

# De contingente negatieve variatie (CNV) en haar betekenis voor de psychiatrische diagnostiek

door F. L. Wojciechowski

## Inleiding

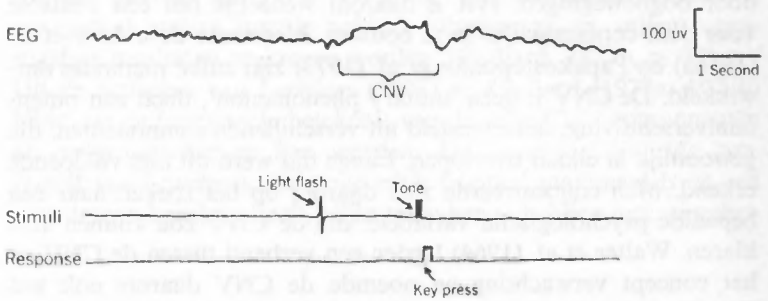
Er bestaat nog steeds geen overeenstemming over de betekenis van de Contingente Negatieve Variatie (CNV) – een onder bepaalde condities optredende langzame, negatieve potentiaalverschuiving in de hersenen – voor de psychiatrische diagnostiek: Straumanis et al (1969, p. 179) bijvoorbeeld zijn nogal negatief over de klinische toepassingsmogelijkheden van de CNV ('... present results are discouraging'); Small & Small (1971, p. 551) daarentegen zijn heel wat optimistischer ('... the CNV or E-wave provides a promising neurophysiological area for the future study of mental disease'), en Abraham et al (1976, p. 149) stellen zelfs: 'It is suggested that the CNV has a definite place in the diagnosis of psychiatric disorder'. Dongier ten slotte is van mening, dat er al genoeg gegevens zijn om de hoop te rechtvaardigen, dat 'brain slow potentials will become a useful tool to the clinician, enabling him to improve the quality of his diagnosis and serving as an aid in the evaluation of treatment.' Hij stelt echter dat dit doel nog lang niet bereikt is, vooral omdat 'Much of the data produced are as contradictory as two psychiatrists appearing on opposite sides in court' (Dongier, 1973, p. 310). Het is echter belangrijk om een einde te maken aan deze onduidelijkheid en tot een gefundeerd oordeel te komen over de klinische bruikbaarheid van de CNV, want wanneer de CNV klinisch relevant zou blijken bij bepaalde nosologische categorieën, dan hebben we eindelijk een objectief criterium, dat kan helpen bij de verificatie/falsificatie van de psychiatrische diagnose. De veelgehoorde klacht: 'Er is [in de psychiatrische diagnostiek] geen 'hard' criterium waar men het eigen oordeel aan kan toetsen' (Rooymans, 1973, p. 16) verliest dan voor die syndromen een groot deel van haar geldigheid. Dit artikel heeft tot doel om via een gang door de, voornamelijk klinische, CNV-studies tot een conclusie te komen omtrent de bruikbaarheid van de CNV voor de psychiatrische diagnostiek. Ook zullen er suggesties voor verdere CNV research aan de orde komen.

---

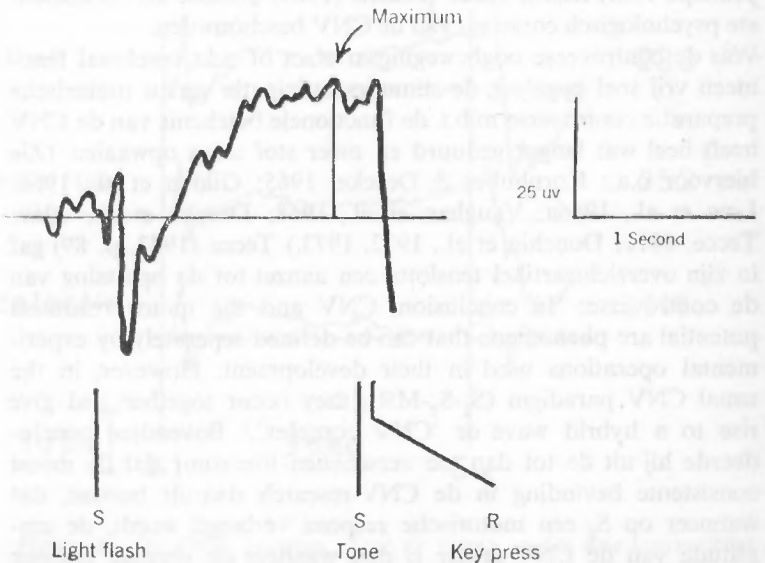
Schrijver is verbonden aan het Psychologisch Laboratorium van de Katholieke Universiteit Nijmegen.

## De Contingente Negatieve Variatie

De Contingente Negatieve Variatie (CNV) is een langzame, negatieve potentiaalverandering, die bij de mens optreedt tussen de cerebrale evoked responsen op paren van stimuli ( $S_1$  en  $S_2$ ), wanneer de tweede stimulus een motorische respons (MR) of een beslissing van de proefpersoon (pp.) vereist. Ze behoort, evenals de Motor Potential (MP) en de Evoked Potentials (EP's), tot de klasse van de Event Related Potentials (ERP's) (Vaughan, 1969), en werd voor het eerst door Walter et.al. (1964) beschreven. Daar ze gewoonlijk niet goed zichtbaar is in het ruwe EEG, heeft men een middelingstechniek toegepast over een aantal  $S_1$ - $S_2$  aanbiedingen om de CNV-amplitude t.o.v. het achtergrond-EEG te vergroten.



Figuur 1: Een voorbeeld van een CNV in het ruwe EEG, gemeten vanaf  $C_2$  naar het rechter mastoid (uit: Tecce, 1971)



Figuur 2: Een voorbeeld van een gemiddeld CNV, gebaseerd op zes aparte CNV's uit het ruwe EEG, eveneens gemeten met de  $C_2$ -mastoid afleiding (uit: Tecce, 1971)

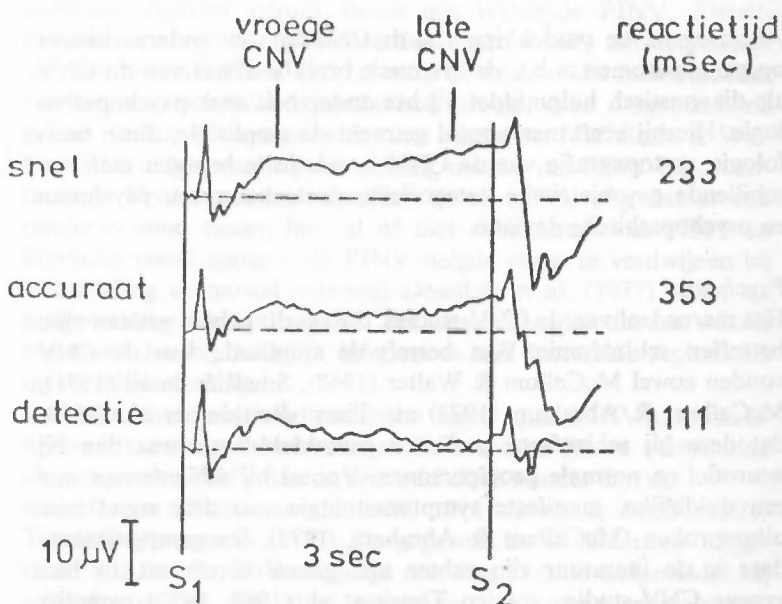
Bij de vroege CNV-experimenten werd de actieve electrode gewoonlijk op de vertex ( $C_v$ ) geplaatst en de referentie-electrode op de oorlel ( $A_1$  of  $A_2$ ) of op het mastoid. De CNV is echter niet beperkt tot het vertexgebied; ook in de frontale en pariëtale gebieden kan men in het algemeen een duidelijke CNV registreren. Een groot methodologisch probleem bij CNV-onderzoek is het bestaan van CNV-achtige potentialen, die terug te voeren zijn op oogbewegingen. De resultaten van vele vooral vroege onderzoeken zijn daardoor sterk vertroebeld. Sommige onderzoekers gingen daardoor zelfs zover dat ze de CNV als niets anders dan als een oogbewegingsartefact beschouwden. Experimenten van o.a. Walter (1964a, 1965), Cohen et al. (1965) en Low et al. (1966a en 1966b) hebben echter uitgewezen dat de CNV wel degelijk een fenomeen van cerebrale origine is. Hiertegenover staat wel, dat zowel vorm als amplitude van de CNV sterk gemodificeerd kunnen worden door oogbewegingen. Het is daarom wenselijk om een controle voor deze contaminaties in te bouwen. Met name door Low et al. (1966a) en Papakostopoulos et al. (1973) zijn zulke methodes ontwikkeld. De CNV is geen 'unitary phenomenon', doch een potentiaalverschuiving, samengesteld uit verschillende componenten, die gewoonlijk in elkaar overlopen. Lange tijd werd dit niet voldoende erkend. Men concentreerde zich daarom op het zoeken naar één bepaalde psychologische variabele, die de CNV zou kunnen verklaren. Walter et al. (1964) legden een verband tussen de CNV en het concept verwachting en noemde de CNV daarom ook wel E(xpectancy)-wave. Low et al. (1966a) zagen de CNV als een exponent van conatie of wel de bedoeling om te gaan handelen. Irwin et al. (1966) stelden algemene motivatie als verklarend principe voor, terwijl Tecce & Sheff (1969) attentie als voornaamste psychologisch correlaat van de CNV beschouwden.

Was de controverse oogbewegingsartefact óf echt cerebraal fenomeen vrij snel opgelost, de stimulus-anticipatie versus motorische preparatie controverse m.b.t. de functionele betekenis van de CNV heeft heel wat langer geduurd en meer stof doen opwaaien. (Zie hiervoor o.a.: Kornhuber & Deecke, 1965; Gilden et al., 1966; Low et al., 1966a; Vaughan et al., 1968; Deecke et al., 1969; Tecce, 1971; Donchin et al., 1972, 1973.) Tecce (1972, p. 89) gaf in zijn overzichtsartikel tenslotte een aanzet tot de oplossing van de controverse: 'In conclusion, CNV and the motor readiness potential are phenomena that can be defined separately by experimental operations used in their development. However, in the usual CNV paradigm ( $S_1$ - $S_2$ -MR), they occur together and give rise to a hybrid wave or 'CNV complex'.' Bovendien concludeerde hij uit de tot dan toe verschenen literatuur dat de meest consistente bevinding in de CNV-research daaruit bestaat, dat wanneer op  $S_2$  een motorische respons verlangd wordt, de amplitude van de CNV groter is dan wanneer de vereiste respons niet-motorisch van aard is.

Een jaar later verscheen een artikel van Loveless & Sanford (1973), waarin geduid werd op het bestaan van twee afzonderlijke com-

ponenten van de CNV. Dit idee werd in een volgend artikel verder uitgewerkt (Loveless & Sanford, 1974). Zij onderscheidden in de CNV een zgn. O-golf, die ongeveer één seconde na de  $S_1$  optreedt en door hen als component van de oriënteringsrespons beschouwd werd, en een E-golf, die tot stand komt tijdens de anticipatie van  $S_2$  en veel op de Bereidingspotential lijkt, die aan een willekeurige beweging voorafgaat. Deze twee componenten zijn duidelijk te onderscheiden wanneer het  $S_1$ - $S_2$  interval tenminste drie seconden lang is. Bij kortere intervallen schuiven de twee componenten over elkaar heen en vormen een hybride golf, waarvan de amplitude ongeveer gelijk is aan die van de twee afzonderlijke componenten samen. Dat men dit pas na ongeveer 10 jaar onderzoek ontdekte is voor een groot deel te wijten aan het feit, dat men om redenen van standaardisatie al vroeg voor een  $S_1$ - $S_2$ -interval van slechts één seconde had gekozen. Maar: 'Bij een interval van 1 seconde zullen de twee componenten, die een geheel andere functie hebben, interfereren en zullen tegenstrijdige resultaten verkregen worden' (Gaillard, 1977b, p. 35).

Uit de artikelen van Loveless (1977) en Gaillard (1977a, 1977b) blijkt dat de functionele betekenis van de twee CNV componenten als volgt omschreven kan worden. De 'vroeg' CNV (de zgn. O-golf van Loveless), die gewoonlijk frontaal maximaal is en een oriënterend karakter heeft, blijkt te maken te hebben met stimulus-



*Figuur 3: De CNV, gemeten vanaf de vertex, onder drie instructiecondities, hoe groter de motorische preparatie, hoe groter de late CNV-component; de vroeg CNV-component blijft duidelijk zichtbaar in alle drie de condities (uit: Gaillard, 1977b)*

verwerking en stimulusanticipatie. Hij verhoogt de gevoeligheid van het organisme voor de discriminatie van de stimuli die volgen, volgt op  $S_1$  met een pieklantie van ongeveer 750 msec. en heeft een omgekeerde U-vorm. De 'late' CNV (de zgn. E-golf) daarentegen is afhankelijk van een motorische reactie van de pp op  $S_2$ . Hij ontwikkelt zich voornamelijk over het precentrale gebied. De amplitude ervan neemt geleidelijk toe in het  $S_1$ - $S_2$ -interval en is maximaal aan het einde ervan. Naarmate de motorische preparatie van de pp groter wordt, neemt ook de amplitude van de late CNV-component toe. Is er op  $S_2$  geen motorische reactie vereist, dan is de late CNV-component geheel of vrijwel geheel afwezig. Het is dus mogelijk, dat deze identiek is aan de Bereidheidspotential van Kornhuber en Deecke (1965).

Deze onderscheiding van twee afzonderlijke CNV-componenten heeft natuurlijk belangrijke consequenties voor het CNV-onderzoek in het algemeen, daar alleen al het onderscheiden van de twee componenten een langer interstimulus-interval nodig maakt, dan tot nu toe in de meeste laboratoria gebruikelijk is. Bovendien is de topografie van de twee CNV-componenten verschillend, waardoor men niet meer kan volstaan met een  $C_z$ - $A_1$  (of  $A_2$ )-afleiding. Plaatsing van meerdere elektroden is gewenst. Met name op  $F_z$  en  $P_z$ , en eventueel op  $F_3$ ,  $C_3$ ,  $F_4$  en  $C_4$  dienen ook actieve elektroden geplaatst te worden.

### **CNV en psychopathologie**

Al vroeg na de ontdekking van de CNV zijn er onderzoeken op gang gekomen m.b.t. de eventuele bruikbaarheid van de CNV als diagnostisch hulpmiddel bij het onderzoek naar psychopathologie. Hierbij heeft men vooral getracht de amplitude, duur, morfologie en topografie van de CNV in relatie te brengen met verschillende psychiatrische categorieën, zoals neurosen, psychosen en psychopathische deviatie.

#### *Psychosen*

Het merendeel van de CNV-studies, die op dit gebied gedaan zijn, betreffen schizofrenie. Wat betreft de amplitude van de CNV vonden zowel McCallum & Walter (1968), Small & Small (1971), McCallum & Abraham (1973) als Timsit-Berthier et al. (1973) dat deze bij schizofrene patiënten gemiddeld lager was dan bij neurotici en normale proefpersonen. Vooral bij schizofrenen met een duidelijke, manifeste symptomatologie was deze trend zeer uitgesproken (McCallum & Abraham, 1973). De gerapporteerde data in de literatuur zijn echter niet geheel consistent. In hun vroege CNV-studies vonden Timsit et al. (1969, 1970) namelijk geen kleinere CNV-amplitude bij schizofrenen. Small & Small (1971) daarentegen vonden bij een aanzienlijk deel van de onderzochte psychotici (schizofrenen én manisch depressieven) een positieve potentiaalverandering tussen  $S_1$  en  $S_2$ .

De variabiliteit van de CNV verschilde bij de schizofrene patiënten

ook van die bij andere groepen: zowel de 'trial-to-trial' variabiliteit van de CNV-amplitude (McCallum, 1967), als de variabiliteit ervan over verschillende registraties (Timsit-Berthier et al., 1973) waren bij de schizofrenen groter dan bij andere groepen patiënten of proefpersonen. Doch ook hier zijn de data niet consistent: Fenton et al. (1978) rapporteren dat psychopaten als groep de grootste variabiliteit hadden bij verschillende registraties; de manisch-depressieve patiënten als groep hadden ook vaker dan anderen (schizofrenen uitgezonderd) een lagere CNV-amplitude met meer variabiliteit erin. De uitzonderingen op deze 'regel' waren bij deze patiënten echter talrijker dan bij schizofrenen.

De Luikse groep rond Timsit(-Berthier) richtte al vroeg haar aandacht op de duur van de CNV. Het was namelijk gebleken dat bij sommigen de negatieve golf tussen  $S_1$  en  $S_2$  ook na de respons op  $S_2$  bleef voortduren. Deze negativiteit na  $S_2$  noemden ze de PINV (Post-Imperatieve Negatieve Variatie). Ook hier bleek dat bij schizofrene patiënten veel vaker dan bij neurotici of normale proefpersonen een PINV van meer dan normale lengte ( $> 1,5$  sec.) voorkwam. (Timsit et al., 1969, 1970; Timsit-Berthier et al., 1973; Abraham et al., 1976; Dubrovsky & Dongier, 1976). Vooral 'early schizofrenics', d.w.z. schizofrenen met een nog korte ziektegeschiedenis (Timsit et al., 1969, 1970; Dubrovsky & Dongier, 1976) en schizofrenen die hoog op 'emotionele terugtrekking' en laag op 'schuldgevoelens' en 'angstige depressie', gemeten volgens de Brief Psychiatric Rating Scale (Chouinard et al., 1977), scoorden, hadden vrijwel steeds een verlengde PINV. Timsit-Berthier et al. (1976) concludeerden daarom zelfs dat het vinden van een normale PINV ( $< 1,5$  sec.) bij iemand die men verdenkt van een voortschrijdend psychotisch proces, deze diagnose bijna geheel uitsluit. (Daartegenover staat echter dat McCallum & Walter (1973) in hun studie geen melding maken van PINV bij schizofrenen.) Verder vonden Abraham et al. (1976) nog dat er een relatie bestond tussen het al of niet voorkomen van PINV en klinische vooruitgang – de PINV neigde ertoe te verdwijnen bij behandeling en herstel – terwijl Deseilles et al. (1977) m.b.t. de prognostische waarde van de CNV concludeerden dat één enkele registratie hierbij duidelijk inferieur is aan herhaalde registraties op verschillende dagen.

De manisch-depressieve patiënten lagen qua PINV-karakteristieken tussen de schizofrenen en de neurotici in: ze vertoonden als groep meer PINV dan de neurotici doch minder dan de schizofrenen (Timsit et al., 1969, 1970; Small & Small, 1971; Timsit-Berthier et al., 1973). De gegevens uit de literatuur suggereren dus dat de CNV mogelijk een diagnostisch hulpmiddel bij schizofrenie kan zijn, daar psychotici, met name schizofrenen, veel vaker dan andere patiënten of normale proefpersonen een lagere CNV-amplitude en meer variabiliteit daarin hebben en dat zeer vaak de PINV langer dan 1,5 sec. duurt. Voor de groep manisch-depressieven zijn de resultaten minder eenduidig.

### *Neurosen*

De rol, die de CNV bij de diagnostiek van neurosen kan spelen, is naar alle waarschijnlijkheid zeer beperkt: de CNV-amplitude van neurotici als groep is gemiddeld dan wel lager dan bij normale proefpersonen en er komt meer PINV voor (Bostem et al., 1967; McCallum & Walter, 1968a,b; Timsit-Berthier et al., 1972, 1973; Dubrovsky & Dongier, 1976), doch de verschillen zijn niet groot genoeg en bovendien liggen de neurotici als groep qua CNV- en PINV-karakteristieken tussen de schizofrenen en normale proefpersonen in, waardoor ze de differentiatie van deze twee groepen bemoeilijken. Daarbij komt nog, dat Dongier & Bostem (1967a,b), Dongier & Koninckx (1970) en Timsit et al. (1969, 1969) géén verschil vonden in de CNV-amplitudes van normale proefpersonen en neurotici, terwijl Timsit et al. (1969, 1970) ook geen verschil vonden tussen neurotici en psychotici qua CNV-amplitude.

Eveneens heeft men de door Timsit et al. (1969, 1970) en Dongier & Koninckx (1970) gevonden verschillen in amplitude tussen hysterici en dwangneurotici niet kunnen repliceren (Timsit-Berthier et al., 1971; Dongier et al., 1973). Wel bleek dat neurotici met een slechte prognose aan het einde van de hospitaliseringsperiode, veel vaker dan andere neurotici een verlengde PINV hadden (Dubrovsky & Dongier, 1976). Wanneer deze bevinding gerepliceerd kan worden door onafhankelijke onderzoekers, dan kan de CNV hier, bij de differentiëring van neurotici met een slechte en die met een goede prognose, gebruikt worden. Als diagnosticum is de CNV bij neurosen echter niet bruikbaar.

### *Psychopathische deviatie*

Patiënten, die in deze categorie vallen, met name gehospitaliseerde psychopaten, werden al vroeg op hun CNV-karakteristieken onderzocht. Zowel Walter (1964a,b, 1967) als McCallum (1966, 1973) vonden dat bij psychopaten de CNV of wel geheel afwezig of wel sterk gereduceerd was in amplitude. Dongier et al. (1973) vonden echter geen kleinere CNV-amplitude bij psychopaten. Ook Syndulko et al. (1975) konden in hun zorgvuldig opgezet onderzoek de resultaten van McCallum en Walter niet repliceren: noch de CNV-amplitude, noch de spreiding ervan over de schedel waren bij psychopaten anders dan bij een controlegroep bestaande uit normale proefpersonen. Syndulko et al. zagen als mogelijke oorzaak van het gebrek aan overeenstemming tussen hun resultaten en die van Walter en McCallum, dat de psychopaten in de studie van McCallum (1973) bijvoorbeeld als groep eigenlijk niet vergelijkbaar waren met de controlegroep: hun IQ was gemiddeld aanzienlijk lager en bovendien waren de psychopaten i.t.t. de personen uit de controlegroep geïnstitutionaliseerd en kreeg een deel van hen medicijnen. Fenton et al. (1978), die psychopaten, schizofrenen en een controlegroep van normale proefpersonen met elkaar vergeleken (alle drie de groepen waren gematched op leeftijd en geslachtsverdeling en de twee groepen patiënten bovendien op hospitalisatieduur) vonden ook geen verschil in CNV-

amplitude tussen de controlegroep en de psychopaten: alleen de groep schizofrenen had CNV's met een gereduceerde amplitude. Samenvattend kunnen we dus stellen dat, zoals de zaken er nu voorstaan, het niet mogelijk is om op basis van hun CNV-karakteristieken een psychopaat van een normale proefpersoon te onderscheiden. Bij de diagnose van psychopathie kan de CNV dus (nog?) niet gebruikt worden.

#### *Psychosomatische aandoeningen*

Op dit gebied zijn slechts weinige CNV-studies gedaan, waardoor de conclusies die we zullen trekken noodzakelijkerwijze tentatief moeten blijven. Dongier & Koninckx (1970) rapporteerden dat psychosomatici vergeleken met zowel normale proefpersonen, neurotici als psychotici gemiddeld veel hogere CNV-amplitudes hebben. Dit werd ook door Timsit-Berthier et al. (1972, 1976) gevonden. De absolute verschillen in amplitude, vooral tussen psychosomatici en normale proefpersonen, waren nu echter heel wat kleiner (slechts 3  $\mu$ V). Wat betreft de morfologie vonden Timsit-Berthier et al. (1972) dat psychosomatici vaker dan andere groepen CNV's van het type A-Field Dependency hadden, gekarakteriseerd door een amplitude, die kort na  $S_1$  maximaal is en in de tweede helft van het  $S_1$ - $S_2$ -interval kleiner is dan in de eerste helft.

Deze gevonden verschillen in CNV-amplitude en morfologie zijn dan wel groot genoeg om groepen psychosomatici en normale proefpersonen, neurotici of psychotici te onderscheiden, voor het stellen van een individuele diagnose zijn de verschillen echter niet groot en consistent genoeg, waardoor de waarde van de CNV bij de diagnose van psychosomatosen twijfelachtig wordt. Verder onderzoek is echter nodig om tot een definitieve conclusie te komen.

#### *Verdere klinische toepassingen*

CNV-studies zijn bovendien uitgevoerd bij patiënten met een duidelijke cerebraal-organische pathologie. O.a. is werk verricht op het gebied van hersenlesies (McCallum et al., 1970), seniele demantie (O'Connor, 1977), encephalopathie (Jones et al., 1976), parkinsonisme (Deecke et al., 1976), epilepsie (Low et al., 1976) en tumoren (Zappoli et al., 1976). Dit alles valt echter buiten het bereik van deze studie en zal hier dan ook niet verder aan bod komen.

### **Discussie**

Het zou voorbarig zijn om nu reeds over te gaan tot het geven van een algemene conclusie over de klinische bruikbaarheid van de CNV. In het voorgaande overzicht zijn namelijk een aantal problemen die op technisch, methodologisch en diagnostisch gebied liggen, niet aan bod gekomen, hoewel ze toch een grote rol spelen vanwege hun beïnvloeding van de resultaten der CNV-studies.



### *Instrumentatieproblemen*

Een deel van de vaak tegenstrijdige bevindingen bij de CNV-research kan men naar alle waarschijnlijkheid terugvoeren op zuiver technische oorzaken, zoals verschil in type apparatuur en de wijze waarop men ze gebruikt (Dongier, 1973, p. 314). Vooral de resultaten van de vroege CNV-studies zijn hierdoor moeilijk onderling (en met latere studies) vergelijkbaar, daar pogingen om de registratie te standaardiseren pas vrij laat internationaal een merkbare invloed begonnen uit te oefenen. Bovendien is de apparatuur de laatste jaren verijnd. Een bijkomende moeilijkheid is dat soms weinig gegevens over de instrumentatie in de publicaties van CNV-experimenten te vinden zijn. Hierdoor zijn de resultaten dan ook moeilijk met elkaar te vergelijken. De kwantificering van de CNV (het bepalen van de baseline, de amplitude, etc.) verschilt bij de diverse onderzoekers vaak sterk. Daarbij komt ook nog dat de tijdconstante, het intertrial- en interstimulus-interval, de electrodeplaatsingen en het aantal keren waarover men het EEG middelt, sterk variëren in de verschillende studies.

Dit grote gebrek aan standaardisatie is – alle pogingen om hierin verandering te brengen ten spijt – nog steeds niet opgeheven. Willen wij komen tot definitieve uitspraken over de klinische betekenis van de CNV, dan zal er in ieder geval een equivalent van het tien-twintig-systeem van Jasper (1958) voor de CNV-research ontwikkeld moeten worden, dat internationaal aanvaard wordt. De gevaren van een te vroegtijdige standaardisatie of van het te star vasthouden aan eenmaal opgestelde normen, ook nadat onderzoekingen deze als achterhaald bestempeld hebben, moet men echter niet uit het oog verliezen. Een van de weinige dingen op CNV-gebied, die men vrij uniform deed (het vasthouden aan een vrij kort  $S_1$ - $S_2$ -interval van 1-1,5 sec.) bleek bijvoorbeeld op den duur erg ongelukkig gekozen te zijn: bij zulk een kort interval is het niet mogelijk om de twee CNV-componenten te onderscheiden. Desondanks blijft men stug doorexperimenteren met een kort  $S_1$ - $S_2$ -interval, ofschoon een langer interval naar alle waarschijnlijkheid meer relevante informatie zal opleveren. Een 'nadeel' is echter dat deze studies met een langer  $S_1$ - $S_2$ -interval moeilijk met de tot nu toe verschenen klinische CNV-studies te vergelijken zullen zijn. Men moet dus als het ware weer helemaal opnieuw beginnen met het onderzoeken van de relatie CNV en psychopathologie. Waarschijnlijk is dit een van de belangrijkste redenen geweest om nog steeds met korte intervallen te werken.

Behalve dit gebrek aan standaardisatie is het niet of niet voldoende onder controle houden van allerlei artefacten een groot probleem bij de CNV-research. De resultaten van met name vroege CNV-studies zijn hierdoor vertroebeld. Het is aan te bevelen om duidelijke, objectieve criteria, die internationaal aanvaard worden, aan te leggen voor het onder controle houden van deze artefacten.

### *Problemen bij de experimentele opzet van de studies*

Een belangrijke vraag bij de klinische CNV-studies is: hoe zorgt

men ervoor, dat de psychiatrische en de controle-groep zoveel mogelijk aan elkaar gelijk zijn t.a.v. alle variabelen, uitgezonderd die welke men onderzoeken wil (bijv. schizofrenie, neuroticisme). Daar randomizatie bij deze klinische studies vanzelfsprekend niet mogelijk is, dient dit door middel van 'matching' te gebeuren: men zorgt ervoor dat de niet-psychiatrische controlegroep zodanig gekozen wordt, dat hij qua opleidingsniveau, leeftijd, intelligentie, milieu, etc. een gemiddelde waarde en spreiding heeft, die vrijwel identiek is aan die van de psychiatrische groep(en). Wat de psychopathologie betreft dienen ze echter wél duidelijk te verschillen. Objectieve psychologische tests of andere gestandaardiseerde onderzoeksmethoden dienen bij voorkeur als differentiatie-criterium gebruikt te worden. Echter dient opgemerkt dat zowel aan het matchen van de groepen als aan de standaardisering van de diagnostiseringsprocedures meestal het een en ander mankeert in de besproken studies. Bovendien wijst Gale (in: Gaillard, 1977b, p. 53) erop dat de factor 'psychiatrisch patiënt zijn en min of meer langdurige behandelingen ondergaan' het EEG en daardoor de CNV beïnvloedt. Hij stelt, dat afwijkingen in het EEG bij psychiatrische patiënten ten dele verklaard kunnen worden, doordat de onderzoekssituatie voor deze patiënten veel beangstigender is dan voor normale proefpersonen. Herhaalde CNV-registraties binnen een niet al te lang tijdsbestek (bijv. een week), waardoor beide groepen – doch vooral de psychiatrische patiënten – kunnen wennen aan de testsituatie, lijken een oplossing voor deze moeilijkheid. We kunnen dus stellen, dat een deel van de onzekerheid over de betekenis van de CNV voor de psychiatrie voortkomt uit methodologische tekortkomingen, die de resultaten van de studies naar alle waarschijnlijkheid vertroebeld en onderling moeilijk vergelijkbaar gemaakt hebben. Het is daarom wenselijk dat in de toekomst meer zorg besteed wordt aan de experimentele opzet van de klinische CNV-studies.

#### *Psychiatrische diagnostiek*

Bij de besproken klinische CNV-studies worden CNV-karakteristieken gecorreleerd aan psychiatrische diagnoses zoals schizofrenie, psychopathische deviatie, etc. Talrijke onderzoeken hebben echter aangetoond dat de betrouwbaarheid van de psychiatrische diagnostiek vrij gering is (zie bijv. Kreitman, 1961; Beck, 1962; Ward et al., 1962; Silberman, 1970; Rosenhan, 1973; Rooymans, 1973). Ward et al. (1962) onderzochten de oorzaken van het gebrek aan overeenstemming tussen de verschillende diagnostici bij de beoordeling van psychiatrische patiënten. Ze onderscheidden drie categorieën van oorzaken, te weten: 'inconsistency on part of the patient', 'inconsistency on part of the diagnostician' en 'inadequacy of the nosology'. Deze waren voor respectievelijk 5%, 32,5% en 62,5% van de talrijke gevallen van niet overeenstemmen verantwoordelijk. Hieruit blijkt dat het gebruikte classificatiesysteem (in dit geval de 'Diagnostic and Statistical manual: Mental Diseases' van de American Psychiatric Asso-

ciation) de voornaamste oorzaak is van dit gebrek aan overeenstemming. Onduidelijke criteria en 'forced choice of predominant category' waren binnen deze categorie weer prominent.

Een aantal onderzoekers op CNV-gebied heeft deze problemen ook duidelijk onderkend. Dongier (1973, p. 310) bijvoorbeeld stelde al: 'Most people are aware of the rather sad state of affairs with regard to diagnostic criteria in psychiatry' en hij benadrukte ook 'the need for uniformity in the classification procedures used' (p. 313). Sommigen, zoals McCallum & Walter (1973) hebben deze uniformiteit trachten te bereiken door het gebruiken van meer gestandaardiseerde onderzoeksmethoden, zoals de Present State Examination (PSE) van Wing et al. Doch ook bij de PSE is de invloed van de diagnosticus niet voldoende uniform bij de waardering van het belang of de prominentie van bepaalde symptomen. Bij het vaststellen van de mate waarin een bepaald symptoom aanwezig is verschillen klinici nogal vaak onderling, zoals Ward et al. (1962) aangetoond hebben. Bovendien heeft Silberman (1970) laten zien, dat de meningen van ervaren diagnostici zelfs al uiteen kunnen lopen over het al of niet aanwezig zijn van bepaalde symptomen. Bij het toekennen van een '0' (= factor not present), een '1' (= factor present, but not modifying the clinical picture and *probably* (cursivering door mij) contributing very little to the cause or precipitation), etc. (zie Wing et al., 1974, p. 89) zullen we dus waarschijnlijk grote interbeoordelaar verschillen te zien krijgen. Het gebruik van de PSE – hoewel een verbetering t.o.v. de gebruikelijke psychiatrische diagnostiek – is dus geen garantie voor het verkrijgen van betrouwbare psychiatrische diagnoses.

### *Medicatie*

Daar de meeste psychiatrische patiënten psychopharmaca toegediend krijgen en dit bij de controlegroep in de klinische CNV-studies niet het geval is, dient onderzocht te worden in hoeverre psychotrope medicatie de CNV beïnvloedt. Er zijn echter pas weinig onderzoeken op dit gebied verschenen (Hablitz & Borda, 1973; Tecce & Cole, 1974; Tecce et al., 1975; Kuda, 1977). Aangezien de klinische toepassing van de CNV het meest belovend is bij psychotici (met name schizofrenen) en deze vrijwel steeds onder zware medicatie staan (vnl. neuroleptica), dient men na te gaan of en in hoeverre deze verantwoordelijk is voor het feit dat schizofrenen veel vaker dan andere groepen CNV's met een lage amplitude, meer variabiliteit erin en meer PINV hebben.

Dat neuroleptica een effect op de CNV hebben, lijkt wel vast te staan (Tecce et al., 1975; Kuda, 1977). Welke deze effecten precies zijn, is voorlopig nog niet met zekerheid te zeggen, behalve dat een relatief hoge dosis waarschijnlijk een daling van de gemiddelde CNV-amplitude teweegbrengt. De invloed van medicijnen, met name van neuroleptica op de PINV is nog niet onderzocht. Meer onderzoek hiernaar is gewenst, want het staken van de medicatie enkele dagen vóór de CNV-registratie is als oplossing niet zonder meer toe te passen. Bij psychotici is dit vaak niet

mogelijk vanwege de ernst van de symptomen of omdat depotpreparaten gebruikt worden. En bovendien: '... withdrawal symptoms are likely to cloud the picture as much as the effects of the drug itself' (McCallum & Walter, 1968, p. 327).

#### *De Post-Imperatieve Negatieve Variatie*

Hoewel Timsit-Berthier et al. (1973) aangetoond hebben, dat de PINV geen GSR- of EOG-artefact is, is de functionele betekenis ervan nog steeds niet duidelijk (Timsit-Berthier, 1976, p. 529-531). Dat de PINV niet enkel een medicatie-artefact is, maken Timsit-Berthier et al. (1973) aannemelijk; bij 17 psychotici uit een groep van 21 registreerden zij een duidelijke PINV, voordat met de neuroleptica-behandeling begonnen was. Replicatie van deze bevinding door onafhankelijke onderzoekers en met grotere aantallen patiënten is echter nodig om hierover zekerheid te krijgen. Bovendien is het zo dat er bij veel psychotici met een PINV ook een negatieve golf te zien was na het beëindigen van de imperatieve stimulus d.m.v. een motorrespons, zonder dat er aan de imperatieve stimulus een waarschuwingsstimulus voorafging (dus:  $S_1$ -MR i.p.v.  $S_1$ - $S_2$ -MR). (Zie hiervoor o.a. Dongier (1969, p. 109), Timsit et al. (1970, p. 45), Dongier et al. (1973, p. 321) en Timsit-Berthier (1976, p. 531 ff.)). Dit brengt ons weer terug op de factor medicatie, daar deze patiënten meestal neuroleptica krijgen, die ook de motoriek beïnvloeden (Parkinson-achtige bijwerkingen). Wanneer nu zou blijken dat de patiënten met een PINV ook motorpotentialen met een verlengde negativiteit hebben en bovendien onder neuroleptica staan, dan is het best mogelijk dat de medicatie hierbij toch een grote rol speelt. Alleen nauwgezette research kan hierover uitsluitsel geven.

#### **Conclusies**

De gegevens in de literatuur wijzen erop, dat de CNV mogelijk een bruikbaar hulpmiddel is bij de diagnostiek van psychosen, met name schizofrenie. Bij de diagnostiek van psychopathie en neurosen is de CNV niet bruikbaar; een mogelijke uitzondering hierbij is de differentiatie van neurotici met een slechte en een goede prognose mede met behulp van PINV-karakteristieken. Op het gebied van de psychosomatosen is te weinig CNV-research verricht om nu al een uitspraak te doen. Bovendien zijn de tot nu toe behaalde resultaten niet consistent genoeg.

Gebrek aan standaardisatie – met name op het gebied van de CNV-registratie en kwantificatie –, problemen inherent aan de psychiatrische diagnostiek, en methodologische tekortkomingen laten op dit moment nog geen definitieve conclusies toe. Bovendien zijn veel resultaten nog niet door onafhankelijke onderzoekers gerepliceerd en is de rol van de medicatie niet voldoende onderzocht.

## Enkele suggesties voor verdere research

Om te kunnen komen tot beter vergelijkbare resultaten is het noodzakelijk dat het CNV onderzoek zoveel mogelijk gestandaardiseerd wordt en dat de experimentele opzet van de onderzoekingen methodologisch verantwoord geschiedt. Ook dient meer onderzoek verricht te worden naar de effecten van diverse farmaca op de CNV. Wanneer dit gebeurt, blijft echter nog het probleem van de onbetrouwbaarheid van de psychiatrische diagnostiek. De diagnosticus is in de psychiatrie een onbetrouwbaar 'meetinstrument'. Hij dient vervangen te worden door objectieve, gestandaardiseerde diagnostiekmethoden, waarvan de resultaten niet differentieel door de diagnosticus beïnvloedt worden.

Als voorlopige oplossing van dit probleem lijkt het het beste om niet meer zulke vage, heterogene categorieën zoals schizofrenie, neurose etc. met elkaar en met een controlegroep te vergelijken wat betreft CNV-karakteristieken. Het verdient de voorkeur om objectieve, gestandaardiseerde en redelijk valide psychologische tests te gebruiken. Hierbij is het namelijk niet van invloed wie de test nakijkt en scoort: de uitslagen blijven hetzelfde, dit i.t.t. de diagnostische procedures, die tot nu toe bij de CNV studies toegepast zijn. We schakelen op deze manier de zeer hinderlijke interbeoordelaar-variabiliteit uit en verhogen zo de betrouwbaarheid van de gegevens. Het correleren van deze testcores aan CNV-karakteristieken lijkt meer kans van slagen te hebben dan de huidige correlatie van CNV-karakteristieken met 'catch-as-catch-can' psychiatrische diagnoses. Hierbij is het wenselijk, dat de CNV-registratie op dezelfde dag plaatsvindt als de testafname. Zoals we al eerder benadrukt hebben, is het ook wenselijk dat men bij de CNV-research algemeen overgaat tot het gebruiken van een  $S_1$ - $S_2$ -interval van tenminste 3 seconden, want alleen zo kunnen de vroege en late CNV-component van elkaar onderscheiden worden. Ook is er zo meer kans dat de functionele betekenis van de PINV achterhaald wordt. We kunnen dan zien of, en zo ja welke van de twee CNV-componenten afwijkend is en voor de PINV verantwoordelijk gesteld kan worden.

## Literatuur

- Abraham, P., McCallum, W. C., Docherty, T., Fox, A. & Newton, P. (1974), The CNV in Schizofrenia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 36, 217-218.
- Abraham, P., McCallum, W. C. Courlay, J. (1976), The CNV and its Relation to Specific Psychiatric Syndromes. In: McCallum, W. C. & Knott, J. R., *The Responsive Brain*. (pp. 144-149). University of Bristol Press, Bristol 1976.
- Beck, A. T. (1962), Reliability of psychiatric diagnosis: I. A critique of systematic studies. *Amer. J. Psychiatr.*, 119, 210-216.
- Bostem, F., Rousseau, J. C., Degossely, M. & Dongier, M. (1967), Psychological Correlations of the Non-Specific Portion of Visual and Auditory Evoked Potentials and the Associated Contingent Negative Varia-

- tion. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, Suppl. no. 26, 131-138.
- Chouinard, G., Annable, L. & Dongier, M. (1977), Differences in Psychopathology of Schizophrenic Patients with Normal and Abnormal Post-imperative Negative Variation. *Compr. Psychiat.*, 18, 83-87.
- Cohen, J., Offner, F. & Blatt, S. (1975), Psychological Factors in the production and Distribution of the Contingent Negative Variation (CNV). *Proc. 6th. Int. Congress Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, p. 251-254.
- Deecke, L., Scheid, P. & Kornhuber, H. H. (1969), Distribution of readinesspotential premotion positivity and motorpotential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Exp. Brain Res.*, 7, 158-168.
- Deecke, L., Kornhuber, H. H. & Schmitt, G. (1976), Bereitschaftspotential in Parkinsonian Patients. In: McCallum, W. C. & Knott, J. R., *The Responsive Brain*. University of Bristol Press, Bristol.
- Desseilles, M. F., Lamboray, A. M. & Timsit-Berthier, M. (1977), What is the value of Electrophysiological studies (EEG=CNV) for the diagnosis and prognosis of psychoses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 43, 526.
- Donchin, E., Gerbrandt, L. K., Leifer, L. & Tucker, L. R. (1973), Contingent Negative Variation and Motor Responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, Suppl. 33, 187-190.
- Donchin, E., Gerbrandt, L. K., Leifer, L. & Tucker, L. (1972), Is the Contingent Negative Variation Contingent upon a Motor Response? *Psychophysiol.*, 9, 178-188.
- Dongier, M. (1969), Separation of the various independent phenomena among the slow potential changes (contingent negative variations). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 108-109.
- Dongier, M. (1973), Clinical Applications of the CNV: A review. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, suppl. 33, 309-315.
- Dongier, M. & Bostem, F. (1967a), Tentative application in psychiatry of the contingent negative variation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 23, 282.
- Dongier, M. & Bostem, F. (1967b), Essais d'application en psychiatrie de la variation contingente negative. *Acta Neurol. belg.*, 67, 640-645.
- Dongier, M. & Koninckx, N. (1970), Present-day Neurophysiological Models of Mind-Body Interaction. *Psychother. Psychosom.*, 18, 123-129.
- Dongier, M., Timsit-Berthier, M., Koninckx, N. & Delaunoy, J. (1973), Compared Clinical Significance of CNV and other Slow Potential Changes in Psychiatry. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, suppl. 33, 321-326.
- Dubrovsky, B. & Dongier, M. (1976), Evaluation of Event Related Slow Potentials in Selected groups of Psychiatric Patients. In: McCallum, W. C. & Knott, J. R., *The Responsive Brain*. University of Bristol Press, Bristol.
- Fenton, G. W., Fenwick, P. B. C., Ferguson, W. & Lam, C. T. (1978), The Contingent Negative Variation in Antisocial Behavior: a Pilot Study of Broadmoor Patients. *Brit. J. Psychiat.*, 132, 368-377.
- Gaillard, A. W. K. (1977a), The Late CNV wave: Preparation versus Expectancy. *TNO Manuscript*.
- Gaillard, A. W. K. (1977b), De psychologische betekenis van het EEG. *Intermediair*, 13, 29-35, 53.
- Gaillard, A. W. K. & Perdok, J. (1977), The two components of the CNV. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 43, 485.
- Gilden, C., Vaughan, H. G. Jr. & Costa, C. D. (1966), Summated human

- EEG potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 20, 433-438.
- Hablitz, J. J. & Borda, R. P. (1973), The Effects of Dalmene (Flurazepam Hydrochloride) on the Contingent Negative Variation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, suppl. 33, 317-320.
- Irwin, D. A., Knott, J. R., McAdam, D. W. & Rebert, C. S. (1966), Motivational determinants of the 'contingent negative variation'. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 21, 538-543.
- Jasper, H. H. (1958), The ten twenty electrode system of the International federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10, 371-375.
- Jones, D. P., Binnie, C. D., Brown, R. L., Lloyd, D. S. L. & Watson, B. W. (1976), The Contingent Negative Variation and Psychological Findings in Chronic Hepatic Encephalopathy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 40, 661-665.
- Kornhuber, H. H. & Deecke, L. (1965), Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und positiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferents Potentiale. *Pflügers Archiv. ges. Physiol.*, 284, 1-17.
- Kreitman, N. (1961), The reliability of psychiatric diagnosis. *J. Ment. Sci.*, 107, 876-886.
- Kuda, K. (1977), The effect of Diazepam, Chlorpromazine and Amobarbital on the Contingent Negative Variation. *Fol. Psychiatr. Neur. Japon.*, 33, 77-87.
- Loveless, N. E. (1977), Event-Related Brain Potentials in selective response. *Biol. Psychol.* 5, 135-149.
- Loveless, N. E. & Sanford, A. J. (1973), The CNV Baseline: Considerations of Internal Consistency of Data. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, suppl. 33, 19-23.
- Loveless, N. E. & Sanford, A. J. (1974), Slow Potential correlates of preparatory set. *Biol. Psychol.*, 1, 303-314.
- Low, M. D., Borda, R. P., Frost, J. D. Jr. & Kellaway, P. (1966a), Surface-Negative, slow potential shift associated with conditioning in man. *Neurology*, 16, 771-782.
- Low, M. D., Borda, R. P., & Kellaway, P. (1966b), 'Contingent Negative Variation' in rhesus monkeys: An EEG sign of a specific mental process. *Perceptual and Motor Skills*, 22, 443-446.
- Low, M. D., Wada, J. A. & Fox, M. (1976), Electroencephalographic localisation of Conative Aspects of Language Production in the Human Brain. In: McCallum, W. C. & Knott, J. R., *The Responsive Brain*. University of Bristol Press, Bristol.
- McCallum, W. C. (1966), The EEG: Has it a future in social and clinical psychology? *Proc. Univ. London psychol. Soc. nat. psychol. Conf.* London.
- McCallum, W. C. (1967), *The Contingent Negative Variation: an experimental change in the Electroencephalogram of normal subjects and psychiatric patients*. Doctoral Dissertation, Univ. of Bristol.
- McCallum, W. C. (1973), The CNV and Conditionability in Psychopaths. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, suppl. 33, 337-343.
- McCallum, W. C. & Abraham, P. (1973), The Contingent Negative Variation in Psychosis. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, suppl. 33, 330-335.
- McCallum, W. C. & Walter, W. G. (1968a), The differential effects of distraction on the contingent negative variation in normal subjects and psychiatric patients. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 24, 593.
- McCallum, W. C. & Walter, W. G. (1968b), The effects of attention and distraction on the contingent negative variation in normal and

- neurotic subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 24, 319-329.
- McCallum, W. C., Walter, W. G., Winter, A., Scotton, L. & Cummins, B. (1970), The Contingent Negative Variation in cases of known brain lesions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 28, 210.
- O'Connor, K. P. (1977), Contingent Negative Variation (CNV) differences between elderly normal and demented subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 43, 471.
- Papakostopoulos, D., Winter, A. & Newton, P. (1973), New Techniques for the control of eye potential artefacts in multichannel CNV recordings. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 34, 651-653.
- Rooymans, H. G. M. (1973), Over vooroordelen in de psychiatrische diagnostiek. In: Cassee, A. P., Boeke, P. E. & Barendregt, J. T. (eds.), *Klinische Psychologie in Nederland*, deel 1. Van Loghem Slaterus, Deventer, pp 11-24.
- Rosenhan, D. L. (1973), On being sane in insane places. *Science*, 179, 250-258.
- Silberman, R. M. (1970), *CHAM een systeem voor de klassificatie van psychiatrische toestandsbeelden*. Dissertatie, Univ. van Amsterdam.
- Small, J. G. & Small, J. F. (1971), Contingent Negative Variation (CNV) Correlations with psychiatric Diagnosis. *Arch. Gen. Psychiat.*, 25, 550-554.
- Straumanis, J. J., Shagass, C. & Overton, D. A. (1969), Problems associated with application of the contingent negative variation. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 148, 170-179.
- Syndulko, K., Parker, D. A., Jens, R., Maltzman, J. & Ziskind, E. (1975), Psychophysiology of Sociopathy: Electro cortical Measures. *Biol. Psychol.*, 3, 185-200.
- Tecece J. J. (1971), Contingent Negative Variation and Individual Differences. *Arch. Gen. Psychiat.*, 24, 1-16.
- Tecece, J. J. (1972), Contingent Negative Variation (CNV) and Psychological Processes in Man. *Psychol. Bull.*, 77, 73-108.
- Tecece, J. J. & Cole, J. O. (1974), Amphetamine effects in man: Paradoxal drowsiness and lowered electrical brain activity (CNV). *Science*, 185, 451-453.
- Tecece, J. J., Cole, J. O. & Savignano-Bowman, (1975), Chlorpromazine Effects on Brain Activity (Contingent Negative Variation) and Reaction Time in Normal Women. *Psychopharmacologia*, 43, 293-295.
- Tecece, J. J. & Sheff, N. M. (1969), Attention reduction and suppressed direct-current potentials in the human brain. *Science*, 164, 331-333.
- Timsit, M., Koninckx, N., Dargent, J. Fontaine, O. & Dongier, M. (1969), Etude de la Durée des VCN chez un groupe de sujets normaux et un groupe de psychotiques. In: Dargent, J. & Dongier, M. *Variations Contingentes Negatives*. Liège.
- Timsit, M., Koninckx, N., Dargent, J. Fontaine, O. & Dongier, M. (1970), Variations Contingentes Negatives en Psychiatrie. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 28, 41-47.
- Timsit-Berthier, M. (1976), La Variation Contingente Negative (VCN) et les maladies mentales. *Acta Psychiat. belg.*, 76, 521-550.
- Timsit-Berthier, M., Rousseau, J. C. & Delaunoy, J. (1971), Réactivité de l'onde d'attente et des ondes négatives post-imperatives. *Rev. EEG Neurophysiol.*, 1, 245-248.
- Timsit-Berthier, M., Koninckx, N., Delaunoy, J. & Rousseau, J. Cl. (1972), Nouvelles Études statistiques de la Variation Contingente Negative en Psychiatrie. *Rev. EEG Neurophysiol.*, 2, 333-339.
- Timsit-Berthier, M., Delaunoy, J., Koninckx, N. & Rousseau, J. C. (1973),



- Slow potential changes in psychiatry. I. Contingent Negative Variation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 35, 355-361.
- Timsit-Berthier, M., Delaunoy, J. & Rousseau, J. C. (1976), Some problems and tentative solutions to questions raised by slow potential changes in psychiatry. In: McCallum, W. C. & Knott, J. R. *The Responsive Brain*. The University of Bristol Press, Bristol, pp 138-143.
- Vaughan, H. G. (1969), The relationships of brain activity to scalp recordings of event-related potentials. In: Donchin, E. & Lindsley, D. B. (eds.) - *Average Evoked Potentials: Methods, Results and Evaluations*. N.A.S.A., Washington D.C., pp 45-75.
- Vaughan, H. G., Costa, L. D. & Ritter, W. (1968), Topography of the human brain motor potential. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 25, 1-10.
- Walter, W. G. (1964a), Slow potential waves in the human brain associated with expectancy, attention and decision. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 206, 309-322.
- Walter, W. G. (1964b), The contingent negative variation. An electrocortical sign of significant association in the brain. *Science*, 146, 434.
- Walter, W. G. (1967), Electrical signs of association, expectancy and decision in the human brain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, Suppl. no. 25, 258-263.
- Walter, W. G., Cooper, R., Claridge, V. J., McCallum, W. C. & Winter, A. L. (1964), Contingent Negative Variation: An electric sign of sensori-motor association in the human brain. *Nature*, 203, 380-384.
- Ward, C. H., Beck, A. T., Mendelson, M., Mock, J. E. & Erbaugh, J. K. (1962), The Psychiatric nomenclature. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 7, 198-205.
- Wing, J. K., Cooper, J. E. & Sartorius, N. (1974), *The measurement and classification of psychiatric symptoms*. Cambridge.
- Zappolli, R., Papini, M., Briani, S., Benvenuti, P. & Pasquinelli, A. (1976), CNV in Patients with Frontal-lobe lesions and mental disturbances. In: McCallum, W. C. & Knott, J. R. *The Responsive Brain*. The University of Bristol Press, Bristol.