

Deneyisel Araştırma/Experimental Research

İnsanlarda yenilik N2 yanıtı hedef uyaranların zamansal sınıflamasını yansıtır*

Novelty N2 response reflects time-dependent classification of target stimuli in humans

Berrin Maraşlıgil, Tolgay Ergenoğlu*

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Mersin

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş 25 / 08 / 2010

Kabul 20 / 11 / 2010

* Yazışma Adresi:

Tolgay Ergenoğlu
Mersin Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Mersin,
e-posta: tergen@mersin.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Olaya ilişkin potansiyeller
Yenilik
İnterval
N2b
P3a
N2 yanıtı

Keywords:

Event related potentials
Novelty
Interval
N2b
P3a
N2 response

ÖZET

Yeni, beklenmedik veya tahmin edilemeyen uyaranlar dikkati istem dışı olarak üzerlerine çekerek bir oriyantasyon yanıtı oluştururlar. Yenilik paradigması; klasik oddball paradigmasındaki sık gelen standart ve nadir gelen hedef uyaranlar arasına beklenmedik ve sürekli değişen özellikte hedef olmayan, yeni uyaranların eklenmesiyle oluşturulmuş bir deneysel tasarımdır. Yenilik paradigması sırasında elde edilen tipik olaya ilişkin potansiyel (OİP) bileşeni hedef olmayan yeni uyaranlara karşı ortaya çıkan bir N2b-P3a kompleksidir. Bu çalışmada, hedef-yeni uyaran interval değişikliklerinin işitsel N2b-P3a kompleksi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza 21 sağlıklı gönüllü (yaşları 19 ile 24 arasında) katıldı. OİP'ler, işitsel yenilik paradigması kullanılarak 30 elektrot bölgesinden kaydedildi. Hedef ile yeni uyaran arasındaki intervaller rastlantısal bir sırayla 4, 6, 10 ve 14 s olarak değişiyordu. Her bir interval grubunda, yeni uyaranlara yanıt olarak elde edilen EEG dilimlerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı. Ortalama yanıtlardaki N2b ve P3a potansiyellerinin genlik ve latansları ölçüldü ve ardından tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizler; tüm elektrot bölgelerinde, daha kısa hedef-yeni uyaran intervalleri içeren OİP dilimlerindeki N2b genliklerinin daha büyük olduğunu gösterdi ($p < 0,05$). Buna karşılık, P3a yanıtlarının genlik ve latansları, interval grupları arasında farklı bulunmadı ($p > 0,05$). Sonuçlarımız yenilik N2 dalga genliklerini hedef-yeni uyaran intervallerinin modüle ettiğini göstermektedir. Bu bağlamda; yenilik N2 yanıtlarının analizlerinde hedef-yeni uyaran intervallerinin göz önüne alınması, OİP bulgularına daha fazla özgüllük kazandırabilecektir.

J. Exp. Clin. Med., 2011; 28:64-70

ABSTRACT

Novel, unexpected or unpredictable stimuli induce the involuntary capture of attention and evoke an orienting response. The novelty paradigm is a modification of classical oddball task in which unexpected and ever-changing novel non-target stimuli are inserted into the sequence of infrequent target and frequent standard stimuli. The typical event-related potential (ERP) component is an N2b-P3a complex occurring in response to novel non-targets during the novelty paradigm. The aim of this study is to investigate the effects of target-novel interval changes on the auditory N2b-P3a complex. Twenty-one healthy volunteers (ages between 19 and 24 years) participated in the study. ERPs were recorded with 30 electrodes using an auditory novelty paradigm. Between target and novel stimuli intervals were randomly changed at 4, 6, 10, and 14 s. Obtained EEG trials from the responses to novel stimuli were separately averaged in each interval group. The amplitude and latency of N2b and P3a potentials in average responses were measured and then analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA). Statistical analyses indicate that the amplitudes of N2b were significantly bigger in the ERP trials with shorter target-novel intervals at all electrode sites ($p < 0.05$). However, the amplitudes and latencies of P3a responses were not different among the interval groups ($p > 0.05$). Our results suggest that the target-novel intervals modulate novelty N2 wave amplitudes. Therefore, the analysis of novelty N2 responses in conjunction with target-novel intervals can introduce further specificity to the ERP findings.

J. Exp. Clin. Med., 2011; 28:64-70

*Bu çalışma, 12-15 Kasım 2009 tarihleri arasında Ljubljana / Slovenya'da düzenlenen The Federation of European Physiological Societies (FEPS) Kongresi'nde poster bildirisi olarak tebliğ edilmiştir. Bu çalışma Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından BAP-SBE FA (BM) 2008-9YL kodlu proje ile desteklenmiştir.

1. Giriş

Duysal, bilişsel ya da motor bir faaliyete ait bilginin merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından işlenmesiyle, süre-giden elektroensefalogram (EEG) aktivitesinde ortaya çıkan zamanla sınırlı özgün değişiklikler, OİP olarak bilinirler (Brandeis ve Lehmann, 1986; Goodin, 2005). Günümüzde, MSS aktivitesinin incelenmesinde kullanılan temel araştırma yöntemleri arasında yer alan OİP'ler, bilişsel süreçler ile ilişkili nöral aktiviteyi zihinsel faaliyetlerin hızına yakın bir zamansal çözünürlükle ve objektif olarak yansıtırlar (Fjell ve ark., 2007; Duncan ve ark., 2009). Kısa latanslı OİP bileşenleri daha fazla eksojen karakter taşımaları nedeniyle uyarıların fiziksel özelliklerinden daha çok etkilenirken, büyük ölçüde endojen karakterde olan uzun latanslı OİP bileşenleri daha kompleks potansiyellerdir ve özellikle bilişsel aktivite ile ilişkilidirler (Polich ve Kok, 1995; Muller-Gass, 2002).

Dikkat, çevrede bulunan çeşitli uyarılardan sadece o anki amaçlar doğrultusunda olanlar ile ilgilenmesini sağlayan önemli bir kortikal işlevdir (Coull, 1998). İstem dışı dikkat kayması olarak da tanımlanan oriyantasyon yanıtı (orienting response=OR) ise çevredeki yeni, beklenmedik veya tahmin edilemeyen uyarılara karşı hızla ortaya çıkan ve canlı organizmaların hayatlarını sürdürebilmeleri için mutlaka gerekli olan temel bir biyolojik mekanizmadır. Esas olarak "bu ne?" detektörü olarak işlev görür (Friedman ve ark., 2001; Nieuwenhuis ve ark., 2010). Oriyantasyon yanıtı, ilk kez 1927 yılında Ivan Pavlov tarafından tanımlanmıştır. Günümüzdeki çağdaş psikofizyoloji bilgisinin gelişim sürecinde Pavlov'un bu bulgusunun çok önemli bir yeri bulunmaktadır (Barry, 1996). Oriyantasyon yanıtı hakkında günümüzde de geçerli olan temel teori ise 1963 yılında Sokolov tarafından ileri sürülmüştür (Sokolov, 1963). Oriyantasyon yanıtını, gelen yeni uyarının önceden bilinen uyarılar ile karşılaştırılması olayı olarak açıklayan Sokolov; bu yanıtın, öğrenme ve algılamının temel bir olgusu ve dikkat süreçlerinin de önemli bir göstergesi olduğunu bildirmiştir (Sokolov ve ark., 2002).

Oriyantasyon yanıtına neden olan yeni uyarıların belirleyicisi olan üç faktör; yenilik, yoğunluk ve önemdir:

a) Bir insan veya hayvana yeni uyarıların tekrarlayan şekilde uygulanması yenilik özelliğinde azalmaya neden olarak, oriyantasyon yanıtının genliğinde azalmaya yol açar (habitüasyon).

b) Orta yoğunluğa kadar olan zararsız uyarılara yanıt olarak oluşan oriyantasyon yanıtları, uyarı yoğunluğuyla doğru orantılı olarak artarken; daha yüksek yoğunlukta olan uyarılar, zararlı ve hasar verici (noksiyöz) karakterleri nedeniyle daha farklı bir reflekse (savunma refleksi) yol açarlar. Özellikle etik nedenlerden dolayı yüksek yoğunluklu uyarıların etkisini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur.

c) Canlılar için daha fazla önemli olan yeni uyarılara karşı oluşan oriyantasyon yanıtları daha büyük genlikli olarak elde edilir (Barry, 1996; Rushby ve Barry, 2007; Rushby ve Barry, 2009).

Bilişsel elektrofizyolojide üçlü uyarı paradigması olarak da bilinen yenilik (novelty) paradigması, beynin yeni (novel) uyarılara karşı oluşturduğu yanıtı incelemek amacıyla hazırlanmış deneysel bir tasarımdır. Yenilik paradigması, klasik oddball paradigmasındaki sık gelen standart ile nadir gelen hedef uyarılar arasına, beklenmedik ve sürekli değişen özellikteki, yanıt gerektirmeyen yeni uyarıların eklenmesi ile elde edilir (Friedman ve ark., 2001; Polich, 2003). Hemen tümüyle endojen karakterde olması nedeniyle bilişsel süreç-

lerin iyi bir göstergesi olan P3 (P300) potansiyeli nöral orijinleri ve yansıtıkları işlevler yönünden farklılık gösteren başlıca iki ayrı alt bileşenden oluşmuştur (Linden, 2005; Polich, 2007). Yenilik paradigması kullanılarak P3a ve P3b olarak isimlendirilen bu iki alt bileşeni aynı kayıt döneminde elde etmek mümkündür. Yenilik paradigmasında; yeni uyarılara yanıt olarak fronto-santral bölgelerde en büyük genliğe ulaşan P3a potansiyeli oluşurken, hedef uyarılara karşı santropariyetal yayımlı P3b potansiyeli elde edilir. P3a potansiyelinin istem dışı dikkat yönelmelerini veya oriyantasyon yanıtını yansıttığı; buna karşılık, P3b potansiyelinin ise seçici dikkat ve belleğin güncellenmesi süreçleri ile ilişkili olduğu kabul edilir (Potts ve ark., 1996; Polich ve Criado, 2006). OİP yanıtlarında, P3a dalgası sıklıkla kendinden önce gelen negatif polaritedeki yenilik N2 (N2b) dalgası ile birlikte bir kompleks olarak gözlenir. N2b-P3a kompleksinin, üçlü uyarı paradigmasındaki hedef olmayan yeni uyarıların sürekli değişken özellikte olmalarından dolayı, hedef olmamalarına karşın dikkatin odağını refleksif olarak üzerlerine çekerek bir oriyantasyon yanıtı oluşturmalarının neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (Friedman ve ark., 2001; Nieuwenhuis ve ark., 2010).

Yenilik paradigmasını kullanarak sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmamızda, hedef-yeni uyarı interval değişikliklerinin işitsel N2b-P3a kompleksi üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık. Bu sayede, hedef uyarıların ve hedef uyarılara karşı ortaya çıkan seçici dikkat yanıtlarının yenilik N2 ve P3a dalgaları üzerine olan etkilerini ortaya koymamız mümkün olacaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yerel etik kurulun onayı doğrultusunda gerçekleştirildi. Kayıtlar öncesinde, deneklere EEG-OİP kayıtları ve çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı olurları alındı.

Denek grubu

Çalışmamıza, yaşları 19 ile 24 arasında değişen (20,76±1,30) 11'i kadın, 10'u erkek toplam 21 sağlıklı gönüllü katıldı. Çalışmaya katılan denekler Tıp Fakültesi ikinci dönem öğrencileriydi. Deneklerin anamnezlerinde herhangi bir psikiyatrik veya nörolojik bozuklukları bulunmuyordu.

Ölçüm dizgesi

Olaya ilişkin potansiyeller; uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre fronto-polar (Fp1, Fp2), frontal (F7, F3, Fz, F4, F8), fronto-santral (FC3, FCz, FC4), santal (C3, Cz, C4), santropariyetal (CP3, CPz, CP4), pariyetal (P7, P3, Pz, P4, P8), temporal (T7, T8), fronto-temporal (FT7, FT8), temporo-pariyetal (TP7, TP8) ve oksipital (O1, Oz, O2) bölgelere yerleştirilen toplam 30 elektrottan, her iki kulak memesindeki elektrotların ortalamasına referanslanarak unipolar olarak kaydedildi. Saçlı deriye Ag/AgCl halka elektrotlar "Easy Cap" aracılığıyla yerleştirildi. Halka elektrotlar ile saçlı deri arasına iletkenliği sağlamak amacıyla Abalyte 2000 Jel konuldu. Kulak memelerinde ise Ag/AgCl disk elektrotlar kullanıldı. Toprak elektrot deneklerin sol kulak memelerine yerleştirildi. Disk elektrotlar, iletkenliklerini artırmak amacıyla 1 M KCl ile ıslatıldıktan sonra EEG pastası aracılığı ile yerleştirildi. Kayıt öncesinde tüm elektrot dirençlerinin 10 KOhm'un altında olmasına dikkat edildi.

Uyaran paradigması ve OİP'lerin kaydedilmesi

Çalışmamızda işitsel yenilik (üçlü uyaran) paradigması kullanıldı. Standart uyaranlar 1000 Hz, hedef (target) uyaranlar 2000 Hz frekansındaki saf seslerdi. Uyaranların %75'ini standart, %12,5'ini hedef ve %12,5'ini de yeni (novel) uyaranlar oluşturuyordu. İşitsel uyaranların süresi 500 ms ve uyaranlar arası süre (UAS) 2000 ms idi. 75 dB SPL şiddetinde ve r/f zamanı 10 ms olan işitsel uyaranlar, elektromanyetik yalıtımlı bir kulaklık aracılığıyla binaural olarak uygulandı. Kullanılan paradigmada aynı kayıt dönemi içerisinde hedef ve yeni uyaranlar arasındaki zaman aralığı (interval) rastlantısal bir şekilde 4, 6, 10 ve 14 s olarak değişim gösteriyordu.

EEG-OİP kayıtları, faraday kafesi ve ses yalıtımı bulunan 2,5 x 3 x 3 m boyutlarında hafifçe aydınlatılmış, izole bir odada alındı. Kayıt sırasında; deneklerden izole oda içerisinde sakin bir şekilde oturmaları, sadece hedef uyarana dikkat etmeleri ve hedef uyarani duyduklarında sağ el işaret parmakları ile bir bilgisayar faresinin sol tuşuna basmaları istendi. Deneklerin kayıt esnasındaki horizontal ve vertikal göz hareketlerinin tespiti için bipolar elektrookülogram (EOG) kaydı alındı. Kayıtlar sırasında tüm EEG kanalları (30 kanal) ve EOG kanalı bilgisayar ekranında sürekli olarak monitörize edildi.

EEG-OİP kayıtları, La Mont Medical Inc. Şirketinin 32 kanallı EEG yükselticisi ile sürekli ve dijital olarak alındı. 0,1 Hz yüksek geçiren ve 70 Hz alçak geçiren filtre uygulanarak, 16-bitlik bir analog/dijital (A/D) dönüştürücü kart (National Instruments, Austin, Texas) aracılığı ile 256 nokta/saniye örnekleme hızında bilgisayarın hard diskine aktarıldı.

EEG-OİP verilerinin işlenmesi

EEG yükselticisi ile kaydedilen verilerin analizi off-line olarak yapıldı. Öncelikle, $\pm 50 \mu V$ 'dan büyük voltaj değişimlerinin ve eğimi 20000 $\mu V/s$ 'den daha fazla olan pik voltajların otomatik olarak belirlendiği artefakt eliminasyonu gerçekleştirildi. Bu işlemin ardından EOG kanalı temel alınarak manuel artefakt eliminasyonu yapıldı. Kayıtlar, uyaran öncesi 100 ms ve sonrası 1000 ms olmak üzere OİP dilimlerine ayrıldı. OİP dilimlerinin ortalamaları alındıktan sonra uyardan 100 ms öncesi ile yanıt arasındaki ortalama genlik sinyalden çıkartılarak, ölçülen potansiyeller izoelektrik çizgiye (baseline) çekildi. Ortalamaları alınmış yanıtlar 1-30 Hz arasında sayısal olarak filtreledi. Kaydedilen OİP dilimlerinin, hedef ve yeni uyaranlar arasındaki intervallere göre (4, 6, 10 ve 14 s) ayrı ayrı ortalamaları alındı. Her bir denekten elde edilen ortalama OİP yanıtlarında yenilik N2 (N2b) ve P3a dalgalarının genlik ve latans değerleri ölçüldü. Her bir hedef-yeni uyaran (H-Y) intervali için deneklerden elde edilen ortalama potansiyellerin büyük ortalamaları alındı.

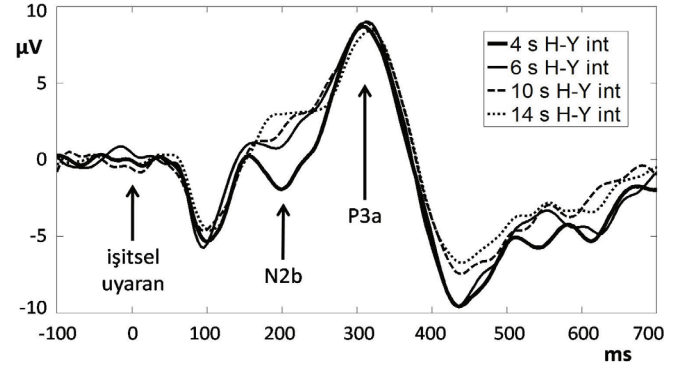
İstatistiksel Analiz

Hedef ve yeni uyaranlar arasındaki sürelerle göre 4 farklı interval grubunda ölçülen OİP yanıtlarının genlik ve latans değerleri; interval (4 s/6 s/10 s/14 s), antero-posterior (AP) dağılım (frontal/santral/pariyetal) ve lateral (LAT) dağılım (sol/orta/sağ) faktörlerini içeren tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi. Küresellik şartının bozulduğu durumlarda serbestlik dereceleri (degree of freedom=df) Greenhouse-Geisser epsilon katsayısı uygulanarak düzeltildi. İstatistiksel analizler SPSS Ver.11,5 programı ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmamıza gönüllü olarak katılan 21 sağlıklı denekten işitsel yenilik paradigması ile OİP yanıtları kaydedildi. Uygulanan paradigmada, deneklerin dikkat etmesi ve istemli olarak yanıt vermesi gereken hedef uyaranlar ile sürekli değişen özellikteki, yanıt gerektirmeyen yeni uyaranlar arasındaki intervaller rastlantısal bir şekilde 4, 6, 10 ve 14 s olarak değişiyordu. Paradigma içerisinde her bir H-Y intervalinden 24'er adet buluyordu. EEG-OİP yanıtlarına uygulanan artefakt eliminasyonlarının sonrasında, her bir H-Y intervali için yeni uyaranlara karşı yanıtları içeren ortalama artefaksız OİP dilim sayısı $20,52 \pm 2,76$ idi. Kayıtlar sırasında deneklerin hedef uyarani duyduktan sonra bilgisayar faresine basma süreleri (reaksiyon zamanı) $0,49 \pm 0,15$ s olarak bulundu. Deneklerin hedef uyarani kaçırma (miss) ve hedef olmayan uyaranlara basma (false positive) sayıları da sırasıyla $0,05 \pm 0,22$ ve $1,86 \pm 1,49$ idi.

Dört farklı H-Y intervali içeren OİP dilimlerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı. Yeni uyaranlara karşı elde edilen ortalama yanıtlarda; uyaran sonrası 150-320 ms'ler arasındaki en negatif tepe noktası N2b, 250 ile 600. ms'ler arasındaki en pozitif tepe noktası ise P3a potansiyeli olarak tanımlandı. Çalışmamıza katılan deneklerden; 4, 6, 10 ve 14 s'lik H-Y intervalleri sırasında işitsel yenilik paradigmasındaki yeni uyaranlara karşı elde edilen OİP yanıtlarının orta hat frontal elektrot bölgesindeki (Fz) büyük ortalamaları Şekil 1'de görülmektedir. Dört farklı H-Y intervali sırasında yeni uyaranlara karşı oluşan OİP yanıtlarında ölçülen N2b ve P3a dalgalarının genlik değerleri Tablo 1'de, latans değerleri Tablo 2'de verilmiştir.



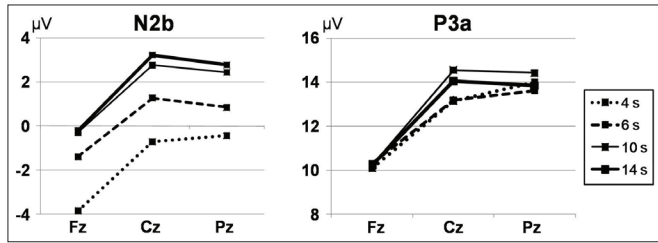
Şek. 1. Çalışmaya katılan 21 denekten işitsel yenilik paradigmasındaki 4, 6, 10 ve 14 s'lik dört farklı hedef-yeni uyaran (H-Y) intervali sırasında yeni uyaranlara karşı elde edilen OİP yanıtlarının (uyaran öncesi 100 ms ve sonrası 700 ms'lik dönemleri içeren) orta hat frontal elektrot bölgesindeki (Fz) büyük ortalamaları. 0.1 ile 30 Hz arasında band geçiren filtre uygulanan ortalama yanıtta işitsel uyarani uygulanma anı ile N2b ve P3a potansiyellerinin tepe noktaları ok ile işaretlenmiştir.

Tablo 1. İşitsel yenilik paradigmasında 4, 6, 10 ve 14 s'lik hedef-yeni uyaran (H-Y) intervallerinde, orta hat elektrot bölgelerinden (Fz, Cz, Pz) elde edilen N2b ve P3a dalgalarına ait genlik değerleri. Değerler, μV cinsinden ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir (* = daha kısa intervallerde elde edilenlerin ortalamasına göre $p < 0,05$).

	H-Y interval	Fz	Cz	Pz
N2b	4 s	-3.87 \pm 4.90	-0.72 \pm 4.84	-0.43 \pm 4.50
	6 s	-1.41 \pm 4.30	1.27 \pm 5.55	0.85 \pm 5.26
	10 s	-0.30 \pm 5.07*	2.77 \pm 6.38*	2.44 \pm 5.04*
	14 s	-0.21 \pm 6.40*	3.24 \pm 6.39*	2.78 \pm 5.05*
P3a	4 s	10.10 \pm 5.03	13.16 \pm 5.04	14.02 \pm 4.42
	6 s	10.30 \pm 4.61	13.20 \pm 5.48	13.63 \pm 5.13
	10 s	10.21 \pm 5.43	14.56 \pm 7.28	14.44 \pm 7.23
	14 s	10.23 \pm 4.92	14.06 \pm 6.30	13.87 \pm 5.65

Çalışmamızda; işitsel yenilik paradigmasındaki hedef-yeni uyaran intervallerindeki değişimlerin, oriyantasyon yanıtını ve yeniliği yansıtan OİP bileşenleri olan yenilik N2 (N2b) ve P3a dalgalarının genlik ve latansları üzerine olan etkileri incelendi:

N2b Dalga Genliği: Elde ettiğimiz bulgular, H-Y intervallerinin N2b dalga genliklerini anlamlı olarak etkilediğini gösterdi (interval: $F(3,60)=4,72$; $p=0,005$). Hedef ile yeni uyaran arasındaki interval kısaltıkça N2b dalgasının negativitesi dolayısıyla genliği artıyordu (Tablo 1, Şek. 1). ANOVA testinin kontrastları; 14 s ve 10 s'lik H-Y intervalleri sırasında elde edilen N2b dalga genliklerinin daha kısa intervallerde elde edilenlerin ortalamasına oranla anlamlı olarak daha büyük olduğuna işaret ediyordu (interval için sırasıyla; $F(1,20)=6,25$; $p=0,021$ ve $F(1,20)=4,65$; $p=0,043$). 6 s'lik H-Y intervalleri sırasında elde edilen N2b dalga genlikleri de 4 s'lik intervallerdekilere oranla daha büyüktü. Bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın bir eğilim gösteriyordu (interval: $F(1,20)=3,39$; $p=0,080$), (Şek. 2).



Şek. 2. Orta hat elektrot bölgelerinden (Fz, Cz, Pz) elde edilen N2b ve P3a dalgalarına ait genlik değerleri. İşitsel yenilik paradigmasındaki hedef ile yeni uyaran arasındaki intervallerin kısaltılması, N2b dalga genliklerinde artışa neden olurken, P3a dalga genlikleri üzerine anlamlı oranda bir etkisi yoktu ($p>0,05$).

N2b dalga genliklerinin önden-arkaya (antero-posterior=AP) ve lateral (Lat) dağılımları anlamlı olarak farklılık gösteriyordu (sırasıyla; AP: $F(2,40)=6,14$; $p=0,011$ ve Lat: $F(2,40)=24,39$; $p=0,001$). Frontal bölgelerden elde edilen N2b dalga genlikleri santral bölgeden elde edilenlere göre daha büyüktü (AP: $F(1,20)=13,57$; $p=0,001$). Santral bölgelerdeki N2b dalga genlikleri, pariyetal bölgedekilere oranla daha büyük olmalarına karşılık bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). N2b dalga genliklerinin elektrot bölgeleri arasında önden-arkaya doğru küçülmesi, bu dalganın klasik topografisiyle uyumluluk gösteriyordu (Folstein ve Van Petten, 2008). Sağ taraftaki elektrot bölgelerinden kaydedilen N2b dalga genlikleri orta hattan kaydedilenlere göre daha büyük bulundu (Lat: $F(1,20)=35,62$; $p=0,001$). N2b dalga genliklerinin önden-arkaya ve lateral dağılımları arasındaki etkileşim de anlamlıydı (AP x Lat: $F(4,80)=9,31$; $p=0,001$).

N2b Dalga Latansı: N2b dalga latanslarının H-Y intervallerindeki değişimlerden anlamlı oranda etkilenmediği gözlemlendi (interval: $F(3,60)=1,63$; $p>0,05$). N2b dalga latanslarının önden-arkaya ve lateral yöndeki dağılımları anlamlı oranda farklı bulundu (sırasıyla; AP: $F(2,40)=7,24$; $p=0,005$ ve Lat: $F(2,40)=3,56$; $p=0,038$). Frontal bölgelerden elde edilen N2b dalga latansları santral bölgelerdekilere oranla daha uzundu (AP: $F(1,20)=9,18$; $p=0,007$), (Tablo 2). Sol tarafta-

ki elektrot bölgelerinden elde edilen N2b dalga latanslarının orta hattan elde edilenlere oranla daha uzun olduğu gözlemlendi (Lat: $F(1,20)=6,40$; $p=0,020$). N2b dalga latanslarının önden-arkaya ve lateral dağılımları arasındaki etkileşim de anlamlı bulundu (AP x Lat: $F(4,80)=3,20$; $p=0,017$).

Tablo 2. İşitsel yenilik paradigmasında 4, 6, 10 ve 14 s'lik hedef-yeni uyaran (H-Y) intervallerinde, orta hat elektrot bölgelerinden (Fz, Cz, Pz) elde edilen N2b ve P3a dalgalarına ait latans değerleri. Değerler, ms cinsinden ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

	H-Y interval	Fz	Cz	Pz
N2b	4 s	202.86±22.35	196.76±23.99	198.86±24.60
	6 s	206.67±32.33	201.33±31.66	205.90±27.70
	10 s	207.62±28.56	204.00±34.99	203.43±32.31
	14 s	217.33±32.33	214.33±33.09	210.67±30.79
P3a	4 s	313.90±19.86	308.76±23.17	316.57±22.17
	6 s	317.14±16.26	303.43±25.24	313.14±22.28
	10 s	318.67±19.77	311.62±22.62	316.57±20.80
	14 s	316.57±26.51	314.10±23.07	316.76±22.68

P3a Dalga Genliği: İşitsel yenilik paradigmasındaki H-Y intervallerinin P3a dalga genlikleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi (interval: $F(3,60)=0,11$; $p>0,05$), (Tablo 1, Şek. 1). P3a dalga genliklerinin önden-arkaya ve lateral yöndeki dağılımları ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (sırasıyla; AP: $F(2,40)=25,01$; $p=0,001$ ve Lat: $F(2,40)=14,72$; $p=0,001$). Santral bölgelerden elde edilen P3a dalga genliklerinin frontal bölgelerden elde edilenlere oranla daha büyük olduğu gözlemlendi (AP: $F(1,20)=37,81$; $p=0,001$). P3a potansiyeli orta hat santral elektrot bölgesinde (Cz) en büyük genlikli olarak elde edildi. Bu bulgu, P3a potansiyelinin klasik topografisiyle uyumluydu (Polich, 2003). Orta hat elektrot bölgelerindeki P3a dalga genlikleri sol ve sağ taraftaki elektrot bölgelerinden elde edilenlere oranla daha büyük bulundu (Lat için sırasıyla; $F(1,20)=26,10$; $p=0,001$ ve $F(1,20)=25,45$; $p=0,001$).

P3a Dalga Latansı: P3a dalga latanslarının H-Y intervallerindeki değişimlerden anlamlı oranda etkilenmediği gözlemlendi (interval: $F(3,60)=0,27$; $p>0,05$), (Tablo 2).

Çalışmamızda, işitsel yenilik paradigmasındaki hedef-yeni uyaranlar arasındaki intervallerin yenilik N2 ve P3a dalgası üzerine olan etkilerinin; interval (INT), antero-posterior (AP) dağılım ve lateral (LAT) dağılım faktörlerini içeren tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analizinin sonuçları; test edilen faktörlere ait serbestlik dereceleri ve analiz sonucunda elde edilen OİP yanıtlarına ait F değerleri ile anlamlı bulunan P değerleri ($p<0,05$) Tablo 3'de özet olarak verilmiştir.

Tablo 3. İşitsel yenilik paradigmasındaki 4, 6, 10 ve 14 s'lik hedef-yeni uyaran (H-Y) intervallerinin N2b ve P3a dalga genlik ve latansları üzerine olan etkilerinin tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analizinin özeti. Test edilen faktörlere ait serbestlik dereceleri ve analiz sonucunda elde edilen OİP yanıtlarına ait F değerleri ile anlamlı bulunan P değerleri ($p<0,05$) görülmektedir.

Faktör (serbestlik derecesi)	N2b				P3a			
	Genlik		Latans		Genlik		Latans	
	F	P	F	P	F	P	F	P
INT (3,60)	4.72	0.005	1.63	-	0.11	-	0.27	-
AP (2,40)	6.14	0.011	7.24	0.005	25.01	0.001	3.29	-
LAT (2,40)	24.39	0.001	3.56	0.038	14.72	0.001	2.76	-
INT x AP (6,120)	0.66	-	0.65	-	0.75	-	0.62	-
INT x LAT (6,120)	2.09	-	2.30	-	0.83	-	0.64	-
AP x LAT (4,80)	9.31	0.001	3.20	0.017	0.81	-	2.45	-
INT x AP x LAT (12,240)	0.31	-	0.74	-	1.22	-	2.02	-

4. Tartışma ve Sonuç

Tüm duysal modaliteler ile elde edilebilen OİP'ler, uyarının MSS'de işlenmesi sırasında ortaya çıkan zamana bağımlı potansiyel değişimlerdir. OİP bileşenleri; polarite, tepe latansı ve/veya sıralanma pozisyonları temel alınarak adlandırılırlar (Celesia ve Brigell, 2005). Farklı polarite ve dağılım gösteren OİP dalga formları, farklı bilişsel işlevler ile ilintili olarak farklı nöron gruplarının oluşturmuş olduğu eşzamanlı veya paralel elektriksel aktiviteleri yansıtır. Bundan dolayı OİP bileşenleri çoğu zaman tek bir nöron grubunun aktivitesi yerine farklı nöron gruplarından kaynaklanan elektriksel aktivitelerin toplamını yansıtır (Lopes da Silva, 1991; Bastiaansen ve ark., 2002). OİP'ler, günümüzdeki diğer beyin görüntüleme yöntemlerine göre daha düşük uzaysal çözünürlüğe sahip olmalarına karşın, yüksek zamansal çözünürlükleri ile beyindeki bilişsel süreçleri milisaniye düzeyinde hassasiyetle ve non-invaziv olarak yansıtma amacıyla beyin araştırmalarında sık kullanılan yöntemler arasında yer alırlar (Duncan ve ark., 2009). OİP'ler; araştırma amaçlı kullanımlarının yanı sıra günümüzde çeşitli hastalıkların tanısı, takibi veya prognozlarının tespiti amacıyla ve intraoperatif monitörizasyonlarda olduğu gibi tedaviyi yönlendirici amaçlar ile kliniklerde giderek daha sık ve daha yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Polich ve Herbst, 2000; Önez ve ark., 2008).

Yenilik paradigması, yeni uyarıların beynin elektriksel aktivitesi üzerine olan etkilerinin araştırılması için en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerden biridir (Linden, 2005; Polich, 2007). Paradigmadaki yeni uyarılara yanıt olarak oluşan N2b-P3a kompleksinin her iki bileşeni de yüksek oranda endojen karakterde olmaları nedeniyle bilişsel süreçlerin iyi bir göstergesidirler (Polich ve Kok, 1995; Campbell ve Colrain, 2002). Yapılan çalışmalar, N2 dalgasının üniter bir beyin potansiyeli olmadığını, farklı bilişsel işlevleri yansıtan ve farklı nöral jeneratörlerden kaynaklanan üç ayrı alt bileşenden oluştuğunu göstermiştir (Carretie ve ark., 2004). Standart ile farklı (deviant) uyarılar arasındaki aykırılığı yansıtan N2a bileşeni; bilinçli bir algılama gerektirmeksizin, ödevden bağımsız olarak oluşur ve işitsel uyumsuzluk negativitesi (mismatch negativity=MMN) yanıtının karşılığıdır. Özellikle düşük sıklıklı uyarılara karşı hassas olan ve oluşumu için bilinçli algılama gerektiren N2b (yenilik N2) bileşeni; hem hedef hem de hedef olmayan uyarılara yanıt olarak elde edilebilir. N2b bileşeni, P3a potansiyeline eşlik eder ve oriyantasyon yanıtı ile ilişkilidir. P3b potansiyeline eşlik eden ve hedef uyarıların bilinçli olarak algılanmasına yanıt olarak oluşan N2c bileşeni, uyarıların tanımlanma ve kategorize edilme süreçlerinin erken evrelerini yansıtmaktadır. Yapılan çalışmalar, yeni uyarılara karşı elde edilen N2b dalgasının frontal, hedef uyarılar ile ilişkili olarak oluşan N2c dalgasının ise pariyetal yayımlı olduğunu göstermektedir (Daffner ve ark., 2000; Patel ve Azzam, 2005; Folstein ve Van Petten, 2008). Suwazono ve ark. (2000) uygulanan deneysel paradigmalardaki yeni uyarıların tahmin edilemeyen ve beklenmedik bir dizilimle sunulmasının N2b dalga genliklerinde artışa yol açtığını bildirmiştir. Ergenoğlu ve ark. (2006) da yenilik paradigmasındaki sürekli değişken özellikteki yeni uyarılara karşı elde edilen N2b-P3a kompleksinin P3a bileşeninin hem uyarının değişkenliğini hem de standart ve hedef uyarılar ile oluşturulan ödev bağlamının kesintiye uğramasını yansıttığını, buna karşın N2b dalgasının ise özellikle yeniliğin saptanmasının bir göstergesi olduğunu

bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda daha kompleks özellikteki yeni uyarıların daha büyük genlikli N2b dalgası oluşturduğu (Wang ve ark., 2003; Zheng ve ark., 2010) ve N2b dalga genliğinin yaşla birlikte azaldığı ortaya konulmuştur (Czigler ve Balazs, 2005).

Çalışmamızda kullandığımız işitsel yenilik paradigmasında hedef ile yeni uyarılar arasındaki intervaller rastlantısal bir şekilde 4, 6, 10 ve 14 s olarak değişiyordu. OİP kayıtlarımızda, N2b potansiyelleri frontal bölgelerde en büyük genlikli olarak bulundu. N2b dalga genliklerinin beklenen klasik topografileri ile de uyumlu bir şekilde elektrot bölgeleri arasında önden-arkaya doğru gidildikçe küçüldüğü gözlemlendi (Folstein ve Van Petten, 2008). Elde ettiğimiz bulgular, H-Y intervallerinin N2b dalga genliklerini anlamlı oranda etkilediğini gösterdi. H-Y intervalleri kısaltıldıkça N2b dalga genlikleri büyüyordu. Bu bulgu; temel olarak yeni uyarılara karşı yanıt olarak oluşan N2b dalgasının, yeni uyarıların yanı sıra hedef uyarılar tarafından da etkilendiğini ve yenilik paradigmasındaki hedef uyarıların zamansal sınıflamasının N2b dalga genlikleri üzerinde belirleyici oranda etkili olduğunu gösterdi. Çalışmamıza katılan tüm deneklerden elde edilen OİP yanıtlarının büyük ortalamalarında N2b dalgalarına ait latans değerleri incelendiğinde; genel olarak, H-Y intervalleri kısaltıldıkça N2b dalga latanslarının da kısaltıldığı gözlemlendi. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumun, N2b dalgasının büyük ölçüde endojen özellikte olması nedeniyle yüksek oranda bireyler arası farklılık göstermesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Beynin yeni uyarılara karşı oluşturduğu yanıtın incelenmesinde en sık kullanılan OİP bileşeni P3a potansiyelidir (Daffner ve ark., 2000). OİP yanıtlarında, P3a potansiyeli sıklıkla kendinden önce gelen N2b potansiyeli ile birlikte bir kompleks olarak gözlenir. Yapılan çalışmalar, N2b-P3a kompleksinin oriyantasyon yanıtını yansıttığını göstermektedir (Soltani ve Knight, 2000; Friedman ve ark., 2001). Ancak komplekste yer alan bu iki bileşenin oluşumunda rol oynayan süreçlerin aynı mı yoksa farklı mı olduğu belirten bir çalışma henüz bulunmamaktadır (Daffner ve ark., 2000). Katayama ve Polich (1999), P3a potansiyelinin genliğinin odaklanmış dikkatin büyüklüğü ile orantılı olduğunu bildirmiştir. Yenilik paradigmasındaki hedef ve standart uyarılar arasındaki ayırt etme zorluğundaki artışın, P3a dalga genliklerinde artışa yol açtığı buna karşılık N2 dalga genlikleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Comerchero ve Polich, 1999; Polich ve Comerchero, 2003). Uygulanan paradigmadaki yeni uyarıların daha kompleks yapıda olması N2b dalgasında olduğu gibi P3a dalgasının da daha büyük genlikli olarak oluşmasına yol açtığı bildirilmiştir (Demiralp ve ark., 2001; Folstein ve Van Petten, 2008). Bizim çalışmamızda hedef uyarıların ayırt edilmesindeki zorluk derecesi veya hedef uyarıların sıklığında değişiklik bulunmuyordu. Bu yönüyle çalışmamızın metodu yukarıdaki çalışmalardan farklıydı. Buna karşılık, Comerchero ve Polich'in (1999) "istemli dikkatin, istem dışı yanıtı modüle ettiği" çıkarımını, bizim sonuçlarımız da desteklemektedir. Çalışmamızda; istemli dikkatin, istem dışı dikkat yönelmelerini yansıtan N2b-P3a kompleksinin erken bileşeni olan N2b potansiyelinin genliği üzerine olan modüle edici etkisinin, beynin o anda içinde bulunduğu uyarılabilirlik düzeyindeki (arousal state) değişimlerin bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. P3a potansiyelinin kaynaklandığı yapıların araştırıldığı çalışma-

ların sonuçları; P3a'nın oluşumunda hipokampus ve anterior singulat bölgelerin de katkısının bulunduğunu ancak P3a'nın oluşumunda rol oynayan temel nöral aktivitenin frontal loba ait olduğuna işaret etmektedir (Knight, 1996; Polich, 2007). Çalışmamızda işitsel yenilik paradigması ile elde edilen OİP yanıtlarında, P3a dalgalarının, bu dalgayı oluşturan nöral yapılar ile de uyumlu olarak fronto-santral elektrot bölgelerinde en büyük genliğe ulaştığı gözlemlendi. Elde ettiğimiz bulgular, çalışmamızda kullandığımız işitsel yenilik paradigmasındaki H-Y intervallerinin P3a dalgasının genlik ve latansları üzerine anlamlı oranda etkisinin olmadığını gösterdi. Bu bulgu, P3a yanıtlarının iki yeni uyaran arasında yer alan hedef uyaranların zamansal lokalizasyonundaki değişikliklerden etkilenmediğini ve P3a dalgasının yeni uyaranlara karşı oluşan spesifik bir yanıt olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz bulgular ışığında, P3a dalgasının yeni uyaranlara karşı seçici olarak oluşan bir OİP yanıtı

olduğu ve hedef uyaranlardan etkilenmediği, buna karşılık yenilik N2 dalgasının işitsel yenilik paradigmasındaki hedef uyaranların zamana bağlı sınıflamasını yansıttığı söylenebilir. Hedef uyarana zamansal olarak daha yakın olma durumu, yeni uyaranlara karşı oluşan yenilik N2 yanıtının ortaya çıkış süresini etkilemezken, meydana gelen yanıtın büyüklüğünü artırmaktadır. Bu etkinin muhtemel nedeni ise beynin o andaki uyarılabilirlik durumundaki değişikliklerdir. Çalışmamız yenilik N2 dalga genliklerinin hedef-yeni uyaran intervalleri tarafından modüle edildiğini göstermektedir. Yenilik N2 yanıtlarının analizleri sırasında hedef-yeni uyaran intervallerinin de göz önüne alınması, OİP bulgularına daha fazla özgüllük kazandırabilecektir.

Teşekkür: Bu çalışma Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından BAP-SBE FA (BM) 2008-9YL kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Barry, R.J., 1996. Preliminary process theory: towards an integrated account of the psychophysiology of cognitive processes. *Acta. Neurobiol. Exp.* 56, 469–484.
- Bastiaansen, M.C.M., Böcker, K.B.E., Brunia, C.H.M., 2002. ERD as an index of anticipatory attention? Effects of stimulus degradation. *Psychophysiology*. 39, 16–28.
- Brandeis, D., Lehmann, D., 1986. Event-related potentials of the brain and cognitive processes: approaches and applications. *Neuropsychologia*. 24, 151–168.
- Campbell, K.B., Colrain, I.M., 2002. Event-related potential measures of the inhibition of information processing: II. The sleep onset period. *Int. J. Psychophysiol.* 46, 197–214.
- Carretie, L.J., Hinojosa, A., Martin-Loeches, M., Mercado, F., Tapia, M., 2004. Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum. Brain Mapp.* 22, 290–299.
- Celesia, G.G., Brigell, M.G., 2005. Auditory evoked potentials. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Eds, Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, 5th Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp.1045–1065.
- Comerchero, M.D., Polich, J., 1999. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin. Neurophysiol.* 110, 24–30.
- Coull, J.T., 1998. Neural correlates of attention and arousal : insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog. Neurobiol.* 5, 343–361.
- Czigler, I., Balazs, L., 2005. Age-related effects of novel visual stimuli in a letter-matching task: Anevent-related potential study. *Biol. Psychol.* 69, 229–242.
- Daffner, K.R., Mesulam, M.M., Calvo, V., Faust, R., Scinto, L.F.M., 2000. Holcomb PJ. An electrophysiological index of stimulus unfamiliarity. *Psychophysiology*. 37, 737–747.
- Demiralp, T., Ademoglu, A., Comerchero, M., Polich, J., 2001. Wavelet analysis of P3a and P3b. *Brain Topogr.* 13, 251–267.
- Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Naatanen, R., Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C., 2009. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin. Neurophysiol.* 120, 1883–1908.
- Ergenoglu, T., Uslu, A., Ergen, M., Reşitoğlu, B., Beydagi, H., Demiralp, T., 2006. Olaya ilişkin potansiyellerin N2 dalgası uyaranların yeniliğini yansıtmaktadır. *Erciyes Tıp Derg.* 28, 49–56.
- Fjell, A.M., Kristine, B., Walhovd, K.B., Fischl, B., Reinvang, I., 2007. Cognitive Function, P3a/P3b Brain Potentials, and Cortical Thickness- in Aging. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1098–1116.
- Folstein, J.R., Van Petten, C., 2008. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*. 45, 152–170.
- Friedman, D., Cycowicz, Y.M., Gaeta, H., 2001. The novelty P3: An event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav R.* 25, 355–373.
- Goodin, D.S., 2005. Event-Related Potentials. In: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Ed, Aminoff MJ, 5th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, pp. 609–626.
- Katayama, J., Polich, J., 1999. Auditory and visual P300 topography from a 3stimulus paradigm. *Clin. Neurophysiol.* 110, 463–468.
- Knight, R.T., 1996. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*. 383, 256–259.
- Linden, D.E.J., 2005. The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*. 11, 563–576.
- Lopes da Silva, F.H., 1991. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroen. Clin. Neuro.* 79, 81–93.
- Muller-Gass, A., Campbell, K., 2002. Event-related measures of the inhibition of information processing: I. Selective attention in the waking state. *Int. J. Psychophysiol.* 46, 177–195.
- Nieuwenhuis, S., De Geus, E.J., Aston-Jones, G., 2010. The anatomical and functional relationship between the P3 and autonomic components of the orienting response. *Psychophysiology* in press. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2010.01057.x.
- Öniz, A., Güdücü, Ç., Aydın, B., Özgören, M., 2008. Dokunsal uyaranlara karşı olay-ilişkili delta ve teta yanıtları. *J. Neurol. Sci. Turk.* 25, 117–127.

- Patel, S.H., Azzam, P.N., 2005. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int. J. Med. Sci.* 2, 147–154.
- Polich, J., Comerchero, M.D., 2003. P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topogr.* 15, 141–152.
- Polich, J., Criado, J.R., 2006. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int. J. Psychophysiol.* 60, 172–185.
- Polich, J., Herbst, K.L., 2000. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 3–19.
- Polich, J., Kok, A., 1995. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol. Psychol.* 41, 103–146.
- Polich, J., 2003. Theoretical overview of P3a and P3b. In: *Detection of Change: Event-related potential and fMRI findings*. Ed, Polich, J. New York: Kluwer Academic Publishers, pp.83–98.
- Polich, J., 2007. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148.
- Potts, G.F., Liotti, M., Tucker, D.M., Posner, M.I., 1996. Frontal and inferior temporal cortical activity in visual target detection: evidence from high spatially sampled event-related potentials. *Brain Topogr.* 9, 3–14.
- Rushby, J.A., Barry, R.J., 2007. Event-related potential correlates of phasic and tonic measures of the orienting reflex. *Biol. Psychol.* 75, 248–259.
- Rushby, J.A., Barry, R.J., 2009. Single-trial event-related potentials to significant stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* 74, 120–131.
- Sokolov, E.N., Spinks, J.A., Naatanen, R., Lyytinen, H., 2002. *The Orienting Response in Information Processing*. London, Lawrence Erlbaum Associates Publishers, pp. 241–321.
- Sokolov, E.N., 1963. *Perception and the Conditioned Reflex*. New York, Pergamon Press, pp. 309-313.
- Soltani, M., Knight, R.T., 2000. Neural origins of the P300. *Crit. Rev. Neurobiol.* 14, 199–224.
- Suwazono, S., Machado, L., Knight, R.T., 2000. Predictive value of novel stimuli modifies visual event-related potentials and behavior. *Clin. Neurophysiol.* 111, 29–39.
- Wang, Y., Tian, S., Wang, H., Cui, L., Zhang, Y., Zhang, X., 2003. Event-related potentials evoked by multi-feature conflict under different attentive conditions. *Exp. Brain Res.* 148, 451–457.
- Zheng, Y., Xu, J., Jin, Y., Sheng, W., Ma, Y., Zhang, X., Shen, H., 2010. The time course of novelty processing in sensation seeking: An ERP study. *Int. J. Psychophysiol.* 76, 57–63.