

# Een hersentumor: lokale beschadiging of ziek netwerk?

LINDA DOUW

***De Hongaarse schrijver Frigyes Karinthy stelde in zijn korte verhaal Ketenen uit 1929 dat alle mensen in de wereld met elkaar verbonden zijn via maximaal vijf andere personen. Hoewel Karinthy geen bewijs had voor deze aanname, bleek hij het wél bij het juiste eind te hebben. De bekende psycholoog Stanley Milgram bevestigde namelijk in de jaren 60 met een ingenieus brievenexperiment het vermoeden van Karinthy. Milgram stuurde 160 brieven naar willekeurig gekozen personen in de Verenigde Staten, waarin slechts één opdracht stond: zorg ervoor dat deze brief terecht komt bij persoon X in Boston door hem door te sturen naar iemand die je bij voornaam kent en die misschien persoon X kent (Milgram, 1967). Het lijkt onwaarschijnlijk dat de brieven X zouden bereiken, maar bijna een derde van de brieven vond zijn weg naar Boston! Nog interessanter: de brieven kwamen gemiddeld na slechts vijf ‘tussenstations’ aan. Zo werden niet alleen de six degrees of separation voor het eerst wetenschappelijk aangetoond, maar werd ook voor het eerst een brug geslagen tussen de voorheen vrij wiskundige tak van de netwerkstudie en de sociale psychologie. Het is mede hierdoor dat de toepassing van netwerktheorie op een heleboel verschillende typen netwerken in zwang is geraakt.***

Wat voegt deze netwerktheorie nu toe aan het hersenonderzoek? Al eeuwenlang proberen we te begrijpen hoe ons brein in elkaar zit, maar de geboekte resultaten zijn vooralsnog onbevredigend. Er wordt vaak geprobeerd om specifieke functies toe te schrijven

aan bepaalde hersengebieden, maar het lokaliseren van functies is eigenlijk alleen goed mogelijk voor vrij basale functies, zoals beweging. Het is moeilijk om taal te plaatsen in een specifiek hersengebied, en het is nog steeds onmogelijk om eigenschappen als perfectionisme of extraversie te lokaliseren. Blijven we nu proberen om iedere functie te reduceren tot een bepaald stukje hersenen, of wordt het tijd om een nieuw gezichtspunt te

proberen? Het wordt steeds duidelijker dat de netwerktheorie niet alleen vanuit wiskundig of sociaal psychologisch oogpunt interessant is, ook de hersenen vormen een netwerk. Sterker nog, de hersenen zijn waarschijnlijk het meest geavanceerde netwerk dat er bestaat.

In ons hersenweb zijn twee zeer belangrijke eigenschappen van optimaal functionerende netwerken verenigd. Ten eerste geldt het principe van de **six degrees of separation** ook in de hersenen: ieder hersengebiedje is via een klein aantal stappen verbonden met alle andere hersengebieden. Ten tweede vindt er clustering plaats: in sociale netwerken zijn bijvoorbeeld vrienden van een bepaald persoon vaak ook met elkaar bevriend, wat ervoor zorgt dat klikjes ontstaan. In de hersenen zorgt lokale clustering ervoor dat wat meer specifieke functies uitgevoerd kunnen worden door een bepaald cluster. Dus, de hersenen zorgen voor lokale specialisatie door clustering, terwijl ook de globale integratie gewaarborgd blijft. Dit type netwerk wordt een **small-world**-netwerk genoemd. Het is gebleken dat naast de hersenen vele systemen zo'n **small-world**-netwerk zijn, bijvoorbeeld het Internet, het wegennet van Nederland en onze genetische structuur (Watts & Strogatz, 1998).

Ironisch genoeg is Karinthy – naast zijn pioniersvisie op sociale netwerken – ook nog op een andere manier relevant voor dit artikel: hij werd op

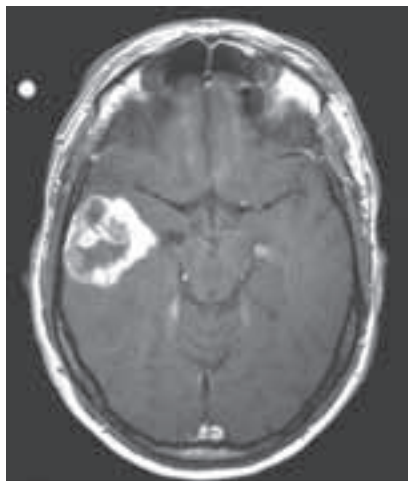
---

Mw. dr. L. Douw, neuropsychologe, postdoc onderzoeker, Afdeling neurologie VUmc, L.douw@vumc.nl.

46-jarige leeftijd gediagnosticeerd met een hersentumor. De tumor werd verwijderd, waarna Karinthy een boek schreef over zijn ervaringen met de ziekte en de behandeling ervan. Hij was vooral bekend vanwege zijn absurdistische humor, en schreef: 'Ik ging van humorist naar tumorist...'. Karinthy overleed op 51-jarige leeftijd aan de gevolgen van zijn hersentumor, zoals bijna alle hersentumorpatiënten.

### Hersentumoren

Primaire hersentumoren (dat wil zeggen geen metastases of uitzaaiingen in de hersenen) maken ongeveer twee procent uit van de totale incidentie van alle soorten kanker, wat betekent dat er ongeveer 2000 nieuwe gevallen zijn in Nederland. De meest voorkomende soort primaire hersentumor is een glioom, dat uitgaat van de gliale ofwel steunende cellen in de hersenen (zie figuur 1). Glioompatiënten overlijden eigenlijk allemaal aan hun ziekte; de prognose van hersentumorpatiënten is dan ook substantieel slechter dan die van patiënten met de meeste andere vormen van kanker. De mediane overleving na diagnose varieert wel: bij een laaggradig glioom (dit is



**Figuur 1** MRI van een glioblastoma multiforme in de linker temporaalkwab

meestal graad II) hebben de meeste patiënten nog ongeveer acht jaar te leven. De volgende groep patiënten, met een graad III hooggradig glioom, heeft al een kortere levensduur, met een overleving van gemiddeld drie jaar. Echter, patiënten met de meest agressieve vorm (een graad IV glioblastoma multiforme) overlijden meestal al na 14 maanden, ondanks uitgebreide behandeling met operatie, chemotherapie en radiotherapie. In de tijd die hun nog rest, hebben glioompatiënten vaak te maken met belastende symptomen. Bij de patiënten met laaggradig glioom is epilepsie het meest voorkomende ziekteverschijnsel, naast het feit dat de tumor vaak ontdekt wordt door een epileptische aanval. Ook bij de patiënten met hooggradig glioom komt epilepsie voor, maar in een kleiner percentage ongeveer 50%). Het is nog onduidelijk waardoor deze epilepsie precies veroorzaakt wordt. Het lijkt erop alsof de tumor bepaalde veranderingen in de omliggende hersencellen veroorzaakt, waardoor er eerder afwijkende activiteit in dit peritumorale gebied optreedt. Het blijft echter onduidelijk waarom deze neiging bij sommige patiënten wel leidt tot epilepsie en bij anderen niet. Bovendien kan de verspreiding van een epileptische aanval zelfs binnen één patiënt per keer verschillen.

Ook hebben glioompatiënten dikwijls last van cognitieve achteruitgang. Je zou misschien verwachten dat een hersentumor, die zich toch op één circumschripte locatie bevindt, heel specifieke problemen zou veroorzaken. Dit idee gaat op voor basale functies: een tumor in de linker precentrale gyrus kan bijvoorbeeld de motoriek van het rechterbeen verstoren. Bij de hogere cognitieve functies ligt het echter wat ingewikkelder. Glioompatiënten lijken juist achteruit te gaan in

hun algemene neuropsychologische prestaties, waardoor het heel moeilijk is om op basis van hun cognitieve problemen te voorspellen waar de tumor zich bevindt. Ze hebben bijvoorbeeld moeite zich te concentreren en hebben minder overzicht in complexe situaties (Klein et al., 2001; Taphoorn & Klein, 2004).

Deze twee symptomen van glioompatiënten kunnen vooralsnog niet worden verklaard met behulp van traditionele lokaliserende theorieën. De vragen die dan ook met een netwerkperspectief worden bekeken in dit artikel zijn:

- Waarom veroorzaakt een zeer focale hersenlaesie zo'n algemene achteruitgang in het cognitief functioneren?
- Waarom hebben hersentumorpatiënten vaak last van epilepsie?
- En hoe komt het dat de patiënten met laaggradige gliomen veel vaker last hebben van epileptische aanvallen dan de patiënten met sneller groeiende gliomen?

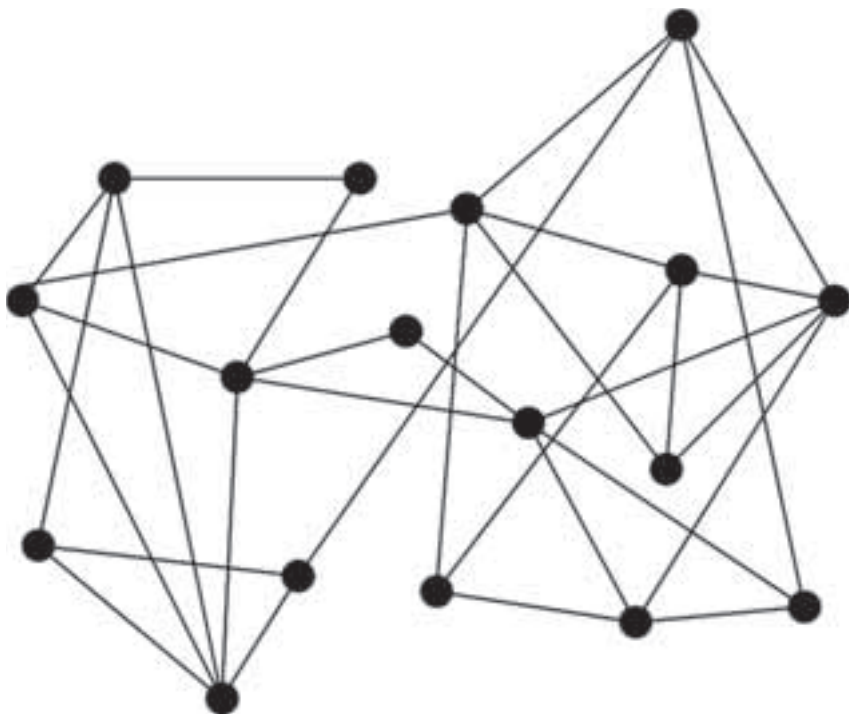
### De basis van het hersenweb

Om de netwerktheorie te kunnen toepassen op de hersenen moeten we eerst wat meer weten over hoe netwerken in elkaar zitten. In *Neuropraxis* 1, 2011: 3-15 is door Martijn van den Heuvel al uitgebreid beschreven hoe hersennetwerken in elkaar steken in zijn mooie artikel 'Het verbonden brein'. Hier volgt nog een korte opfriscursus.

Ieder netwerk begint met punten en lijnen. Van sociale netwerken weten we dat twee mensen verbonden zijn doordat ze vrienden zijn, maar de verbondenheid of connectiviteit in de hersenen is niet zo eenduidig vast te stellen als in een sociaal netwerk. Voor de anatomische connectiviteit wordt bijvoorbeeld *diffusion tensor imaging magnetic resonance imaging* (DTI-MRI) gebruikt, waarmee de witte stofbanen

in de hersenen kunnen worden afgebeeld. Van belang is echter niet alleen de anatomische connectiviteit in de hersenen. Het is minstens zo belangrijk om te weten of er daadwerkelijk communicatie plaatsvindt tussen de verschillende hersengebieden. Dit kunnen we vaststellen door middel van functionele MRI (fMRI), elektroencefalografie (EEG) of magnetoencefalografie (MEG). Bij deze metingen wordt in plaats van de anatomie juist de activiteit van de hersenen gemeten, waardoor een inschatting van de functionele connectiviteit en dus daadwerkelijke communicatie kan worden gemaakt. Deze functionele connectiviteit is niets meer dan de correlatie tussen ieder paar sensoren.

Na het berekenen van de mate van connectiviteit tussen alle **voxels** of sensoren kan er een netwerk gevormd worden. Iedere sensor of **voxel** is een punt in het netwerk, terwijl de mate van connectiviteit bepaalt of er een verbinding is tussen ieder paar punten, en hoe sterk deze is. Op dit moment kunnen we een visuele representatie van het netwerk maken, zoals in figuur 2. In deze figuur is een **small-world**-netwerk afgebeeld, waarin de hoge verbondenheid tussen burens van ieder punt, dus clustering, evident is. De clusteringcoëfficiënt meet de mate van clustering van het netwerk en kan worden uitgerekend door het aantal daadwerkelijke verbindingen tussen burens van een punt te delen door het totale aantal mogelijke verbindingen. In figuur 2 zijn verder een aantal langeafstandsverbindingen te zien, waardoor het vrij gemakkelijk is om het netwerk snel te doorkruisen. Het concept van de **six degrees of separation** wordt in de netwerktheorie gemeten met de padlengte; deze wordt uitgerekend door het kortste aantal stappen tussen iedere willekeurig paar punten te bepalen en te mid-



**Figuur 2** Een *small-world*-netwerk, waarbij lokale clustering gecombineerd wordt met een korte gemiddelde padlengte.

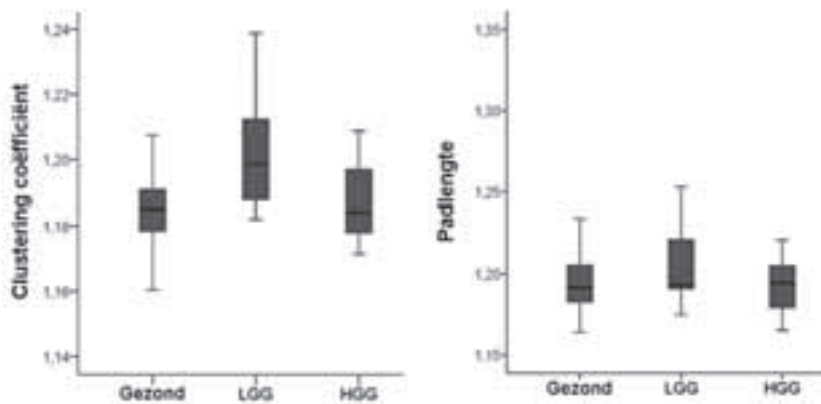
delen over het gehele netwerk. Een lange padlengte geeft dus aan dat het kortste pad tussen twee punten relatief veel stappen bevat. Zo'n netwerk is hoogstwaarschijnlijk minder efficiënt wat betreft de informatieverwerking.

#### Lokale beschadiging en de rest van de hersenen

De invloed van verschillende typen hersenbeschadigingen op het hersenweb zijn de afgelopen jaren met behulp van de netwerktheorie onderzocht. Zo blijkt dat bijvoorbeeld een herseninfarct de anatomische en functionele connectiviteit (gemeten met DTI-MRI en fMRI resp.) in het gebied van de bloeding of ischemie sterk verstoord raken en afnemen (Wang et al., 2010; Crofts et al., 2011). Deze gebieden lijken in de maanden tot jaren na een herseninfarct steeds minder een **small-world**-netwerk te worden. De padlengte neemt lokaal toe, terwijl de clusteringcoëfficiënt juist afneemt. Interessanter is nog dat

ook de functionele connectiviteit in de rest van de hersenen verandert. Op plekken die verder weg liggen van het infarct neemt de functionele en anatomische connectiviteit echter juist toe in plaats van te verminderen (Crofts et al., 2011). Of deze toename een compensatiemechanisme of juist een pathologische reactie op het infarct weerspiegelt, is nog onduidelijk.

Hoe zit dat bij hersentumoren? Met behulp van MEG is gebleken dat de functionele connectiviteit in het gebied van de beschadiging, dat wil zeggen de tumor, sterk afneemt (Guggisberg et al., 2008). Dit terwijl in het hele hersennetwerk, net zoals na een herseninfarct, de functionele connectiviteit juist toeneemt wanneer alle hersengolven worden bekeken (Barolomei et al., 2006b; Bosma et al., 2008). Bij EEG en MEG kunnen echter ook verschillende groepen hersengolven worden onderscheiden op basis van hun frequentie. Iemand die rustig zit met zijn ogen dicht, heeft vooral



**Figuur 3** Clustering coëfficiënt en padlengte in de  $\theta$ -band bij gezonde proefpersonen, laaggradig glioompatiënten (LGG) en hooggradig glioompatiënten (HGG).

veel golven in de frequentieband die als eerste werd ontdekt: de alfaband, die loopt tussen de 8 en 13 Hertz (Hz, d.w.z. aantal golven per seconde). Verschillende frequentiebanden zijn ook geassocieerd met verschillende toestanden. Zo worden de hersengolven wanneer we gaan slapen steeds trager, tot ongeveer 1 Hz. Tijdens zeer actief nadenken wordt het hersenritme juist sneller, tot wel 80 Hz. Bij hersentumorpatiënten is er vooral sterk toegenomen connectiviteit in de frequentie tussen 4 en 8 Hz, namelijk de  $\theta$ -band. Deze frequentieband is voornamelijk gerelateerd aan cognitieve functies als werkgeheugen en aandacht.

De netwerktopologie van hersentumorpatiënten is ook anders dan die van gezonde mensen. In een populatie patiënten met allerlei verschillende hersentumoren (ongeveer een derde laaggradig, tweederde hooggradig) is aangetoond dat zowel hun clustering als padlengte in alle frequentiebanden afneemt vergeleken met het gezonde **small-world**-netwerk (Bartolomei et al., 2006a). In een homogene groep van laaggradig glioompatiënten zijn echter andere resultaten gevonden. Deze patiënten vertonen als groep namelijk juist een toename in clustering coëfficiënt in de  $\theta$ -band, terwijl deze – in

overeenstemming met Bartolomei en collega's – afneemt in de  $\beta$ -band (13-30 Hz; Bosma et al., 2009). Bij laaggradig glioompatiënten verschuift het hersennetwerk in de  $\theta$ -band dus juist de tegenovergestelde kant op.

Naast het feit dat door deze twee onderzoeken duidelijk is geworden dat het hersenweb van hersentumorpatiënten anders is dan dat van gezonde mensen, lijkt het erop dat het type hersentumor van invloed is op de richting van deze veranderingen. In een zeer recente studie zijn de verschillen in hersennetwerk in de  $\theta$ -band tussen hooggradig- en laaggradig glioompatiënten en gezonde proefpersonen onderzocht (Van Dellen et al., 2011). Het blijkt dat de clusteringcoëfficiënt van laaggradig glioompatiënten sterk afwijkt van de gezonde proefpersonen, maar ook van de hooggradig glioompatiënten (zie figuur 3). Er zijn geen significante verschillen in de gemiddelde padlengte tussen de drie groepen.

Een mogelijke verklaring voor dit verschil tussen laaggradigen en hooggradigen is, dat een laaggradig glioom langzamer groeit en meer infiltreert in het normale hersenweefsel dan een hooggradig glioom, dat heel snel groeit en eerder de algehele druk in de hersenen verhoogt. Ook is er bij

het laaggradig glioom meer tijd voor het hersennetwerk om te veranderen: tegen de tijd dat de tumor ontdekt wordt, zit die er vaak al jarenlang.

### Acute netwerkveranderingen

De hierboven beschreven netwerkveranderingen bij hersentumorpatiënten zijn onderzocht in de maanden of jaren na het ontdekken van de tumor. Je kunt je echter afvragen of netwerkveranderingen ook echt zo lang op zich laten wachten. Het onderzoeken van juist acute veranderingen in de hersenen is lastig omdat niemand die plotseling een herseninfarct krijgt op dat moment in een MRI- of MEG-apparaat ligt.

Om toch een idee te krijgen van deze snelle aanpassingen in het hersennetwerk hebben wij een studie gedaan bij een bijzondere groep patiënten. Mensen met epilepsie die heel moeilijk te behandelen is met medicatie ondergaan namelijk soms een operatie om hen van hun aanvallen af te helpen. Bij deze operatie wordt dat deel van de hersenen (meestal in de temporaalkwab), dat de epilepsie veroorzaakt, verwijderd. Om dit veilig te kunnen doen, wordt eerst getest of de patiënt in kwestie wel normaal kan blijven functioneren zonder dat stukje hersenen. Dit wordt gedaan door de verwijdering na te bootsen met behulp van verdoving. Alleen de hemisfeer waar het zieke gebied zit wordt gedurende een aantal minuten verdoofd. Dat geeft een neuropsycholoog de kans om het functioneren van het geheugen en de taal in de gezonde hersenhelft te testen. Deze procedure wordt de Wada-test genoemd, naar de ontdekker ervan (Wada, 1949).

Tijdens de Wada-test wordt ook het EEG opgenomen, wat ons de kans geeft netwerkanalyses uit te voeren in deze patiënten, die een acute 'beschadiging' van hun halve brein

ondervinden. De 30 seconden direct voor en direct na de verdoving zijn geanalyseerd. De resultaten tonen aan dat de functionele connectiviteit in zowel de verdoofde als in de contralaterale hemisfeer verandert. In de ingespoten hemisfeer treedt automatisch verhoging van de connectiviteit op. In de deltaband (1-4 Hz) en thètaband neemt de functionele connectiviteit in de contralaterale hemisfeer toe, terwijl deze juist afneemt in de bètaband (Douw et al., 2009). Wat betreft het gehele hersennetwerk: direct na inspuiting wordt de clustering lager en de padlengte korter (Douw et al., 2010a). Het is dus duidelijk dat ook binnen een minuut na beschadiging al functionele veranderingen in het hersenweb optreden.

### **Epilepsie en cognitie**

We weten nu dat hersentumorpatiënten niet alleen veranderde connectiviteit hebben op de locatie van de tumor, maar ook dat ze wijdverspreide transformaties in hun gehele hersennetwerk vertonen. Zoals hiervoor beschreven, gaan hersentumoren vaak gepaard met zeer vervelende symptomen, zoals epileptische aanvallen. Volgens sommigen is epilepsie bij uitstek een ‘netwerkziekte’, omdat een aanval eigenlijk een plotselinge hypersynchronisatie (d.w.z. verhoging van de connectiviteit) inhoudt. Inderdaad is aangetoond dat er tijdens een aanval substantiële veranderingen in het hersennetwerk optreden.

Belangrijker voor dit artikel is echter of de afwijkende netwerktopologie die hersentumorpatiënten op zichzelf al hebben, is gerelateerd aan de epilepsie. Dit blijkt het geval. In een groep hersentumorpatiënten die allemaal leden aan epileptische aanvallen, bleek verhoogde functionele connectiviteit (gemeten met MEG) in de thètaband significant gecorreleerd

te zijn met een groter aantal aanvallen (Douw et al., 2010b). Ook een verhoogde padlengte was geassocieerd met meer epilepsie. Deze correlatie van connectiviteit en netwerken in vooral de thètaband met kenmerken van de epilepsie is ook in andere studies gebleken. Eerder zagen we al dat er vooral in de netwerktopologie in de thètaband verschillen zijn tussen laaggradig- en hooggradiggluompatiënten. Men zou kunnen speculeren dat deze verschillen in netwerktopologie zich bij de laaggradiggluompatiënten uiten in een verhoogd risico op epileptische aanvallen.

De relatie tussen netwerktopologie en cognitief functioneren bij gezonde proefpersonen is inmiddels behoorlijk overtuigend aangetoond, maar gaat dit verband nog steeds op bij hersentumorpatiënten? Bij laaggradiggluompatiënten is de eerder al beschreven verhoogde functionele connectiviteit in de thètaband inderdaad gecorreleerd met verslechterde cognitie (Bosma et al., 2008). Ook was bij deze patiënten hun verhoogde clustering daadwerkelijk geassocieerd met algemene cognitieve problemen (Bosma et al., 2009).

Zowel de epileptische aanvallen als de globaal verslechterde cognitie bij hersentumorpatiënten lijkt dus te maken te hebben met veranderingen in hun hersenweb. Toekomstig onderzoek zal echter moeten uitwijzen hoe deze driehoeksrelatie precies in elkaar steekt.

### **Hoop voor de toekomst**

Het toepassen van de netwerktheorie bij hersentumorpatiënten heeft behoorlijk wat inzicht in de meest voorkomende symptomen verschaft, maar is er ook nog een praktisch belang van de netwerktheorie bij deze patiënten? Recente studies wijzen erop dat de netwerktheorie in de

toekomst inderdaad de neurochirurgische behandeling van hersentumoren zal vergemakkelijken. Op dit moment wordt bij een operatie geprobeerd de gehele tumor te verwijderen. Dit is echter nog niet zo eenvoudig, aangezien zowel op preoperatieve scans als met het blote oog het verschil tussen gezond en tumorweefsel maar moeilijk te zien is. Er is dus een risico dat een belangrijk stukje hersenen wordt verwijderd, waardoor de patiënt na afloop functieverlies kan ervaren. Door functionele connectiviteit te meten, kunnen deze problemen mogelijk vermeden worden. Gebieden die verlaagde connectiviteit vertonen, kunnen namelijk zonder postoperatieve uitval weggehaald worden (Guggisberg et al., 2008).

Ook belangrijk bij het opereren van hersentumorpatiënten is dat ze na de operatie hopelijk geen epileptische aanvallen meer hebben. Het is echter ook nog steeds moeilijk om te bepalen waar de epilepsie precies vandaan komt. Dit kan namelijk nog behoorlijk ver van de tumor zelf zijn. Het gebeurt dus nog behoorlijk vaak dat het focus (d.w.z. de oorsprong) van de epilepsie niet wordt weggehaald, waardoor patiënten epileptische aanvallen blijven houden. Door met behulp van de netwerktheorie vast te stellen welke punten in het hersennetwerk het belangrijkste zijn voor het ontstaan en verspreiden van de aanvallen, kan de uitkomst van de operatie verbeterd worden (Ortega et al., 2008a; 2008b).

Deze ontwikkelingen stimuleren verder onderzoek naar hersennetwerken bij hersentumorpatiënten. Zo kan iedere patiënt hopelijk een op maat gemaakte operatie ondergaan waarbij enerzijds alle belangrijke functies gespaard worden, maar anderzijds de kans op epileptische aanvallen geminimaliseerd wordt.

## Literatuur

- Bartolomei, F., Bosma, I., Klein, M., Baayen, J.C., Reijneveld, J.C., Postma, T.J., Heimans, J.J., Dijk, B.W. van, Munck, J.C. de, Jongh, A. de, Cover, K.S. & Stam, C.J. (2006a). Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clinical Neurophysiology*, 117,9, 2039-2049.
- Bartolomei, F., Bosma, I., Klein, M., Baayen, J.C., Reijneveld, J.C., Postma, T.J., Heimans, J.J., Dijk, B.W. van, Munck, J.C. de, Jongh, A. de, Cover, K.S. & Stam, C.J. (2006b). How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Annals of Neurology*, 59,1, 128-38.
- Bosma, I., Douw, L., Bartolomei, F., Heimans, J.J., Dijk, B.W. van, Postma, T.J., Stam, C.J., Reijneveld, J.C. & Klein, M. (2008). Synchronized brain activity and neurocognitive function in patients with low-grade glioma: a magnetoencephalography study. *Neuro-Oncology*, 10,5, 734-744.
- Bosma, I., Reijneveld, J.C., Klein, M., Douw, L., Dijk, B.W. van, Heimans, J.J. & Stam, C.J. (2009). Disturbed functional brain networks and neurocognitive function in low-grade glioma patients: a graph theoretical analysis of resting-state MEG. *Nonlinear Biomedical Physics*, 3,1, 9.
- Crofts, J.J., Higham, D.J., Bosnell, R., Jbabdi, S., Matthews, P.M., Behrens, T.E. & Johansen-Berg, H. (2011). Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *Neuroimage*, 54,1, 161-169.
- Douw, L., Baayen, J.C., Klein, M., Velis, D., Alpherts, W.C., Bot, J., Heimans, J.J., Reijneveld, J. & Stam, C.J. (2009). Functional connectivity in the brain before and during intra-arterial amobarbital injection (Wada test). *Neuroimage*, 46,3, 584-588.
- Douw, L., Dellen, E. van, Baayen, J.C., Klein, M., Velis, D.N., Alpherts, W.C., Heimans, J.J., Reijneveld, J.C. & Stam, C.J. (2010a). The lesioned brain: still a small-world? *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 174.
- Douw, L., Dellen, E. van, Groot, M. de, Heimans, J.J., Klein, M., Stam, C.J. & Reijneveld, J.C. (2010b). Epilepsy is related to theta band brain connectivity and network topology in brain tumor patients. *BioMed Central Neuroscience*, 11,1, 103.
- Guggisberg, A.G., Honma, S.M., Findlay, A.M., Dalal, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S. & Nagarajan, S.S. (2008). Mapping functional connectivity in patients with brain lesions. *Annals of Neurology*, 63, 193-203.
- Klein, M., Taphoorn, M.J., Heimans, J.J., Ploeg, H.M. van der, Vandertop, W.P., Smit, E.F., Leenstra, S., Tulleken, C.A., Boogerd, W., Belderbos, J.S., Cleijne, W. & Aaronson, N.K. (2001). Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 19,20, 4037-4047.
- Milgram, S. (1967). The small world problem. *Psychology today*, 2, 60-67.
- Ortega, G.J., Menendez de la Prida, L., Sola, R.G. & Pastor, J. (2008a). Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: intraoperative electrocorticographic analysis. *Epilepsia*, 49,2, 269-280.
- Ortega, G.J., Sola, R.G. & Pastor, J. (2008b). Complex network analysis of human ECoG data. *Neuroscience Letters*, 447,2-3, 129-133.
- Taphoorn, M.J. & Klein, M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *The Lancet Neurology*, 3,3, 159-168.
- Dellen, E. van, Douw, L., Hillebrand, A.J., Heimans, J.J., Ris-Hilgersom, I., Schoonheim, M.M., Baayen, J.C., Witt Hamer, P.C. de, Stam, C.J. & Reijneveld, J.C. (2011). MEG functional connectivity and complex networks relate to clinical characteristics of lesional epilepsy patients. Aangeboden.
- Wada, J. (1949). A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report on the intra-carotid injection of sodium amytal in man (in Japanese). *Igaku to seibutsugaki*, 14, 221-222.
- Wang, L., Yu, C., Chen, H., Qin, W., He, Y., Fan, F., Zhang, Y., Wang, M., Li, K., Zang, Y., Woodward, T.S. & Zhu, C. (2010). Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*, 133, (Pt 4), 1224-1238.
- Watts, D.J. & Strogatz, S.H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393,6684, 440-442.