalen van spatiovisuele of verbale informatie in het werkgeheugen⁵ is in het EEG een trage negatieve golf te zien boven de voorste hersendelen. De golf begint ruim een halve seconde nadat de te onthouden cijfers, letters of figuren zijn aangeboden en houdt enige seconden lang aan. Dit is een zogenaamde *slow wave*. De *slow wave* wordt groter naarmate meer items moeten worden onthouden en 'meet' dus de belasting van het werkgeheugen. Een nog tragere *slow wave* (tot 10 sec) treedt op bij het terughalen van complexe informatie uit het lange termijn geheugen.

Zeer recent bleek daarbij dat de herinnering van relaties tussen woorden, ruimtelijke patronen of kleuren een *slow wave* geeft boven

die hersengebieden die ook tijdens de waarneming en het repeteren in het werkgeheugen actief wordt: kleuren in de visuele associatie-

aan een zogenaamde magneto-encephalograaf (MEG) worden gesteld zijn aanmerkelijk hoger dan die aan de elektro-encephalograaf;

➤ *Net als bij ERP's kan met eenzelfde prikkel ook steeds dezelfde magnetische activiteit worden uitgelokt, het Event Related Field (ERF)*

schorsen, ruimtelijke patronen in de rechter pariëtale kwab en woorden in de taalgebieden in de linker hersenhelft. Deze bevinding ondersteunt de gedachte van de bekende neuropsycholoog Antonio Damasio, dat geheugen een 're-creatie' van de oorspronkelijke waarneming is, en dus over het hele brein verspreid zit. Het is nu zaak om uit deze *slow waves* op te leren maken hoe goed het geheugen functioneert. Met dit 'slow wave-instrumentarium' kan dan de cognitieve neuropsychologie van Alzheimer beter worden bestudeerd.

ERP's van de toekomst

De meeste ERP's worden tot dusverre voornamelijk gebruikt voor het neurowetenschappelijk onderzoek. De bovenstaande vier voorbeelden demonstreren echter het potentiële nut van de ERP bij de praktische diagnose van hersenziekten en het ondersteunen van de klinische therapieën. Het mogelijk gebruik van de *evoked potential* techniek in onderzoek en klinische praktijk zal in de toekomst alleen maar toenemen. Behalve elektrische activiteit kan sinds kort namelijk ook de magnetische activiteit in het brein worden gemeten. Net als bij ERP's kan met eenzelfde prikkel ook steeds dezelfde magnetische activiteit worden uitgelokt, het Event Related Field (ERF). De technische eisen die

het is kort gezegd gemakkelijker om elektrische stromingen van TL-buizen tegen te gaan dan de magnetische stromingen van het aardmagnetisme. Toch kan de extra moeite van het meten van ERF's naast ERP's waardeloos blijken. De bron van de hersenactiviteit kan met de MEG namelijk zeer precies worden vastgesteld, en in combinatie met magnetische resonantie -MRI- beelden, zelfs precies op een bepaalde anatomische structuur worden vastgepind. Zo kan in de toekomst aan de hand van ERP's en ERF's niet alleen worden vastgesteld dat een bepaalde functie van het brein is verstoord, maar ook waar in het brein die functie verstoord wordt.

Noten

1. Dat alfa-ritmen het EEG domineren in ontspannen toestand heeft marketeers er recentelijk toe gebracht een bril op de markt te brengen die het alfa-ritme met lichtpatronen induceert. De redenering dat het opwekken van een alfa-ritme de persoon dus ook moet ontspannen is overigens te vergelijken met de volgende redenering: Als de zon schijnt eten veel mensen een ijsje en smelt het asfalt. Ergo, als ik, ijscoman Mario, nu maar een stukje van het asfalt laat smelten dan komen er vandaag veel mensen bij mij ijs eten!
2. Omdat de hersenschors meerdere lagen heeft en sterk gekronkeld in de schedel ligt, geldt dat helaas niet altijd. Inhibitie in diepe lagen kan zich toch als

een negatieve golf op de schedel manifesteren.

3. Het gaat hier om het alfa-7-nicotinic receptor gene op chromosoom 15 q14.

4. Omdat de P300 gevoelig is voor specifieke aspecten van de taak zoals instructie en verwachting, wordt deze ERP ook wel endogeen genoemd, in contrast met de pure sensorische of exogene ERP's als de *Brainstem Evoked Potentials* (VEP, AEP, SEP), de P50 en de N100.

5. Een veelgebruikt model van het werkgeheugen is dat van Allen Baddeley, waarin een 'central executive' de aandacht verdeelt over een 'phonological loop' waarin auditieve en gevoeliseerde informatie wordt herhaald en een 'visuospatial sketchpad' waarin een ruimtelijke weergave wordt bewaard van vorm en locatie van een bestudeerd object en/of de omgeving.

Literatuur

- Altenmueller, E.O. (1993). Psychophysiology and EEG. In: Niedermeyer & Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields* (pp. 597-614). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Coles, M.G.H., Gratton, G., & Fabiani, M. (1990). *Event-related brain potentials*. In: J.T. Caccioppo & L.G. Tassinari (Eds.), *Principles of psychophysiology. Physical, social and inferential elements* (pp. 413-456). New York: Cambridge University Press.
- Freedman, R., Coon, H., Myles-Worsley, M., Orr-Urtreger, A., Olincy, A., Davis, A., Polymeropoulos, M., Holik, J., Hopkins, J., Hoff, M., Rosenthal, J., Waldo, M.C., Reimherr, F., Wender, P., Yaw, J., Young, D.A., Breese, Ch.R., Adams, C., Patterson, D., Adler, L.E., Kruglyak, L., Leonard, S., & Byerley, W. (1997). Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 587-592.
- Polich, J., Pollock, V.E. & Bloom, F.E. (1994). Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychological Bulletin*, 115, 55-73.
- Roesler, F., Heil, M., & Hennighausen, E. (1995). Distinct cortical activation patterns during long-term memory retrieval of verbal, spatial and color information. *J. Cognitive Neuroscience*, 7(1), 51-65.
- Rugg, M. (1995). Event related potential studies of human memory. In: Gazzaniga et al. (Eds.). *The cognitive neurosciences* (pp. 789-802). Cambridge: MIT Press.
- Swaab, T., Brown, C., & Hagoort, P. (1997). Spoken sentence comprehension in aphasia: event-related potential evidence for a lexical integration deficit. *J. Cognitive Neuroscience*, 9(1), 39-65.