

*Pôvodná práca***Genetický aspekt vzťahu medzi elektroencefalogramom a alkoholizmom**

J. Dragašek, M. Drímalová

**Genetic aspect of relationship between electroencephalogram
and alcoholism****Súhrn**

Normálny ľudský elektroencefalogram je vhodným materiálom na genetickú analýzu. Individuálne rozdiely vo fungovaní nervového systému môžu sprostredkovať geneticky podmienené rozdiely v správaní. Činnosť CNS možno hodnotiť pomocou neurofyziologických postupov. EEG vykazuje stabilné individuálne črty široko varirujúce medzi jednotlivými subjektami. Táto stabilita u jedincov v čase a jej interindividuálna variabilita kladie otázku príčiny interindividuálnych rozdielov v EEG. Využívanie spektrálnej analýzy EEG signálu poukazuje na výraznú genetickú podmienenosť prejavujúcu sa vo viacerých frekvenčných pásmach. Významne geneticky podmienenou poruchou, ktorú možno monitorovať na základe zmien v EEG je alkoholizmus. Pre analýzu zložitého genetického vplyvu na vulnerabilitu alkoholizmu je vhodné používať endofenotypy, ktoré sú ovplyvnené variabilitou niekoľkých génov a môžu sprostredkovať rôzne aspekty poruchy. K endofenotypovým markerom asociovaným s alkoholizmom zaraďujeme elektrofyziologické endofenotypy a senzitivitu na podávaný alkohol u príbuzných alkoholikov, u ktorých sa ešte neprejavila závislosť na alkohole.

Kľúčové slová: elektroencefalografia, alkoholizmus, genetická analýza, endofenotyp.

Summary

The normal human electroencephalogram (EEG) presents very good conditions for a genetic analysis. Individual differences in the functioning of the nervous system may mediate genetically determined differences in behaviour. Brain functioning and organisation can be assessed by neurophysiological techniques. An EEG tends to be a stable individual characteristic that varies considerably between subjects. This stability in an individual over time and the marked interindividual variability pose questions regarding the causes of interindividual differences in the EEG. Use of spectral analysis of the EEG has led to high heritability being shown for various frequency bands. Strong evidence from twin and adoption studies suggests that alcoholism is in part caused by a genetic predisposition. Some alcoholic endophenotypes include person's response to alcohol and brain electrophysiological changes have genetic underpinnings. These electrophysiological measures therefore represent biological markers that are related to a predisposition for developing alcoholism.

Key words: electroencephalography, alcoholism, genetic analysis, endophenotype.

Genetický základ normálneho elektroencefalogramu

Normálny ľudský elektroencefalogram je vhodným materiálom na genetickú analýzu, lebo je u neho možné pozorovať zreteľnú interindividuálnu variabilitu spolu s významnou stabilitou u konkrétneho jedinca v priebehu dlhého časového obdobia (Propping, 1980; Beijsterveldt, 1996). Genetická analýza EEG má zmysel nielen z teoretického, ale aj z praktického hľadiska. Zatiaľ čo v oblasti biochemickej genetiky (variabilita enzýmov, sérových proteínov) je dedičnosť pomerne jednoduchá a hlavný záujem výskumu smeruje k veľmi podrobnej biochemickej analýze, situácia s EEG je odlišná. Biochemický základ tohto javu je a pravdepodobne aj ostane neznámy (Vogel, 1970). V tomto prípade však formálny genetický výskum má dôležitú úlohu v jednotlivých kazuistických analýzach. Z praktického hľadiska pre bežné využívanie EEG môže byť prekážkou skutočnosť, že niektoré EEG je v jednom prípade normálnym variantom normy, v inom prípade symptómom poškodenia mozgu. Ak je však genetický základ normálnej variability známy, môže potom vyšetrenie príbuzných vysvetliť niektoré diagnostické pochybnosti. Z hľadiska uvedených výhod je prekvapujúce, ako zriedkavo sa analyzuje EEG z genetického hľadiska. Na druhej strane je to však pochopiteľné pre obtiaže, ktoré znova možno rozdeliť z hľadiska teoretického i praktického (Vogel, 1970).

V prvom rade ide o konkrétne zmeny EEG počas detského a adolescentného obdobia, zrelosť v EEG sa dosahuje okolo 19.–20. roku života. Sexuálna diferenciácia je zrejma tiež vo vyšších vekových obdobiach, aj vo vyššom veku vykazuje určité známky involúcie. Rozdielne fyziologické podmienky môžu viesť k tranzitórnym zmenám EEG, v záujme získania hodnoverných výsledkov sa vyžadujú štandardné podmienky pri získavaní EEG (Vogel, 1970).

Z praktického pohľadu je problémom potreba vyšetrenia nielen subjektu, ale aj príbuzných minimálne v trvaní 30–60 minút. Prístrojové vybavenie pre svoju relatívnu veľkosť, finančnú náročnosť a extrémnu citlivosť na nesprávne zaobchádzanie môže byť tiež zdrojom praktických problémov. Vyšetrovanie členov rodiny – vrátane dvojčiat – je časovo náročné v porovnaní napr. s odoberaním krvných vzoriek. Náročný býva aj výber subjektov, hlavne tých so zriedkavými variantmi u dospelaj populácie.

Individuálne rozdiely mozgovej činnosti sú príčinou geneticky podmienených rozdielov v správaní. Genetický vplyv je preukázateľný na širokej škále ľudského správania a je preto prekvapujúce, že je k dispozícii málo informácií o genetickom vplyve na individuálne rozdiely fungovania CNS (Propping, 1980; Beijsterveldt, 1998). Činnosť CNS – mozgovú aktivitu možno hodnotiť neurofyziologickými metódami. EEG je indikátor činnosti mozgu, jeho organizácie a je asociovaný so širokým spektrom behaviorálnych a kognitívnych vlastností ako spracovávanie informácií, kognitívne funkcie v detstve a dospelosti, dyslexia, poruchy učenia, autizmus, psychopatológia a náchylnosť k závislosti od alkoholu (Beijsterveldt, 1994). EEG parametre poskytujú informácie vo

vzťahu k starnutiu zdravých subjektov, poskytujú informácie u demencií a Alzheimerovej chorobe.

Genetická analýza normálneho ľudského EEG má aj nasledujúce výstupy:

- Analýza dvojčiat poskytuje údaje o jednoznačnej genetickej podmienenosti EEG zahŕňajúce maturáciu počas vývoja, podmienenosti zrelého EEG v dospelom veku ako aj „normálne“ involučné zmeny v starobe. Na druhej strane abnormality v dospelom veku ako napr. fokálne symptómy a dysrytmie sú u monozygotných dvojčiat diskordantné (Propping, 1980). Okrem teoretického aspektu majú takéto výsledky praktický význam v sledovaní vplyvu zmien na EEG za fyziologických podmienok a po užití psychofarmák. V súčasnej praxi sa to zriedkavo využíva.
- Vyšetrovanie dvojčiat neprináša len dôkazy o vysokej konkordancii v maturácii, ale aj rozdiely medzi rozdielnymi pármí dvojčiat, potvrdzujúce skutočnosť normálneho EEG ako vysoko a multidimenzionálne interindividuálnej premennej. Tento predpoklad bol potvrdený predovšetkým v beta-spektre EEG. Podobná analýza bola realizovaná aj v alfa-spektre. Vogel (1970) uvádza korelačné koeficienty vo vlastnom výskume medzi rodičmi a deťmi pre alfa-frekvenciu $r=0,70$, pre priemernú alfa-amplitúdu $r=0,70$.
- Presvedčivo boli dokázané formálne kritériá pre jednoduchý spôsob dedičnosti v niektorých typoch EEG vyčlenené z priemerného populačného kontinua. Komplexný a evidentný dôkaz poskytuje v prípade nízko-volťážneho variantu alfa (Vogel, 1970, Propping, 1980).

Mozgová aktivita je z hľadiska štúdia komplexným fenotypom, pretože je veľmi dynamická a mení sa vplyvmi prostredia. Tak ako správanie, je ovplyvnená viacerými genetickými i negenetickými faktormi. Účasť genetických faktorov na ľudskom správaní môže byť sledovaná neinvazívne a to sledovaním dvojčiat, adopčnými a rodinnými štúdiami, v ktorých sa porovnáva podobnosť charakteristik správania medzi členmi rodiny v príslušnom genetickom vzťahu medzi nimi (Beijsterveldt, 1996). Použitím korelačných a biometrických metód možno rozdeliť pozorované odlišnosti vo vlastnostiach správania na genetickú zložku a zložku prostredia. Doteraz sa genetické a environmentálne charakteristiky EEG skúmali len v „intaktných“ rodinách u zdravých jedincov. V moderných štúdiách bývajú najväčšou limitáciou práve variabilné premenné. Faktory, ktoré ovplyvňujú EEG zahŕňajú vek, úroveň bdelosti, prítomnú patológiu a kognitívny stav (Beijsterveldt, 1994). Za závislé EEG faktory sa pokladajú rozloženie elektród, techniky filtrovania, stupeň a typ vylučovania artefaktov. Okrem toho rôznorodé matematické transformácie môžu ovplyvňovať štatistické merania variability a korelácie. Používaním spektrálnej analýzy EEG sa zistil vysoký stupeň dedičnosti v rôznych frekvenčných

pásmach (Beisterveldt, 1994). V predchádzajúcich EEG výskumoch prebiehala kvantifikácia parametrov pomocou vizuálnej kontroly a parametre boli vypočítavané manuálne. Po zdokonalení počítačového spracovania možno využívať sofistikované metódy ako sú dipólová lokalizácia, priestorové modelovanie s digitálnym spracovaním signálu a dôsledným postprocesingom dát (Bejsterveldt, 1998).

Výsledky genetického výskumu sú zaujímavé z viacerých aspektov. Jednoduchý spôsob dedičnosti by mohol poukazovať na nenárodné biochemické rozdiely a zmeny, v prípade dominancie je suspektná prítomnosť štruktúrne aberantného proteínu. Tieto výsledky môžu byť ďalším východiskom pre následný výskum fyziologických základov EEG fenoménov a biochemickej bázy funkcií mozgu. Otázkou je, či geneticky podmienené a dokázané bioelektrické rozdiely rôznych jedincov sú vo vzťahu k iným aspektom mozgových funkcií s nimi v korelácii (Vogel, 1970; Propping 1980).

Predpokladá sa polygénová genetická variabilita normálneho ľudského EEG. Pre niektoré varianty EEG ako nízko-voltážna alfa, ktorá sa vyskytuje asi v 4% populácie, platia Mendelovské vzory autozómovkej dominancie (Propping, 1980; Beisterveldt, 1994). V poslednej dobe sa obnovil záujem o možnosť sledovania kvantitatívnych vlastností EEG a genetických endofenotypových markerov. Pre vlastnosti ovplyvňované neznámym počtom génových lokusov sa ukazuje ako najvýznamnejšia prerekvizita práve vysoká dedičnosť vo vzťahu ku kvantitatívnym vlastnostiam. V takejto súvislosti mozgové funkcie indexované EEG parametrami sa javia ako veľmi sľubné pre tento typ štúdií (Bejsterveldt, 1998).

Genetická podmienenosť alkoholizmu

Alkoholizmus je komplexná multifaktoriálna porucha ovplyvnená tak geneticky ako aj prostredím. Nie je špecifickou poruchou, ale spektrom v ktorom sa spolu vyskytujú príznaky psychiatrické s príznakmi látkovej závislosti (Porjesz, 2005). Objasnenie komplexu genetického vplyvu na rozvoj alkoholizmu je rozhodujúce pre pochopenie mechanizmov vulnerability v zmysle zlepšenia prevencie a pomocou diagnostických metód pre rozvoj efektívnej individuálne volenej farmakoterapie. Napredovanie v chápaní neurobiológie závislosti a s ňou spojených porúch správania vrátane úzkosti a impulzivity pomohli identifikovať mozgové pochody, v ktorých môže genetická variabilita spôsobovať vulnerability. Veľký pokrok sa urobil v identifikovaní kandidátskych génov, ktoré spúšťajú pochody a tiež v rozpoznaní funkčných genetických variantov týchto génov (Enoch, 2001).

Alkoholizmus je familiárne ochorenie, riziko rozvoja poruchy u detí rodičov alkoholikov je päťnásobne vyššie ako v bežnej populácii (Enoch, 2001). Alkoholizmus u biologických rodičov predikuje poruchu aj u detí vychovávaných v inom – adoptívnom prostredí. Dedičnosť alkoholizmu je genetickým komponentom interindividuálnej variability. Veľké populačné štúdie dvojčiat na alkoholizmus poukazujú na vyše 50% (0,5–0,6) interindividuálnu variabilitu genetického pôvodu poruchy (Enoch, 2001; Saccone, 2000; Sorbel 1996).

Dedičnosť alkoholizmu je približne rovnaká u oboch pohlaví – u žien 0,5–0,6, u mužov 0,48–0,58. Alkoholizmus u žien je asociovaný s úzkosťou, afektívnymi poruchami a neuroticizmom, ale až 75% genetickej záťaže je špecifických pre rozvoj alkoholizmu. Rizikové faktory alebo prediktory alkoholizmu podmienené geneticky musia spĺňať nasledujúce kritériá: zvýšená náhodnosť pravdepodobnosti pre rozvoj poruchy, dedične a nie sekundárne podmienený rozvoj poruchy, možnosť pozorovania subjektu v zdravom stave a v chorobe, prítomnosť nezávislých faktorov poruchy v príbuzenstve, prenos faktorov v rámci rodiny geneticky podmienený (Goedde, 1987; Sorbel, 1996).

Hoci rodinné štúdie a štúdie potvrdili „familiárny“ výskyt poruchy, nie je možné jednoznačne povedať, či je náchylnosť na vznik poruchy podmienená skôr geneticky, environmentálne alebo najpravdepodobnejšie kombináciou oboch skupín faktorov. „Alkoholický fenotyp“ môže byť zastúpený zhlukom rôznych metabolických, duševných porúch a porúch správania zoskupených arteficiálne do klinického modelu alkoholizmu. Chronické užívanie alkoholu môže byť v niektorých rodinách ovplyvnené náboženskými, kultúrnymi a klimatickými podmienkami. Preto „familiárny“ výskyt poruchy ešte nemusí nutne znamenať „dedičný“ (Goedde, 1987). Etnické a kulturálne faktory sa považujú za silné determinanty spoločenských modelov „pitia“. Existuje významný rozdiel v rozsahu alkoholizmu a jemu podmienených porúch správania medzi tromi veľkými židovskými komunitami (Ashkenazi, Sephardi a Orientálc). Tento rozdiel bol vysvetlený vplyvom sociokultúrnych faktorov. Oba faktory prostredia a genetiky ovplyvňujú aj rýchlosť odbúravania alkoholu v organizme. Štúdie na dvojčatách potvrdili, že interindividuálna variabilita v rýchlosti metabolizácie alkoholu je geneticky podmienená (Goedde, 1987). Z hľadiska etnických rozdielov majú rýchlejší metabolizmus alkoholu Číňania a Japonci v porovnaní s kaukazskou rasou. Americkí a mexickí indiáni metabolizujú alkohol tiež rýchlejšie v porovnaní s Kaukazmi. Viac než 50% ázijskej populácie má vrodennú deficienciu aldehyddehydrogénázy (ALDH I). Biochemické, imunochemické dáta ako aj informácie získané z molekulárne genetických výskumov poukazujú na štruktúrnú mutáciu génu kódujúceho ALDH I izoenzým vedúcu k strate katalytickej aktivity. Gén izoenzýmu ALDH I je lokalizovaný na chromozóme 12 (Goedde, 1987).

Pre analýzu zložitého genetického vplyvu na vulnerability alkoholizmu je užitočné používať endofenotypy, ktoré sú ovplyvnené variabilitou niekoľkých génov a môžu sprostredkovať rôzne aspekty poruchy (Whitfield, 2004). K endofenotypovým markerom asociovanými s alkoholizmom zaraďujeme elektrofyziologické endofenotypy a senzitivitu na podávaný alkohol u príbuzných alkoholikov, u ktorých sa ešte neprejavila závislosť od alkoholu. Okrem týchto markerov sa v súčasnosti sústreďuje genetický výskum na polymorfizmus génov kódujúcich enzým alkoholdehydrogénázu, na adaptívne zmeny GABA_A a NMDA receptorového systému (Enoch, 2001).

Potvrdil sa výskyt rovnakých zmien v EEG u pacientov s diagnózou závislosti od alkoholu ako aj u osôb, ktoré nie

sú závislé, ale sú považované za rizikovú skupinu, pretože sú biologickými potomkami alkoholikov. Tieto elektrofyziologické zmeny predstavujú biologické markery majúce vzťah k predispozícii rozvoja alkoholizmu (Propping, 1977; Bierut, 2003).

Na základe farmakologických skúseností sa predpokladá, že GABA_B receptorový systém má nezastupiteľnú úlohu v generovaní alfa oscilácií v EEG (Winterer, 2003a). Alfa aktivita, tak ako potvrdili staršie výskumy je významne dedične podmienená (Winterer, 2003b) a je pod kontrolou viacerých génov. Na jej výskyt a charakter vplývajú aj negenetické faktory ako vek, pohlavie a priebeh poruchy. Pretože recipročná inhibícia thalamokortikálnych neurónov ako donátorov alfa rytmu je podľa všetkého GABA-ergická, ako potenciálne kandidátne gény podmieňujúce alfa-aktivitu sa považujú gény kódujúce GABA_A a GABA_B-receptorové systémy (Winterer, 2003a). Postsynaptická aktivácia GABA_B-receptorov indukuje dlhotrvajúce draslíkovo dependente inhibičné postsynaptické potenciály. Tieto spúšťajú nízko-prahové Ca⁺⁺ hroty, o ktorých sa predpokladá, že majú rozhodujúcu úlohu pri indukcii thalamokortikálneho systému produkujúceho EEG aktivitu v pásme alfa-frekvencie. Gén GABA_B-receptor 1 (GABRA1) je lokalizovaný na chromozóme 6p21.3 spolu s HLA triedou I a blízko HLA F génu (Winterer, 2003b). Boli identifikované tri exonické GABRA1 genetické varianty. Zmena nukleotidu na exóne 1a1 spôsobuje substitúciu alanínu valínom, na exóne 7 substitúciu glycínu serínom, a „tichá“ nukleotidová zmena cytozínu za guanín kóduje aminokyselinu fenylalanín a nespôsobuje zmenu na exóne 11 (Winterer, 2003a). Tento polymorfizmus troch DNA sekvencií koreluje so zmenami v EEG v súvislosti so zmenami neurotransmisie pri alkoholovej závislosti (Winterer, 2003b).

V poslednom období sa opisuje vzťah nízkovoltážnej alfa-frekvencie a epizodickej úzkosti nielen pre lokalizačne blízky vzťah génových lokusov na chromozóme 20q13.2-13.3, ale aj pre istú fenotypovú koreláciu týchto porúch (Enoch, 1995). U chronických alkoholikov bez anxiety sa potvrdil 4-krát vyšší výskyt nízkovoltážnej alfy v porovnaní so zdravou populáciou. V prípade komorbidít chronického alkoholizmu a úzkostnej poruchy je tento výskyt až 10 násobne vyšší v porovnaní s bežnou populáciou (Enoch, 1995). Spektrálny výkon bol však u oboch skupín alkoholikov porovnateľný.

Rozhodujúcu účasť na beta oscilácii v EEG má sieť inhibičných interneurónov pracujúcich ako pacemaker s dominantnou účasťou GABA receptorového systému typu A (Porjesz, 2001). Predchádzajúce analýzy potvrdzujú účasť časti chromozómu 4p na kódovaní kvantitatívneho endofenotypu – oscilácie EEG v beta frekvenčnom pásme a riziko rozvoja alkoholizmu (Edenberg, 2004; Ghosh, 2003; Saccone, 2000). Zo štyroch receptorových génov GABA_A má najsilnejšiu asociáciu k alkoholizmu práve oblasť od intrónu 3 po intrón 3' GABRA2 receptorového génu. Práve jeho silná asociácia jednak so závislosťou od alkoholu a beta frekvenčným pásmom v EEG kombinovaná s biologickými dôkazmi dôležitosti tohto génu na oboch fenotypoch predpokladá, že GABRA2 môže ovplyvňovať sklon k alkoholovej závislosti

modulovaním stupňa neurónovej excitácie (Edenberg, 2004; Porjesz, 2005).

Za najrozsiahlejší excitačný neuronálny systém v CNS sa považuje systém glutamátergický. Je dokázané, že jedna skupina glutamátergických receptorov – N-metyl-D-aspartát (NMDA) je zodpovedná za heterogénny efekt etanolu na CNS (Zhang, 2001). Postulovala sa hypotéza o tom, že potenciálny neurobiochemický základ alkoholizmu pochádza z pozorovania ovplyvňovania glutamátergnej transmisie alkoholom blokovaním NMDA-receptorov. Prolongovaná inhibícia NMDA-receptorov vedie k rozvoju supersenzitivity systému a pri náhlom vysadení etanolu výrazne zvyšuje jeho aktivitu. Pribúda dôkazov o neurobiologických a behaviorálnych korelátoch straty inhibície CNS u pacientov s diagnózou alkoholizmu ako aj u ich biologických príbuzných (Zhang, 2001), potvrdzuje sa skutočnosť, že dezinhibícia CNS je zásadným sprostredkovateľom vrodenej podmienenej alkoholovej závislosti (Fein, 2004).

Význam endofenotypov pri diagnostike psychických porúch

Dostupnosť relevantných kvantitatívnych biologických markerov korelujúcich s kvalitatívnymi psychiatrickými fenotypmi môže potenciálne zvyšovať význam prepojavacích metód detegovať kvantitatívne črty ovplyvňujúce psychické poruchy. Väčšina psychických porúch ako schizofrénia alebo alkoholizmus sú diagnostikované na nominálnej úrovni ako dichotomické znaky – znak buď je alebo nie je prítomný. Pri iných poruchách ako napr. bipolárne spektrum, ktoré vyžadujú väčšiu diagnostickú precíznosť sa táto činnosť pohybuje skôr v ordinálnej úrovni. Vo všeobecnosti je psychiatrický diagnostický systém vo svojej podstate skôr systém triediaci ako metrický, neúplne presný, s veľkou variabilitou v pozorovaní, nízkou opakovateľnosťou a otáznou validitou a relevantnosťou (Williams, 1999). Nie sú dostupné vrodenej priebehové biologické znaky, ktoré by priamo kvantifikovali psychické poruchy, existujú pomerne ľahko merateľné korelujúce kvantitatívne znaky, prekursori porúch alebo rizikové faktory. Takéto korelujúce biologické markery alebo endofenotypy možno použiť na identifikáciu poruchy v príbuzenstve alebo priamo u postihnutého jedinca. Pomocou konvenčných diagnostických postupov by v súčasnosti porucha identifikovaná nebola alebo by neboli označení za rizikovú skupinu (Williams, 1999). Dostupnosť kvantitatívnych biologických markerov, ktoré korelujú s kvalitatívnymi príznakmi poruchy naznačujú možnosť využitia do seba zapadajúcich informácií niekoľkých fenotypov pri hľadaní sprostredkujúcich genetických faktorov. Ako príklad potenciálneho využitia korelujúcich biologických markerov možno uviesť elektrofyziologické endofenotypy u pacientov s diagnózou závislosti od alkoholu (Begleiter, 1990).

Literatúra

1. **Begleiter, H., Porjesz, B.:** Neuroelectric processes in individuals at risk for alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 25, 1990, č. 2/3. s. 251-256.
2. **Beisterveldt, C.E.M., Boomsma, D.I.:** Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): a review. *Hum. Genet.*, 94, 1994, s. 319-330.
3. **Beisterveldt, C.E.M., et al.:** Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behavior. Genetics.*, 28, 1998, č. 6, s. 443-453.
4. **Beisterveldt, C.E.M., et al.:** Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography. *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 1996, s. 562-573.
5. **Edenberg, H.J. et al.:** Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA_A receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am. J. Hum. Genet.*, 74, 2004, s. 705-714.
6. **Enoch, M.A., Goldman, D.:** The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2001, Apr, 3(2), s. 144-151.
7. **Fein, G., et al.:** Mismatch negativity: no difference between treatment-naïve alcoholics and controls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 2004, č. 12, s. 1861-1866.
8. **Ghosh, S. et al.:** Linkage mapping of beta2 EEG waves via non-parametric regression. *Am. J. Med. Genet., Part B*, 118B, 2003, s. 66-71.
9. **Goedde, H.W., Dharam, P.A.:** Genetics and alcoholism: problems and perspectives. *genetics and alcoholism*, 1987, s. 3-20.
10. **Porjesz, B., et al.:** The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism. *Clin Neurophysiol.*, 116(5), 2005, s. 993-1018.
11. **Propping, P.:** Genetic aspects of alcohol action on the electroencephalogram (EEG). *Advances in experimental medicine and biology*, 126, 1980, s. 589-602.
12. **Saccone, N.L., et al.:** A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. *Am. J. Med. Genet.*, 96, 2000, s. 632-637.
13. **Sorbel, J. et al.:** Alcohol effects on the heritability of EEG spectral power. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20, 1996, č. 9, s. 1523-1527.
14. **Vogel, F.:** The genetic basis of the normal human electroencephalogram (EEG). *Humangenetik*, 10, 1970, s. 91-114.
15. **Whitfield, J.B., et al.:** The genetics of alcohol intake and of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 2004, č. 8, s. 1153-1160.
16. **Williams, J.T., et al.:** Joint multipoint linkage analysis of multivariate qualitative and quantitative traits. II. Alcoholism and event-related potentials. *Am. J. Hum. Gen.*, 65, 1999, s. 1148-1160.
17. **Winterer, G., et al.:** Association analysis of exogenic variants of the GABA_B receptor gene and alpha electroencephalogram voltage in normal subjects and alcohol-dependent patients. *Behavior Genetics*, 33, 2003b, č. 1, s. 7-15.
18. **Winterer, G., et al.:** Association of EEG coherence and an exogenic GABA_B R1 gene polymorphism. *Am. J. Med. Genet., Part B*, 117B, 2003b, s. 51-56.
19. **Zhang, X.L., et al.:** Mismatch negativity in subjects at high risk for alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 2001, č. 3, s. 330-337.

Do redakcie došlo 14.12.2005.