



Centro de Neurociencias de Cuba

Tesina del Diplomado

Introducción a las Neurociencias

Título: Patrones de conectividad funcional derivados de la Electroencefalografía intraoperatoria y el EEG de superficie en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente.

Autor: Dra. Sheila Berrillo Batista.

Especialista en Fisiología Normal y Patológica
(Perfil Neurofisiología Clínica).

Tutor: Dra. C. Lilia Morales Chacón

Especialista de 2do grado en Neurofisiología Clínica,
Profesora e Investigadora Titular.

LA HABANA, 2018

RESUMEN

INTRODUCCION: La epilepsia es uno de los trastornos crónicos más comunes. Evaluar el valor predictivo de los patrones de conectividad funcional derivados de la Electroencefalografía y del EEG ictal e interictal de superficie en la estimación de las redes neurales epileptogénicas y la evolución clínica postquirúrgica en pacientes con epilepsia focal de los lóbulos frontal y temporal farmacorresistente son los objetivos fundamentales de nuestro trabajo.

METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, para el cual se escogió una muestra de 10 pacientes 4 de ellos con diagnóstico de epilepsia focal farmacorresistente del lóbulo temporal y 6 del lóbulo frontal todos mayores de 18 años y sometidos a cirugía de la epilepsia. Al total de la muestra se les realizó un Video-Electroencefalograma (VEEG) ictal e interictal y Electroencefalografía (ECoG). Se analizó la conectividad funcional calculada a partir de la matriz de sincronización espacial entre los electrodos, así como las propiedades de la red derivada de la misma a partir de los datos obtenidos de la ECoG durante la cirugía. Para la cuantificación topológica de la teoría de grafos se evaluaron los parámetros coeficiente de clusterización, longitud del camino medio, eficiencia local, eficiencia global, conectividad global.

RESULTADOS: Nuestros resultados mostraron que hubo un incremento de la sincronización para la frecuencia alfa, tanto en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal como frontal, test de permutaciones $p < 0.05$. El coeficiente de clusterización beta fue mayor en los pacientes que presentaban epilepsia frontal en comparación con los que tenían epilepsia temporal ($p = 0.04$, Mann Whitney U t-test). **CONCLUSIONES:** Los patrones de conectividad derivados de la ECoG intraoperatoria revelan un aumento de la sincronización para las bandas de frecuencias alfa, beta y theta en los pacientes con Epilepsia de los lóbulos temporal, predominando el giro temporal medio y frontal, predominando el giro frontal inferior Las propiedades topológicas de la red muestran un mayor coeficiente de clusterización para la frecuencia beta en los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos crónicos más comunes, y está definida por cualquiera de las situaciones siguientes: 1- aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación de 24h; 2- aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes; 3- diagnóstico de un síndrome epiléptico⁽¹⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 50 millones de personas en el mundo, que representan aproximadamente el 2% padecen de epilepsia, de las cuales 5 millones viven en la Región de las Américas⁽²⁻⁴⁾. En nuestro país tiene una prevalencia estimada del 2 al 6%⁽⁵⁾. Se reporta una proporción estimada de epilepsia activa (continúan con crisis o necesitan tratamiento) de 4-10/1000. La epidemiología de las epilepsias resulta similar al cáncer de mama en la mujer y al de pulmón en el hombre^(5, 6).

Una crisis epiléptica es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas producidos por una descarga anormal, excesiva y sincrónica de la actividad neuronal cerebral⁽¹⁾. Las crisis focales se originan en redes neuronales limitadas a un hemisferio, esta zona es conocida como zona de comienzo ictal (ZCI), desde donde la actividad eléctrica patológica se propaga a otras áreas de la corteza, y es conocida como zona sintomatogénica (ZS), sus manifestaciones clínicas van a depender del lugar de inicio y propagación de las crisis, por otra parte, las crisis generalizadas se originan en algún punto, y rápidamente se propagan a redes neuronales distribuidas en ambos hemisferios cerebrales⁽⁷⁾.

La relación entre la ZCI, ZS y la zona epileptogénica (ZE), cuya definición implica la desaparición de las crisis, no está bien establecida. Actualmente, la resección de la ZE (habitualmente conocida como foco epiléptico) es el procedimiento más eficaz para disminuir o eliminar el número de crisis en la epilepsia farmacorresistente⁽⁸⁾.

La epilepsia focal de causa estructural resistente al tratamiento farmacológico constituye uno de los retos de la medicina a nivel mundial. La cirugía para estos pacientes representa una opción de tratamiento. Las crisis generalmente

remiten con las drogas anti-epilépticas por años, para luego regresar en la adolescencia o adultez presentándose de manera frecuente por mes o semana y es frecuente que muestren resistencia al tratamiento farmacológico. Todo asociado a trastornos cognitivos y de memoria ⁽⁹⁻¹²⁾.

Se estima que aproximadamente un 50% requerirá cirugía, un 30% se controlarán aceptablemente con medicamentos, pudiendo presentar crisis parciales simples, complejas o tónico-clónicas generalizadas, pero que no interfieren significativamente en las distintas esferas de la vida diaria, un 20% presentará crisis ocasionales parciales o complejas ^(9, 13). Si la intervención quirúrgica es temprana la posibilidad de curación es mayor.

Estimar la ZE y la ZCI constituye uno de los retos para el éxito de la cirugía y de esta manera lograr la libertad de crisis de los pacientes, es por este motivo que muchos de los esfuerzos realizados hoy en día están encaminados a lograr identificarlos con mayor exactitud⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Con relación a esto muchos autores han realizado sus investigaciones utilizando el método de conectividad funcional derivados tanto de las imágenes como del electroencefalograma (EEG), magnetoencefalografía (MEG) y la electrocorticografía (ECoG), pero los resultados son muy variables entre los diferentes estudios⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Algunos autores reportan un aumento de la coherencia local en regiones particulares usando la ECoG en estado interictal^(21, 22). Otros por su parte han encontrado un aumento de la clusterización de la actividad sincronizada en áreas específicas de la corteza temporal en la mayoría de los pacientes estudiados y la resección de esta área se correlacionó con el control de las crisis epilépticas⁽²³⁾.

Ponten y cols. plantean que las redes neuronales cambian durante la actividad de las crisis, el coeficiente de clusterización y la longitud del camino medio fueron más prominentes en las bandas de frecuencia alfa, theta y delta, antes y durante las crisis⁽²⁴⁾. Recientemente se ha registrado utilizando la MEG la actividad ictal detectando un aumento de la sincronización local⁽²⁵⁾.

Son pocos los estudios de conectividad funcional derivados de la electrocorticografía que hasta la fecha se han realizado, en parte por ser un

método invasivo para el paciente. Teniendo en cuenta que a pesar de determinar la ZE en los estudios preoperatorios, en una minoría significativa de pacientes no se obtiene el éxito deseado tras la resección quirúrgica, resultado que va a favor del concepto de patología de la red epiléptica. Si bien es cierto que hay otras posibles explicaciones de este fracaso terapéutico (resección insuficiente o defectuosa, diagnóstico incorrecto, complicaciones postoperatorias, existencia de diferentes umbrales epileptógenos, etc.) los esfuerzos actuales van encaminados a la estimación de las redes neurales epileptogénicas. Es por este motivo que este estudio en particular pretende incrementar los conocimientos sobre los patrones de conectividad funcional derivados de la ECoG y el EEG de superficie en pacientes con epilepsia farmacorresistente sometidos a tratamiento quirúrgico y su relación con la evolución clínica postquirúrgica.

Problema: Existen diferentes causas de falla postquirúrgica en la epilepsia del lóbulo frontal y temporal, así como diferencias en las redes epileptogénicas y los sustratos neuropatológicos. La conectividad funcional derivada del EEG y la ECoG podría contribuir en la estimación de las redes neurales epileptogénicas e impactar en la evolución clínica postquirúrgica.

Hipótesis: Los patrones de conectividad funcional derivados de la Electroencefalografía intraoperatoria y del EEG ictal e interictal de superficie permiten estimar las redes neurales epileptogénicas y predecir la evolución clínica postquirúrgica en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente de los lóbulos frontal y temporal.

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar el valor predictivo de los patrones de conectividad funcional derivados de la Electroencefalografía y del EEG ictal e interictal de superficie en la estimación de las redes neurales epileptogénicas y la evolución clínica postquirúrgica en pacientes con epilepsia focal de los lóbulos frontal y temporal farmacorresistente.

Objetivos específicos

1. Identificar los patrones de conectividad funcional derivado del EEG ictal e interictal y las probabilidades topológicas de la red en pacientes con epilepsia focal farmacorresistentes de los lóbulos frontal y temporal sometidos a cirugía.
2. Identificar los patrones de conectividad funcional derivado de la Electroencefalografía intraoperatoria y las probabilidades topológicas de la red en pacientes con epilepsia focal farmacorresistentes de los lóbulos frontal y temporal sometidos a cirugía.
3. Evaluar el valor predictivo de los patrones de conectividad funcional en la evolución clínica posquirúrgica en pacientes con epilepsia focal farmacorresistentes de los lóbulos frontal y temporal.

APORTE TEÓRICO Y PRÁCTICO

Este estudio nos permitirá aumentar nuestros conocimientos acerca de los mecanismos fisiopatológicos de las epilepsias del lóbulo temporal y frontal, especialmente en pacientes que no resuelven con tratamiento farmacológico y son sometidos a cirugía. Nos permitirá además conocer la relación que existe entre los patrones de conectividad funcional y la evolución clínica post quirúrgica como predictor de libertad de crisis, a través del análisis del EEG de superficie realizado antes de la cirugía y la Electrocorticografía trans-operatoria. En particular la conectividad funcional es una metodología muy novedosa que puede ofrecernos una perspectiva más realista acerca del funcionamiento cerebral.

NOVEDAD Y ACTUALIDAD

En nuestro país no existen reportes de la relación que existe entre los patrones de conectividad funcional derivados de la electrocorticografía y la electroencefalografía en pacientes con epilepsia focal farmacorresistente de los lóbulos frontales y temporales sometidos a cirugía ni la relación que existe con la posterior evolución clínica, teniendo en cuenta que la conectividad funcional es una técnica novedosa que podría proporcionarnos datos de interés que nos ayudaría a identificar la zona epileptogénica y el sitio de inicio ictal con mayor exactitud. Tampoco se ha estudiado si existe alguna relación con la posterior evolución clínica de estos pacientes. Este estudio nos permitirá corroborar el alto valor diagnóstico de estas técnicas en la práctica clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo.

Período y lugar de la investigación

La investigación se desarrolló en el período comprendido entre los años 2017-2018 en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, CIREN, en La Habana.

Universo de estudio y muestra.

El universo estuvo conformado por pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico remitidos al CIREN desde las consultas especializadas de todo el país una vez definida su intratabilidad a los medicamentos. Los pacientes recibieron un programa de evaluación prequirúrgica protocolizado en el CIREN para la estimación de la zona epileptogénica, que comprende historia clínica, anamnesis, examen físico general y neurológico completo, monitoreo prolongado video-EEG (Sistema de monitoreo Stellate Harmonie, Canadá), evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica, RMN con estudios anatómicos y volumétricos, SPECT cerebral interictal e ictal (en los casos que fue posible) y espectroscopía por RMN. Se realizarán además estudios de inmunidad humoral y celular en periferia y dosificación de drogas antiepilépticas. En todos los casos de pacientes que sean sometidos a cirugía se les realizara el estudio histopatológico del tejido resecado.

Del total de los pacientes se seleccionó una muestra de 10 pacientes con Epilepsia del lóbulo Temporal Mesial y Frontal Refractaria a Tratamiento Farmacológico. La muestra fue dividida en dos grupos, un primer grupo constituido por 4 pacientes con diagnóstico de Epilepsia Focal de causa estructural farmacorresistentes del lóbulo temporal y un segundo grupo de 6 pacientes con diagnóstico de Epilepsia Focal de causa estructural farmacorresistentes del lóbulo frontal.

Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

- Edad mayor de 13 años.
- Pacientes que cumplieran con los criterios de fármaco-resistencia
- Pacientes con Epilepsia del lóbulo temporal y frontal evaluados según protocolos de la institución y que resultaran candidatos a cirugía resectiva según criterio consensuado.
- Pacientes que dieran su consentimiento informado para participar en la investigación.
- Pacientes que fueran sometidos a cirugía.
- Pacientes a los que durante la electrocorticografía se les colocó una malla de 20 contactos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no presentan una epilepsia fármacorresistente, según criterio del colectivo de autores.
- Enfermedades sistémicas y progresivas del SNC.
- Trastornos sicóticos agudos y transitorios (no relacionados con las crisis epilépticas).
- Negación de los pacientes al tratamiento quirúrgico.
- Registros de electroencefalograma con presencia de artefactos que impidan la selección de ventanas para análisis de conectividad.
- Seguimiento postquirúrgico mínimo de 1 año

VARIABLES INDEPENDIENTES: edad, sexo, tipo de Epilepsia, evolución clínica.

VARIABLES DEPENDIENTES: coeficiente de clusterización, conectividad global, longitud del camino, eficiencia local y la eficiencia global para cada banda de frecuencia.

Datos demográficos de la muestra.

Tabla # 1

# de Pacientes	Edad (años)	Sexo	Tipo de Epilepsia	Drogas Antiepilépticas	Anatomía Patológica
1-M E.	53	F	Epilepsia Temporal	CB, VAM, CBZ	Displasia Cortical IIIA
2-O M	17	F	Epilepsia Temporal	VAM	Displasia Cortical IIIB
3-S M.	15	F	Epilepsia Temporal	CBZ	Displasia Cortical I Meningeoangiomas
4-Y O.	34	F	Epilepsia Temporal	CBZ, CB	Displasia Cortical IIIA
5-E Z.	28	F	Epilepsia Frontal	LTG, FT	Displasia Cortical IIB
6-J S	14	M	Epilepsia Frontal	LTG	No específico
7-L G	17	M	Epilepsia Frontal	FT, GP, TP	Displasia Cortical IIB
8-L P	21	M	Epilepsia Frontal	LV,LTG,CB	Displasia Cortical I
9-R A.	15	M	Epilepsia Frontal	LV, LTG, CB	Displasia Cortical I
10-Y M	26	M	Epilepsia Frontal	CBZ, CB	Displasia Cortical IIB

Observaciones: M masculino, F femenino, CBZ carbamazepina, VAM valproato de magnesio, FT fenitoina, GP gabapentina, TP topiramato, LV levetiracetam, LTG lamotrigina, CB clobazán.

El total de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (100%) eran del sexo femenino, de los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal 5 (83.3%) eran del sexo masculino y 1 (16.6%) del sexo femenino, el 100% de estos pacientes tenían tratamiento con 2 o más drogas antiepilépticas.

Recolección de los datos:

Los registros se realizaron con monitoreo prolongado de video-EEG (Sistema de monitoreo Stellate Harmonie, Canadá) de manera continua con una duración mínima de 3 días a una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Se colocaron 32 electrodos incluyendo los extracraneales adicionales

La referencia se colocó entre Cz y Pz, debido a la atenuación de voltaje en regiones temporales cuando se usa en ambas orejas. El filtraje se realizó con un pasa-bandas de 0,5-70 Hz (12 dB/oct.).

La electrocorticografía se realizó transoperatoria con una malla de 20 contactos, la referencia se colocó en la mastoides contralateral. El filtraje se realizó con un pasa-bandas de 0,5-30 Hz (12 dB/oct.). Se realizó un registro con una duración mínima de 15 minutos.

A todos los pacientes se les indicó asistir a la consulta con el cuero cabelludo libre de grasa e impurezas (previo lavado del mismo), sin aplicación de gel, cremas o aceites que pudieran aumentar la resistencia de la piel al contacto con los electrodos. Se limpió antes de registrar la zona correspondiente a los electrodos con gel abrasivo y alcohol, fijándose los mismos con pasta conductora. La impedancia se mantuvo por debajo de 5 KOhm.

Se seleccionaron 45 ventanas libres de artefactos de los registros electroencefalográficos y 20 ventanas de los registros electrocorticográficos para el análisis espectral.

Análisis de los datos:

Se analizó la conectividad funcional calculada a partir de la sincronización entre los electrodos, así como las propiedades de la red derivada de la misma a partir de los datos obtenidos del Electrocorticograma de los pacientes durante la cirugía de epilepsia.

- ❖ Matriz de sincronización: En todos los segmentos seleccionados se calculó la matriz de sincronización espacial (del inglés synchronization likelihood) entre los electrodos. Se determinó para las cuatro bandas de frecuencia Alfa, Beta, Theta y Delta. Para el análisis de las bandas de frecuencia se tomaron los rangos:

Alfa 8-12 Hz

Beta 13-20 Hz

Theta 4-7 Hz

Delta 1-4 Hz

- ❖ Análisis topológico de la red: el análisis teórico de grafos se realizó a partir de la matriz de sincronización de todas las combinaciones posibles de electrodos. Para la realización de estos análisis se utilizó una programación implementada en Matlab R2014b.

- ❖ Para la cuantificación topológica de la teoría de grafos: los parámetros que se evaluaron fueron:

- El coeficiente de clusterización.
- Longitud del camino medio.
- Eficiencia local.
- Eficiencia global.
- Conectividad global.

❖ **Evolución clínica.**

Para la clasificación de la evolución clínica postquirúrgica, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y frontal se agruparon según la escala de Engels modificada. Esta escala consta de cuatro grupos que contienen subgrupos en dependencia de las características de la recurrencia de crisis.

Debido al tamaño de la muestra para el análisis estadístico los pacientes se agruparon de la siguiente manera:

- a) Los pacientes con epilepsia tanto temporal como frontal clasificaron con buena evolución clínica postquirúrgica, dentro del grupo I
- b) Los pacientes con epilepsia tanto temporal como frontal clasificaron con mala evolución clínica, dentro del grupo II, III, IV.

Análisis estadístico:

Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa Statistica 8.0 Copyright StatSoft.Inc. 1984-2007. Para el análisis de las diferencias entre los grupos independientes se utilizó el Mann Whitney U T-test

RESULTADOS

En la figura 1 y 2 se grafican el nivel o fuerza de las conexiones estadísticamente significativas en los pacientes con epilepsia focal del lóbulo temporal y frontal resistentes al tratamiento farmacológico sometidos a cirugía de la epilepsia. Como se observa hubo un incremento de la sincronización para la frecuencia alfa, tanto en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal como frontal, las regiones que mostraron un mayor incremento fueron el giro temporal medio en el caso de la epilepsia temporal y el giro frontal inferior en la epilepsia frontal. Estas diferencias se obtuvieron con la utilización del test de permutaciones con un nivel de significación menor de $p=0.05$. En el resto de las frecuencias estudiadas theta y beta también se encontró un incremento similar en la sincronización sin alcanzar los valores de la frecuencia alfa y siendo la frecuencia delta la que mostrara los valores más bajos.

Los electrodos de la maya utilizada para el registro de la ECoG que muestra los valores más altos de sincronización en cada uno de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y frontal estudiados se muestran en la tabla # 2.

TEMPORALES

ALFA

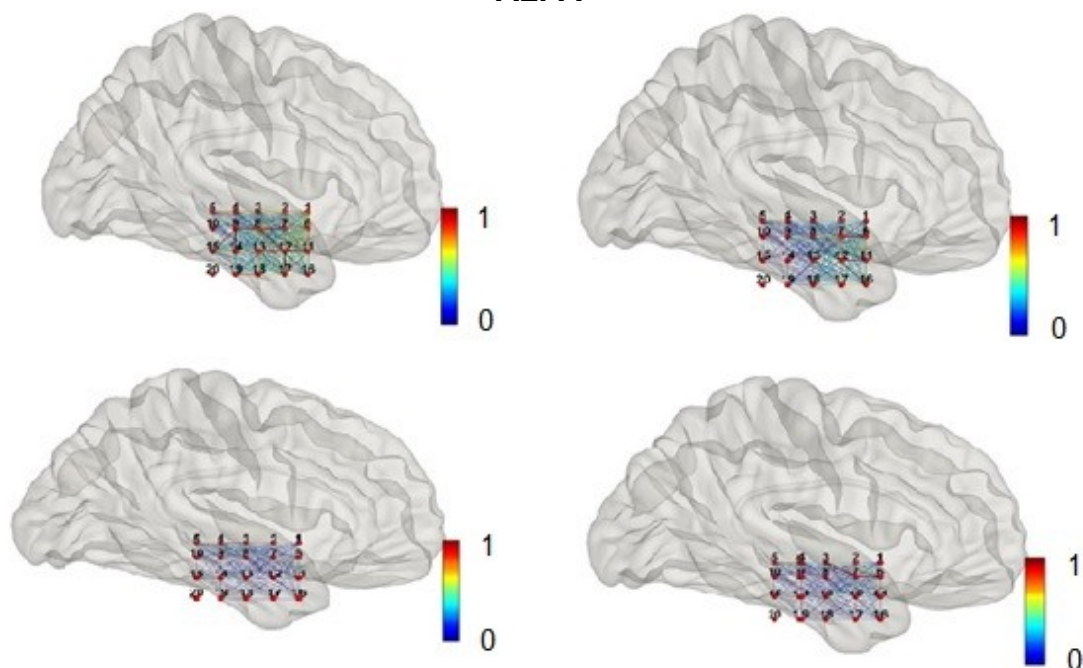


Figura # 1 muestra la cantidad de conexiones estadísticamente significativas para los cuatro pacientes estudiados con epilepsia focal del lóbulo temporal farmacorresistentes. La barra de colores representa los valores mínimo (0) y máximo (1) de sincronización. Test de permutaciones menores de 0.05. Las figuras muestran un incremento de la sincronización para la frecuencia alfa en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, predominando la localización en el giro temporal medio.

FRONTALES

ALFA

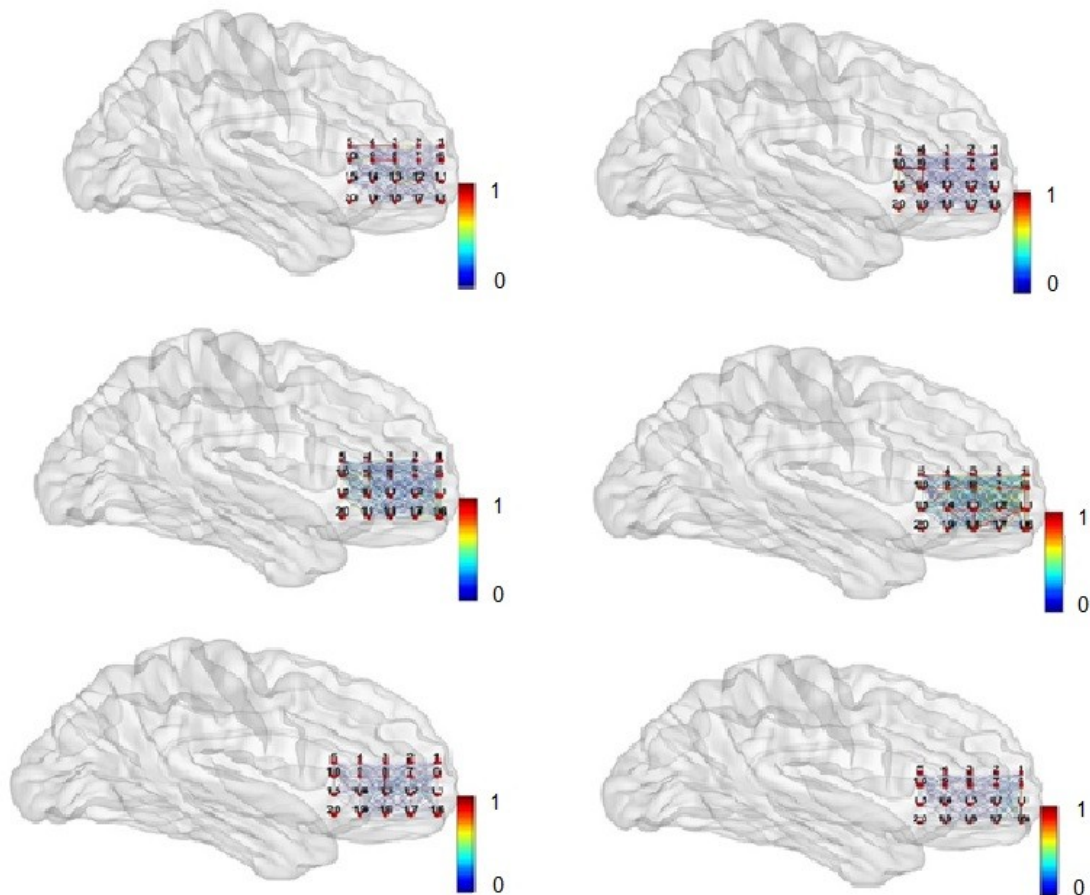


Figura # 2 muestra la cantidad de conexiones estadísticamente significativas para los seis pacientes estudiados con epilepsia focal del lóbulo frontal farmacorresistentes. La barra de colores representa los valores mínimo (0) y máximo (1) de sincronización. Test de permutaciones menores de 0.05. Las

figuras muestran un incremento de la sincronización para la frecuencia alfa en los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal, predominando la localización en el giro frontal inferior.

Tabla # 2 Electrodoos que muestran los valores más altos de sincronización en cada uno de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y frontal estudiados.

Electrodoos con aumento de la sincronización		
# de pacientes	Epilepsia	Electrodoos
1-M. E.	Epilepsia Temporal	GTS: 1,2 GTM: 6,7,8,9 GTI: 11,12,17
2-O. M.	Epilepsia Temporal	GTM: 6,7,11,12
3-S. M.	Epilepsia Temporal	GTI: 2,3,4,5
4-Y. O.	Epilepsia Temporal	GTM: 3,6,7 GTS: 12
5-E. Z.	Epilepsia Frontal	GFI: 3,4,5,8,9,10
6-J. S.	Epilepsia Frontal	GFI: 9,10,14,15
7-L. G.	Epilepsia Frontal	GFI: 6,11,16
8-L. P.	Epilepsia Frontal	GFI: 5,9,10 GFM: 15
9-R. A.	Epilepsia Frontal	GFM: 3,4,8,9 GFS: 11,12,13,17,18
10-Y. M.	Epilepsia Frontal	GFM: 8,13

Observaciones: GTS giro temporal superior, GTM giro temporal medio, GTI giro temporal inferior, GPC giro post-central, GFM giro frontal medio, GFI giro frontal inferior

Se analizaron las propiedades topológicas de la red para todas las bandas de frecuencia en función del tipo de epilepsia frontal o temporal. La figura 3 muestra el coeficiente de clusterización beta en función del tipo de epilepsia. Se encontró que el coeficiente de clusterización beta fue mayor en los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal en comparación con los pacientes que tenían epilepsia del lóbulo temporal, resultando estadísticamente significativo $p=0.04$. En el resto de las propiedades de redes no se encontraron diferencias significativas.

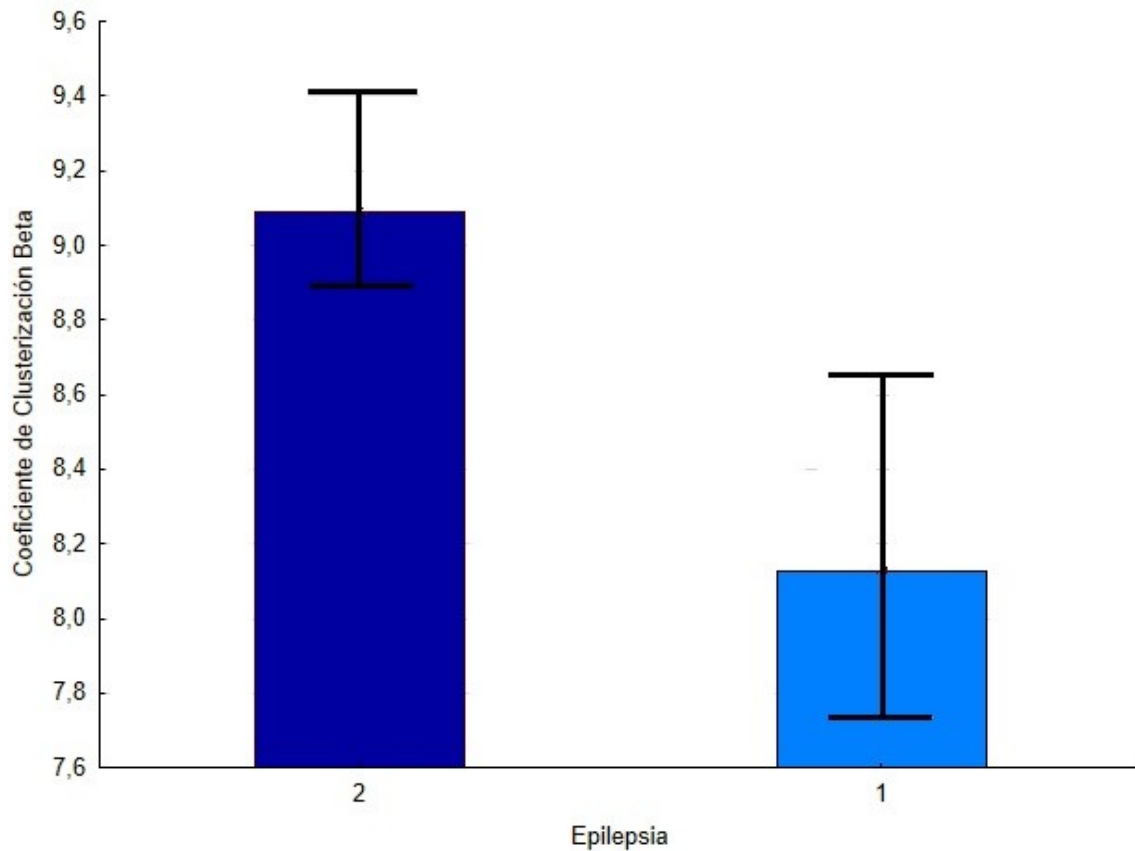


Figura # 3 Diferencias en el coeficiente de clusterización beta en función del tipo de epilepsia frontal (2) o temporal (1). Nótese que el coeficiente de clusterización beta fue mayor en los pacientes con epilepsia focal del lóbulo frontal. Mann Whitney U t-test $p=0.04$.

CONCLUSIONES

1. Los patrones de conectividad derivados de la ECoG intraoperatoria revelan un aumento de la sincronización para las bandas de frecuencias alfa, beta y theta en los pacientes con Epilepsia de los lóbulos temporal, predominando el giro temporal medio y frontal, predominando el giro frontal inferior
2. Las propiedades topológicas de la red muestran un mayor coeficiente de clusterización para la frecuencia beta en los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal.

RECOMENDACIONES

- Aumentar el tamaño de la muestra estudiada.
- Mejorar las figuras que muestran los patrones de conectividad funcional en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y frontal para su posterior análisis e interpretación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS vEB, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P,. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005:Apr;46(4):470-2.
2. Theodore WH, Spencer,S.S., Wiebe,S., Langfitt,J.T., Ali,A., Shafer,P.O., Berg,A.t., and Vickrey,B.G. Epilepsy in North America: a report prepared under the auspices of the global campaign against epilepsy, the International Bureau for Epilepsy, the International League Against Epilepsy, and the World Health Organization. *Epilepsia*. 2006:47:1700-22.
3. Stephen LJ, Kelly,K., Mohanraj,R., and Brodie,M.J. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006:8:434-7.
4. Horstmann MT BS, Noennig N, Mai H, Prusseit J, et al. . State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph-theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin Neurophysiol*. 2009.
5. Engel J, Jr.Bringing. Epilepsy out of the shadows. *Neurology*. 2003:60:1412.
6. Burneo JG, Tellez-Zenteno,J., and Wiebe,S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res*. 2005:66:3-74.
7. Berg AT BS, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW,. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010:Apr;51(4):676-85.
8. Pastor J MdIPL, Hernando V, Sola RG,. Voltage sources in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovle electrodes. *Clin Neurophysiol*. 2006:117: 2604-14.
9. Panayiotopoulos. C. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Revised Second Edition Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. . Springer Healthcare Ltd. 2010.

10. HG W. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. ILAE Commission Report. 2004;45:695–714.
11. Engel J J, Williamson PD, Wieser HG. In: Engel JJ, Pedley TA, . Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. . *Epilepsy: A comprehensive textbook*, Second Edition 2008:2487–93.
12. Programa Prioritario de Epilepsia. Compendio de Epilepsia. México: T I Cuellar. 1996.
13. Trescher WH LR. Epilepsias. *Neurología clínica* 4 ed Madrid: Elsevier. 2005:1939-76.
14. Adebimpe A AA, Bourel-Ponchel E, Mahmoudzadeh M, Wallois F EEG resting state functional connectivity analysis in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Frontiers in Neuroscience* 10. 2016.
15. Wendling F CP, Biraben A, Bartolomei F From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Frontiers in systems neuroscience* 4. 2010.
16. Zhang Z LG, Zhong Y, Tan Q, Liao W, Wang Z, et al. Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain. Res* 2010;1323:152–60.
17. Bartolomei F BG, Stam CJ, Guye M. Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: a graph theoretical study from intracerebral recordings. . *Clin Neurophysiol* 2013;124: 2345–53.
18. RC. B. Evaluation of brain connectivity: the role of magnetoencephalography. *Epilepsia*. 2011;52 (Suppl 4): 28–31.
19. Englot DJ RK, Molinaro AM, Garcia PA, Knowlton RC, Auguste KI, et al. . Factors associated with failed focal neocortical epilepsy surgery. *Neurosurgery* 2014;75:648–56.
20. Zaveri HP PS, Goncharova, II, Duckrow RB, Spencer DD, Spencer SS., . Localization-related epilepsy exhibits significant connectivity away from the seizure-onset area. *Neuroreport*. 2009;20:891–5.
21. Towle VL SI, Berger C, Grzesczuk R, Milton J, Ericsson RK, Cogen P, Berkson E, Spire JP. , . Identification of the sensory/motor area and pathologic regions using ECoG coherence. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*. (1998):106:30–39.

22. Towle VL CR, Khorasani L, Lindberg D. Electrocorticographic coherence patterns. *J Clin Neurophysiol* (1999) 16:528–47.
23. Guillermo J. Ortega LMdIP, Rafael G. Sola, and Jesus Pastor. Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: Intraoperative electrocorticographic analysis. *Epilepsia*. 2008; 49(2):269–80.
24. S.C. Ponten FB, C.J. Stam. Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology* (2007):118 918–27.
25. Garcia Domínguez L WR, Gaetz W, Cheyne D, Snead OC III, Perez Velazquez JL. . Enhanced synchrony in epileptiform activity? Local versus distant phase synchronization in generalized seizures. *J Neurosci*. (2005):25(35):8077–84.