

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/70458>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

# Dynamica van het brein

**Een van de standaard procedures op een afdeling Klinische Neurofysiologie is het meten van een Elektro-EncefaloGram (EEG). In Nederland worden naar schatting ruim 150-duizend EEG's per jaar gemaakt om eventuele afwijkingen in hersenfuncties te kunnen vaststellen. Bij een gewone EEG-registratie worden 21 elektroden op de schedel aangebracht, waarmee op de schedelhuid elektrische signalen van ongeveer 10-100  $\mu\text{V}$  gemeten kunnen worden, maar voor sommige indicaties is het aantal elektroden groter dan honderd.** Stan Gielen en Michel van Putten

**H**oewel ieder EEG bepaalde unieke eigenschappen bezit, zijn er kenmerken die bij vrijwel alle gezonde mensen voorkomen. Dit betreft onder andere het bekende alfaritme, dat gekenmerkt wordt door oscillaties met een piekfrequentie tussen de 8 en 13 Hz. Het is in wakere toestand bij gesloten ogen goed zichtbaar over de achterste hersengebieden en verdwijnt ten gevolge van desynchronisatie van activiteit van neuronen bij het openen van de ogen (zie figuur 1). Het alfaritme komt vrij symmetrisch over beide hersenhelften voor (hetgeen niet vanzelfsprekend is, omdat vele hersenfuncties, waaronder taal wél in één van de twee hersenhelften gelokaliseerd kunnen worden), met een uitgesproken ruimtelijke gradiënt in de voor-achterwaartse richting, onder andere afhankelijk van de bewustzijnstoestand. Naast het alfaritme komen er ook snellere ritmes voor in de zogenaam-

de 'bètaband' (15-25 Hz) en 'gam-maband' (30-80 Hz). Bij een groot aantal aandoeningen van het centrale zenuwstelsel veranderen deze karakteristieken, waardoor beoordeling van de EEG-ritmes een belangrijke bijdrage levert aan de klinische diagnostiek van aandoeningen van het brein.

De meest voorkomende klinische indicaties voor standaard EEG-registraties zijn epilepsie, ontwikkelingsstoornissen, neurodegeneratieve aandoeningen (zoals Alzheimer-dementie), slaapstoornissen en hersendood. Bij al deze aandoeningen kunnen eigenschappen van het EEG veranderen of zijn ze al veranderd. Zo verschuiven bij een (vergevoerde) Alzheimer-dementie de piekfrequenties in het EEG naar lagere waarden, en neemt zowel de modulatie van het alfaritme door het openen en sluiten van de ogen af, evenals de voor-achterwaartse gradiënt. Bij patiënten met epilepsie kunnen er zogenaamde epileptiforme afwijkingen voorkomen – grote, kortdurende 'ontladingen' (100-500  $\mu\text{V}$ ) die een uiting zijn van pathologische synchronisatie van neuronen in de hersenschors (zoals pieken met een duur van 30-70 ms of piekgolf complexen met een duur van ongeveer 300 ms).

Interessant is dat dergelijke kortdurende transiënten van pathologische synchronisatie over het algemeen níet tot klinische

verschijnselen aanleiding geven (en daarom bekend staan als interictale fenomenen). Bij toename van de duur tot meer dan enkele seconden is dit wel het geval, en zullen er klinische verschijnselen ontstaan. De aard van de klinische verschijnselen (zoals afwezigheden of onwillekeurige motorische bewegingen) is zeer variabel en afhankelijk van het betrokken gebied van de hersenen. Aan de hand van een EEG is het echter niet altijd mogelijk te concluderen dat er geen sprake is van epilepsie. Een voorbeeld van epileptiforme afwijkingen is weergegeven in figuur 2.

Het EEG wordt verder in toenemende mate toegepast bij het bewaken van patiënten op de Intensive Care, de af-

204

Stan Gielen studeerde experimentele natuurkunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen (1971-1976). Na zijn promotie in 1980 was hij werkzaam aan de Universiteit Utrecht en aan Northwestern University te Chicago (USA). Vanaf 1988 is hij hoogleraar Biofysica aan de Radboud Universiteit.

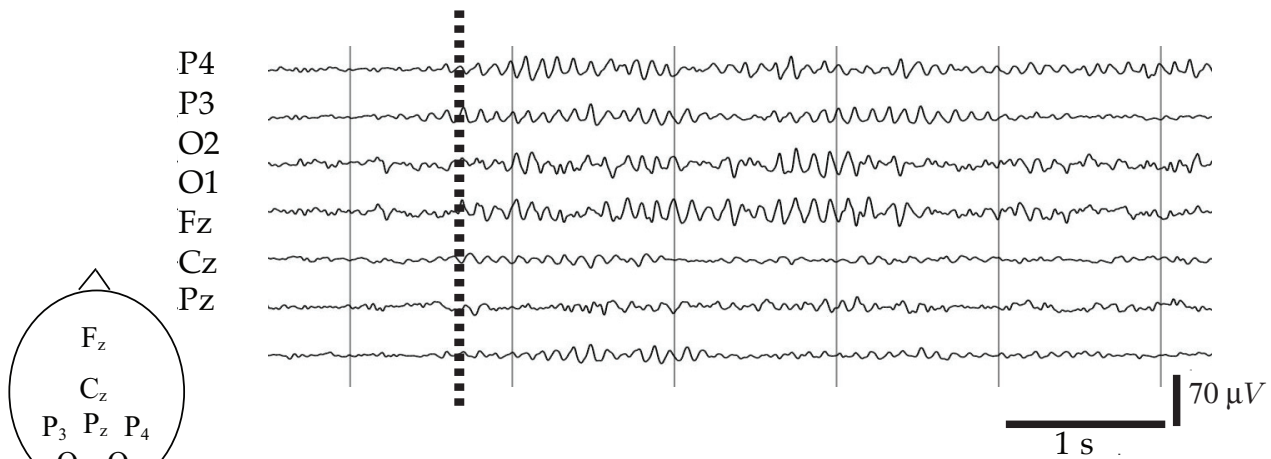


S.Gielen@science.ru.nl

Michel van Putten studeerde Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden (MD 1991) en technische natuurkunde aan de TU Delft (MSc 1989), waar hij in 2000 promoveerde. Hij volgde zijn opleiding tot neuroloog in het Leids Universitair Medisch Centrum en het HAGA ziekenhuis te Den Haag (2000). Sinds 2006 is hij deelopleider Klinische Neurofysiologie en medisch hoofd van de afdeling Klinische Neurofysiologie van het Medisch Spectrum Twente. Daarnaast is hij als UHD verbonden aan het Instituut voor Technische Geneeskunde van de Universiteit Twente.



m.j.a.m.vanputten@utwente.nl



**Figuur 1** Een EEG-fragment van een van de auteurs (MvP). De symbolen links (P4, P3, et cetera) verwijzen naar de locatie van de elektroden op de schedel. Bij de stippelijijn gaan de ogen dicht, waarna een dominant ritme van ongeveer 10 Hz ontstaat, maximaal over de pariëto-occipitale gebieden.

deling waar mensen behandeld worden die een beroerte hebben gehad of tijdens operaties. Dat komt omdat het EEG zeer gevoelig is voor zuurstofgebrek, waardoor ritmes binnen 10-15 seconden veranderen als gevolg van het falen van de synaptische transmissie, de signaaloverdracht tussen neuronen. De hersenen gebruiken in rust ongeveer de helft van het zuurstofaanbod en ongeveer 30% van het cerebraal metabolisme is nodig voor processen die direct gerelateerd zijn aan de synaptische transmissie. De tijdsduur waarna onomkeerbare schade gaat ontstaan is echter langer – zo'n drie minuten. Hiervan wordt dankbaar gebruik gemaakt bij bijvoorbeeld operaties aan de grote halsslagader, waarbij zuurstofgebrek in de hersenen zeer betrouwbaar met het EEG kan worden gedetecteerd. Onder gecontroleerde omstandigheden is het mogelijk passende maatregelen te nemen in situaties waarbij ritmes veranderen door zuurstofgebrek, zoals het plaatsen van een tijdelijke extra verbinding tussen bloedvaten (een zogenaamde shunt). Een voorbeeld van dergelijke EEG-veranderingen is weergegeven in figuur 3.

De verschillende ritmes in een EEG worden normaal gesproken op het oog beoordeeld, en soms wordt gebruik gemaakt van een frequentieanalyse. Hoewel deze voornamelijk fenomenologische aanpak klinisch zeer bruikbaar is, zijn er ook evidente beperkingen. Het proces is arbeidsintensief en de leercurve is vrij lang. Om een EEG redelijk betrouwbaar te kunnen beoordelen stellen de huidige opleidingseisen dat er minstens vijfhonderd EEGs beoordeeld en gesu-

perviseerd dienen te worden. Bovendien is dit proces weinig kwantitatief. Voor langdurige EEG-registraties zijn de beperkingen van visuele analyse nog beperkter. Daarom is het essentieel om de informatie uit een EEG op een andere manier weer te geven [3,4,5,7]. Een voorbeeld hiervan is te zien in figuur 4, die de Brain Symmetry Index (BSI) als functie van de tijd laat zien, een maat voor het verschil tussen de signalen afkomstig van de linker- en van de rechterhersenhalft. Bij unilaterale afwijkingen, zoals bij zuurstofgebrek, neemt de BSI toe.

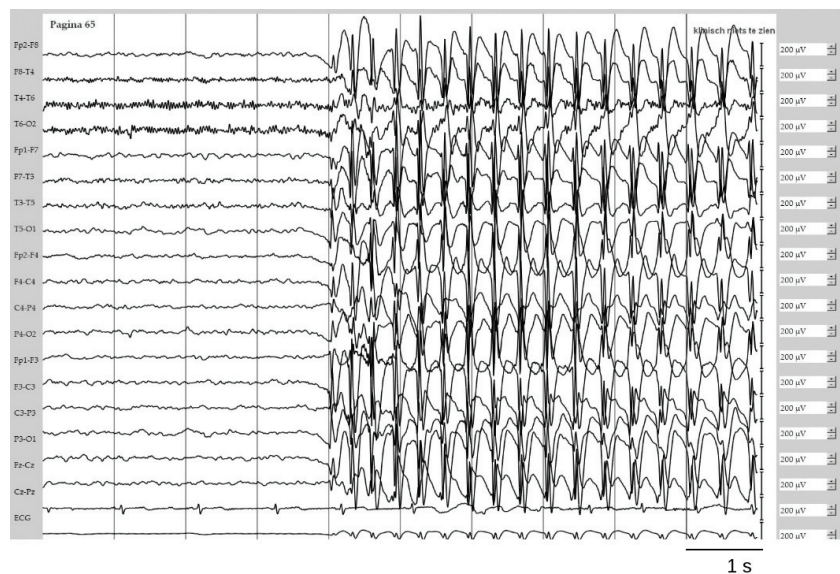
### Fysica van gekoppelde neuronen

Het EEG mag dan al honderd jaar een van de standaardmethoden zijn om het functioneren van de hersenen te onderzoeken, artsen weten nog altijd niet precies hoe het tot stand

komt en hoe afwijkingen in de EEG-ritmes vertaald moeten worden in het disfunctioneren van het brein.

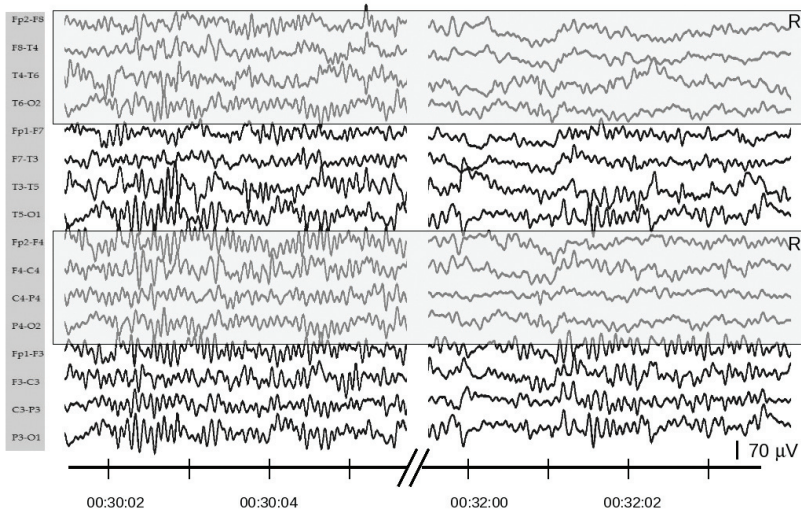
De ritmes die in het EEG zichtbaar zijn, ontstaan door de synchronisatie van activiteit van afzonderlijke neuronen; in het frequentiespectrum zijn deze over het algemeen als verschillende pieken te zien, met meestal een dominante piek bij het alfaritme (8-13 Hz; vergelijk figuur 1). Hoe deze ritmes precies ontstaan en waarom neuronen in verschillende frequentiebanden hun activiteit synchroniseren en wat de onderliggende mechanismen hiervoor zijn, is vaak nog een raadsel [10].

Modelvorming over fysiologische en pathologische synchronisatie van neuronale activiteit is daarom van groot belang. Dit kan ook zinvolle klinische bijdragen leveren aan het inzicht in neuronale processen die

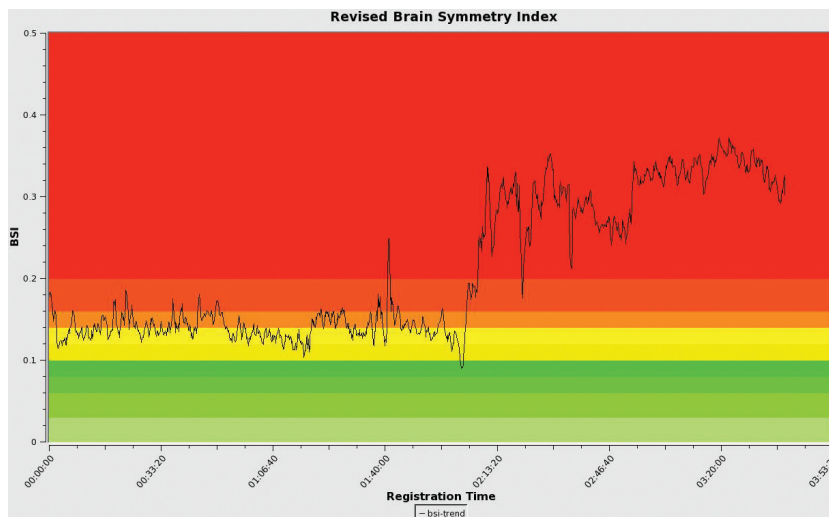


**Figuur 2** EEG van een patiënte tijdens een insult (absence-epilepsie), zoals dit op een routine EEG zichtbaar is. Er is een zeer abrupte overgang in de dynamica rond  $T=4$  s. Het getoonde EEG-fragment duurt 10 s.





**Figuur 3** Twee fragmenten van een EEG. Het linkerfragment (van 00:30:02 tot ongeveer 00:30:06 h) toont 16 EEG-kanalen, waarbij om en om groepen van 4 tijdreeksen tot de rechter- (grijs omkaderd en gelabeld met R) en de linkerhersen helft behoren. Het linkerfragment is geregistreerd vlak voor het afsluiten van de grote hersenslagader aan de rechterkant. Het rechter EEG-fragment is opgenomen ongeveer 2 minuten na het afsluiten van dit bloedvat. Er ontstaat nu een asymmetrie waarbij met name de ritmes van de rechterhersen helft trager worden, als uiting van zuurstofgebrek van corticale neuronen aan deze zijde. Bij deze patiënt is het plaatsen van een tijdelijke extra verbinding (een shunt) tijdens de operatie noodzakelijk geweest om zuurstofschade te voorkomen.



**Figuur 4** Illustratie van een trend van een relevant EEG-kenmerk: links-rechtssymmetrie, gekwantificeerd met de Brain Symmetry Index (BSI). Hiermee is realtime informatie beschikbaar over significante verschillen in de gemiddelde spectra van de linker- en rechterhersen helft. Het voorbeeld toont een trendcurve van een kind met een focale epileptische aanval, die optreedt op het moment dat de curve zich ver in het rode gebied begint te begeven. Een dergelijke voorstelling maakt interpretatie door een niet-EEG-expert, zoals een verpleegkundige, goed mogelijk.

gepaard gaan met afwijkende synchronisatie, waarvan epilepsie de bekendste is. Tijdens een aanval zijn grote groepen neuronen pathologisch gesynchroniseerd, zoals te zien is in figuur 2. Meer inzicht in de (dynamische) route waarlangs dit ontstaat is bijvoorbeeld relevant voor het ontwikkelen van systemen die insulden kunnen voorspellen en neurostimulatoren die deze dynamica kunnen moduleren, en zo insulden kunnen beperken of zelfs voorkomen [6].

Klinisch zou het ook zeer welkom zijn als het effect van anti-epileptica betrouwbaar voorspeld en gemeten zou kunnen worden. Op dit moment wordt, bij gebrek aan betere meettechnieken, deze effectiviteit beoordeeld door het registreren van de daadwerkelijk opgetreden insulden bij patiënten.

Synchronisatie van neuronen kan experimenteel onderzocht worden door met behulp van micro- en nanotechnologie om de functies van neuronale

netwerken in de hersenen experimenteel na te bootsen of juist expliciet in vivo te stimuleren (zie ook het verhaal van Regina Luttge Nanotechnologie in de geneeskunde op pagina 180 [8]). In de laatste tien jaar is er al veel fysisch onderzoek gedaan om inzicht te krijgen in de dynamica van met elkaar verbonden neuronen.

In het volgende zullen we een eenvoudig model presenteren dat de dynamica van gekoppelde neuronen beschrijft en dat ritmes in gedefinieerde frequentiebanden genereert. Laten we aannemen dat de meeste neuronen in een netwerk actief zijn, en dat de membraanpotential min of meer regelmatig op en neer gaat tussen de rustmembraanpotential van  $-70$  mV en de membraanpotential bij de piek van een actiepotential ( $+50$  mV) en weer terug. Daardoor kunnen we een neuron opvatten als een oscillator, die zonder interactie met de omgeving een periode  $T$  heeft. De fase  $\theta$  van deze oscillator verandert als functie van de tijd tussen  $0$  en  $2\pi$ . We stellen dat iedere keer als de fase de waarde van  $2\pi$  bereikt, dit correspondeert met een actiepotential. Voor het gemak stellen we de tijdserie van actiepotentialen van neuron  $j$  voor als  $s(\theta_j(t))$ .

Indien een actiepotential van neuron  $j$  via de synaps op de dendriet van neuron  $i$  aankomt, leidt dit tot een verandering  $\Delta V$  in de membraanpotential van neuron  $i$ . De grootte van  $\Delta V$  hangt af van de fase  $\theta_j$  in de cyclus, waarin de actiepotential van neuron  $j$  binnenkomt.  $\Delta V(\theta_j)$  kan zelfs positief of negatief zijn, hetgeen ertoe leidt dat de volgende actiepotential van neuron  $i$  eerder of later wordt gegenereerd.  $\Delta V(\theta_j)$  geeft dus aanleiding tot een verandering van de fase van het periodiek vurende neuron  $i$ . Deze faseverschuiving representeren we door de functie  $R(\theta_j)$ .  $R(\theta_j)$  kan dus corresponderen met een vertraging ( $R(\theta_j) < 0$ , verlenging van de oscillatieperiode) of een verkorting van de cyclus van neuron  $i$  ( $R(\theta_j) > 0$ ). De vorm van  $R(\theta)$  ziet er ongeveer uit als  $\sin(-\theta)$ .

Met deze kennis wordt het mogelijk om de dynamica van een eenvoudig netwerk met gekoppelde neuronen te analyseren door uit te gaan van de fase  $\theta_i(t)$  voor neuron  $i$  als functie van de input van actiepotentialen van alle andere neuronen  $j$ . De dynamica wordt dan gegeven door

## Het neuron als dipool

Een neuron bestaat uit drie hoofdonderdelen (zie figuur). Vanuit het cellichaam is er een uitgebreide vertakkingsstructuur, dendrieten genoemd naar het greekse woord  $\delta\epsilon\upsilon\delta\rho\sigma$ , dat boom betekent. Alle ingangssignalen van het neuron komen op de dendrieten binnen. Een neuron heeft één uitgangskanaal, het axon. Het uitgangssignaal van het neuron is een actiepotentiaal: een verandering van de membraanpotential van ongeveer  $-60$  mV naar  $+50$  mV en weer terug. Dit alles gebeurt binnen 1 ms.

Alle neuronen zijn omgeven door een half-doorlaatbaar membraan. De samenstelling van het medium binnen en buiten de cel is zeer verschillend. Zo bevat de extracellulaire vloeistof relatief veel natrium- en weinig kaliumionen. Dit is het gevolg van de natriumkaliumpomp, die actief natriumionen vanuit de cel naar buiten pompt en deze uitwisselt met kaliumionen, die vanuit het extracellulaire milieu in de cel worden gebracht. Door deze iongradiënten kunnen er diffusiestromen door de semipermeabele membraan ontstaan, die verantwoordelijk zijn voor de rustmembraanpotential en het genereren van actiepotentialen. De membraanspanning  $V$  over een dergelijk semipermeabel membraan kan beschreven worden door de Goldman-Hodgkin-Katz-vergelijking

$$v = \frac{RT}{F} \ln \left( \frac{P_k[K]_o + P_{Na}[Na]_o + P_{Cl}[Cl]_i}{P_k[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_o} \right)$$

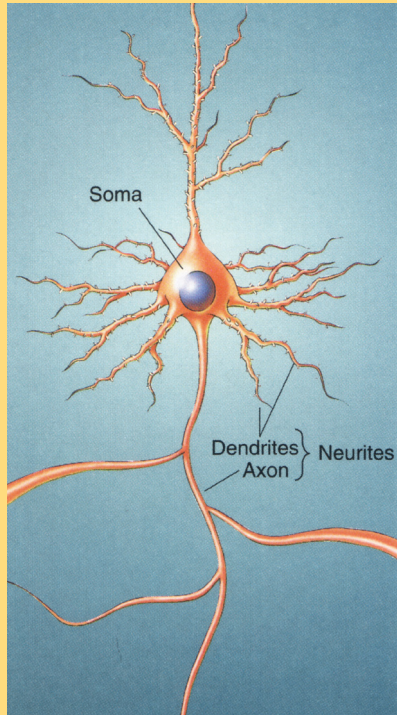
waarbij  $V$  de membraanspanning is als functie van de concentraties binnen ( $[ \cdot ]_i$ ) en buiten ( $[ \cdot ]_o$ ) de cel en als functie van de relatieve permeabiliteiten  $P$  van de verschillende ionen Na, K en Cl.

De semipermeabele eigenschappen van het celmembraan worden gerealiseerd door specifieke eiwitstructuren, die zeer selectief als ionenkanaal functioneren voor  $Na^+$ ,  $K^+$  of  $Cl^-$  ionen. Het is niet triviaal hoe je een kanaal kunt maken waar grote ionen zoals  $K^+$  wel doorheen kunnen en kleine ionen zoals  $Na^+$  niet. Dit probleem is een aantal jaren geleden opgelost door Agre en MacKinnon, die daarvoor in 2003 de Nobelprijs ontvingen. De meeste kanalen zijn het grootste deel van de tijd vrijwel gesloten, op het kaliumkanaal na. De permeabiliteit van de ionenkanalen kan echter snel veranderen door veranderingen in de membraanpotential of door neurotransmitters.

Als een actiepotentiaal de uiteinden van de axonuitlopers bereikt, wordt een neurotransmitter vrijgemaakt, die vervolgens een interactie aangaat met een receptor op het ontvangende neuron. Elke receptor werkt als een ion-selectief kanaal. De door deze receptoren geïnduceerde ionenstromen kunnen op hun beurt, indien voldoende groot, een actiepotentiaal in het

ontvangende neuron opwekken.

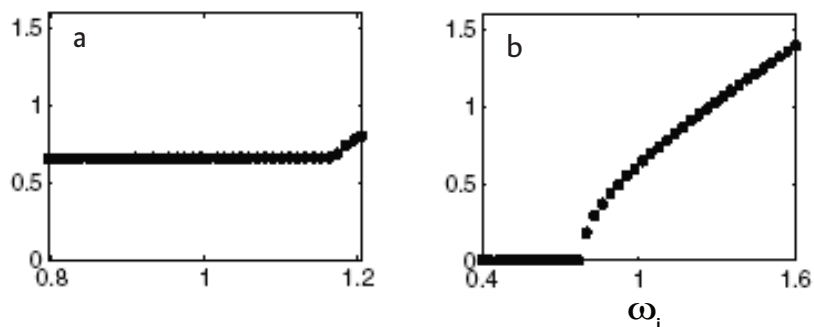
Als de receptor voor  $Na^+$ -ionen wordt geopend, kunnen  $Na^+$ -ionen in de cel diffunderen. Indien het  $K^+$  of  $Cl^-$  betreft, kunnen  $K^+$  of  $Cl^-$ -ionen uit de cel diffunderen. Deze ionenstromen geven aanleiding tot een dipool. De bijdrage van een enkele dipool op de elektrische potential op de schedelhuid is verwaarloosbaar. Slechts indien veel neuronen gelijktijdig actief worden, geeft de populatie van synchroon-actieve neuronen een meetbare bijdrage aan het EEG. Zie voor meer informatie de KuK op pagina 223.



207

$$\frac{d}{dt}\theta_i = \omega_i + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N s(\theta_j) R(\theta_i) \quad (3)$$

Hierbij is  $k \geq 0$  de koppelingssterkte van neuron  $j$  naar neuron  $i$ . In dit eenvoudige voorbeeld veronderstellen we dat alle neuronen met gelijke sterkte met elkaar verbonden zijn. Het effect van een actiepotentiaal van neuron  $j$  op de fase van neuron  $i$  wordt gegeven door de term  $s(\theta_j) R(\theta_i)$ . We nemen voor de eenvoud aan dat de verdeling van frequenties  $\omega_i$  gegeven wordt door een uniforme, symmetrische kansdichtheidsfunctie  $g(\omega_i) = 1/(2\gamma)$  in het interval  $[1-\gamma, 1+\gamma]$ . Door een goede schaling



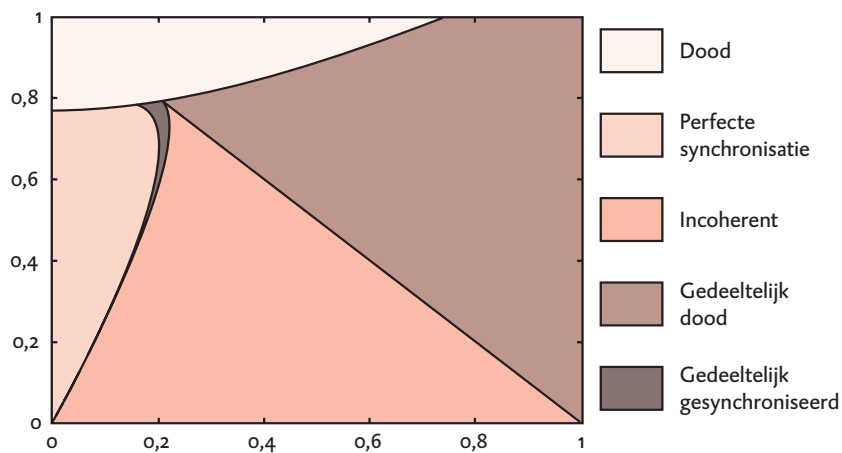
**Figuur 5** Figuur 5a, gedeeltelijke synchronisatie bij  $\gamma = 0,2$ . De verticale as toont de verdeling van oscillatiefrequenties  $\omega_i$  voor het netwerk van gekoppelde neuronen. Voor grotere waarden van  $\gamma$  ( $\gamma = 0,6$ , figuur 5b) stoppen sommige neuronen met oscilleren en andere neuronen oscilleren elk met een eigen frequentie. De koppelingssterkte  $k$  is  $0,65$  in beide gevallen (aangepast van [1]).

van de tijd, kunnen we zonder verlies van geldigheid de kansfunctie  $g(\omega_i)$  symmetrisch ten opzichte van 1 veronderstellen.

Het gedrag van dit systeem wordt bepaald door de verdeling  $g(\omega)$  van oscillatiefrequenties en door de koppelingssterkte  $k$ . Als de verdeling  $g(\omega_i)$  smal is (bijvoorbeeld  $\gamma=0,1$ ), dan synchroniseren alle oscillatoren en gaan ze in dezelfde fase met dezelfde frequentie oscilleren. Als het bereik van oscillatiefrequenties toeneemt is de koppelingssterkte niet meer voldoende om alle oscillatoren met dezelfde frequentie te laten oscilleren. Voor  $\gamma=0,2$  zien we dat een deel van de neuronen synchroon oscilleert, maar dat een ander deel van de neuronen met een andere frequentie oscilleert (figuur 5a). Voor een nog groter bereik stoppen sommige neuronen geheel met oscilleren en oscilleren anderen met een eigen frequentie volledig ongecorreleerd met de overige neuronen (zie figuur 5b).

Figuur 6 toont het fasediagram overzicht voor dit model voor verschillende waarden  $\gamma$  van de verdeling van oscillatiefrequenties en voor verschillende waarden van de koppelingssterkte  $k$ . Voor sterke koppelingen en een kleine spreiding van oscillatiefrequenties (kleine  $\gamma$ ), ontstaat perfecte synchronisatie. Als de spreiding van oscillatiefrequenties groot is, is er altijd een groep van neuronen, die ongecorreleerd met een eigen frequentie gaat oscilleren. Als de koppelingssterkte en/of de spreiding van oscillatiefrequenties groot wordt, stoppen de neuronen nagenoeg met vuren. De verklaring is dat het negatieve deel van de faseresponsfunctie  $R(\theta) = \sin(-\theta)$  ervoor zorgt, dat de fase van niet-actieve neuronen wordt teruggezet, waardoor veel neuronen nauwelijks nog hun cyclus kunnen voltooien.

Bij deze analyse hebben we nog geen aandacht besteed aan de tijdsvertragingen, die betrokken zijn bij de koppelingen tussen neuronen. Neuronale signalen planten zich voort met een snelheid van ongeveer 50 m/s langs uitlopers (axonen) met een myelinlaagje. Dit is van belang om signalen vanuit de hersenen snel naar de spieren te laten lopen. In de hersenen zijn veel axonen echter niet gemyeliniseerd, waardoor de voortplantingsnelheid afneemt naar ongeveer 1 m/s



**Figuur 6** Fasediagram volgens het Kuramoto-model als functie van de breedte  $\gamma$  van de verdeling van oscillatiefrequenties van neuronale oscillatoren en van de koppelingssterkte  $k$  tussen de neuronen. Deze resultaten zijn verkregen voor  $P(\theta) = 1 + \cos(\theta)$  (aangepast van [1]).

of nog lager. Deze relatief lage voortplantingssnelheden leiden tot looptijden van ongeveer 5 tot 25 ms tussen twee neuronen.

Deze tijdsvertragingen, en ook de vertragingen in de synaptische transmissie, gaan een belangrijke rol spelen in de oscillatiefrequentie van gekoppelde neuronen en kunnen voor een deel verklaren waarom sommige netwerken oscilleren in het gammagebied (30–80 Hz) en andere groepen van neuronen in het bètagebied (15–30 Hz) [2,11]. Ook input zal de verschillende oscillaties moduleren, waarbij er meer of minder specifieke (gamma-) oscillaties kunnen ontstaan afhankelijk van de aard van de stimulus of stimuli [12,13].

De getoonde resultaten laten zien, dat al voor een heel eenvoudig model, het gedrag van een netwerk van neuronen heel complex kan worden. Soms leidt koppeling tot synchronisatie en in andere gevallen tot incoherent gedrag of zelfs afwezigheid van activiteit. Dit maakt het lastig en uitdagend om de dynamica van hersenen te begrijpen. Dit betreft niet alleen het beter begrijpen van de fysiologische interacties van neuronen. Ook zal het ons inzicht vergroten in het ontstaansmechanisme van ‘dynamische ziekten’, zoals epilepsie. Recent verscheen een zeer lezenswaardig boek [9], geschreven door fysici, biomedisch ingenieurs, wiskundigen en neurologen/epileptologen, dat goed illustreert dat kennis uit al deze domeinen op dit uitdagende interdisciplinaire gebied zowel fundamenteel als klinisch zinvolle bijdragen kan leveren.

## Referenties

- 1 JT Ariaratnam and SH Strogatz. *Phase diagram for the Winfree model of coupled nonlinear oscillators. Phys Rev Lett*, 86, 4278-4281 (2001)
- 2 N Kopell, GB, Ermentrout, MA Whittington MA, RD Traub. *Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. Proc. Natl. Acad. Sci USA* 97, 1867-1872, 2000.
- 3 MJAM van Putten, J.M. Peters, S.M. Mulder, J.A.M. de Haas, C.M.A. Bruijninx, and D.L.J. Tavy. *A brain symmetry index (BSI) for online EEG monitoring in carotid endarterectomy. Clin Neurophysiol.*, 115(5):1189-1194, 2004a.
- 4 MJAM van Putten and DLJ Tavy. *Continuous quantitative EEG monitoring in hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. Stroke*, 35 :2489-2492, 2004b.
- 5 MJAM van Putten. *The revised brain symmetry index. Clin Neurophysiol*, 118 :2362-2367, 2007a.
- 6 MJAM van Putten, MHPM van Putten. *Discovery of recurrent multiple brain states in non-convulsive status epilepticus. Clin Neurophysiol*, 2007b (118): 2798--2804
- 7 MJAM Van Putten. *The colorful Brain: Visualisation of EEG Background Patterns, J Clin Neurophysiology*, 25(2): 63-68, 2008.
- 8 R Luttge (2008). *Nanotechnologie in de geneeskunde, NTvN*, 74-6, 2008.
- 9 John Milton and Peter Jung (eds). *Epilepsy as a dynamic disease*. Springer, 2003.
- 10 G. Buzsáki. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, 2006.
- 11 D. Marinazzo, HJ Kappen HJ, SC Gielen. *Input-driven oscillations in networks with excitatory and inhibitory neurons with dynamic synapses. Neural Comput.* 2007 Jul;19(7):1739-65
- 12 M Zeitler, P Fries, SC Gielen, *Biased competition through variations in amplitude of gamma-oscillations. J Comput Neurosci.* 2008 (in press)
- 13 E. Rodriguez and G.N. Lachaux and J. Martinerie and B. Renault and F.J. Varela, *Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity, Nature*, 397: 430-433, 1999.