

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FISIOLOGIA E
FARMACOLOGIA

SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CANÇADO

**SONDAGEM ATIVA DE REDES NEURAIS EPILEPTOGÊNICAS, EM
HUMANOS, UTILIZANDO RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM
REGIME PERMANENTE (ASSR)**

BELO HORIZONTE

2021

SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CANÇADO

**SONDAGEM ATIVA DE REDES NEURAIS EPILEPTOGÊNICAS, EM
HUMANOS, UTILIZANDO RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM
REGIME PERMANENTE (ASSR)**

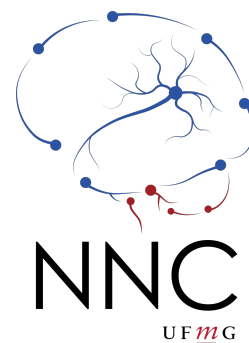
Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia do
Instituto de Ciências Biológicas da Universidade
Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor

Área de Concentração: Fisiologia
Orientador: Prof. Márcio Flávio Dutra Moraes

BELO HORIZONTE
2021

Este trabalho foi desenvolvido no **Núcleo de Neurociências** (Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais), em cooperação com o **Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias** (NATE - Hospital Felício Rocho – Fundação Felice Rosso) e com o auxílio das seguintes agências de fomento:

- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq;
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES;
- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG





UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO DA DEFESA DA TESE N° 347 DE SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CAÑÇADO

"Sondagem Ativa de Redes Neurais Epileptogênicas, Em Humanos,
Utilizando Respostas Auditivas Evocadas Em Regime Permanente (ASSR)"

SÉRGIO AUGUSTO VIEIRA CAÑÇADO

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **15 de setembro de 2021**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Norberto Garcia Cairasco, FMRP/USP
Prof. Dr. Jaderson Costa Dacosta, Escola de Medicina/PUCRS
Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmimi, Escola de Medicina/PUCRS
Profa. Dra. Maria Elisa Calcagnotto, ICBS/UFRGS
Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes, ICB/UFMG - Orientador

Belo Horizonte, 15 de setembro de 2021.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Maria Elisa Calcagnotto**, **Usuário Externo**, em 16/09/2021, às 15:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Fernandes Palmimi**, **Usuário Externo**, em 17/09/2021, às 05:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Norberto Garcia Cairasco**, **Usuário Externo**, em 23/09/2021, às 21:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Flavio Dutra Moraes**, **Professor do Magistério Superior**, em 23/09/2021, às 21:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jaderson Costa da Costa**, **Usuário Externo**, em 01/10/2021, às 14:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0946363** e o código CRC **46789AD3**.

Este trabalho é dedicado à Maria Luíza Candido Cançado,
minha fonte de motivação infinita.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Núcleo de Neurociências da UFMG, minha casa científica há 17 anos, onde aprendemos muito mais que ciência.

Ao Professor Dr. Márcio Moraes, que após 18 anos de convivência, mais que mentor científico se tornou família.

Ao Dr. José Maurício Siqueira por criar o Núcleo que tornou esse trabalho possível, além de ser um grande incentivador da ciência e neurocirurgião diferenciado.

Ao amigo de NNC Vinícius Rezende, vulgo John, peça fundamental nas análises computacionais e discussões sobre ASSR.

Prof. Dr, André Massensini, Profa. Dra. Grace Moraes e demais professores do NNC–UFMG pelas contribuições e incentivos.

À toda equipe do Núcleo de Tratamento Avançado das Epilepsias, em especial a Andrea e Ana Paula, neurofisiologista que foram fundamentais na parte clínica desse projeto.

À Paula, minha esposa, que torceu e sofreu mais do que eu nessa jornada. Você. Faz tudo valer a pena.

À Maluzinha, que me faz querer ser melhor a cada dia e cujo sorriso mudou a minha vida.

Aos meus pais Cláudia e Romualdo, pelo AMOR e priorização total da educação como legado.

À minha irmã Claudinha pelo apoio.

À família Menezes-Cândido pelo apoio e acolhimento.

Ao Prof. Dr. Norberto Garcia-Cairasco da FMRP-USP pelos ensinamentos e oportunidades que marcaram o início da minha jornada científica.

Ao Prof. Dr. Jorge Álvaro González-Martínez pelas oportunidades e passagem de inúmeros conhecimentos que tornaram possível a realização de SEEG em Minas Gerais.

Aos amigos do CMDS, Medicina–UFMG, CIGS/EB, HJXXIII e HFR pelo incentivo e torcida.

Aos voluntários que em prol da ciência “doaram” seus LFPs.

Ao Hospital Felício Rocho / Fundação Felice Rosso pelo investimento na assistência de qualidade ao paciente com epilepsia.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que esse projeto.

“O que faz com que alguém seja um cientista é a paixão pelo explicar, não pelo buscar a verdade.” (MATURANA, 2001)

RESUMO

CANCADO, Sérgio Augusto Vieira. **Sondagem Ativa De Redes Neurais Epileptogênicas, Em Humanos, Utilizando Respostas Auditivas Evocadas Em Regime Permanente (ASSR)**. 116 páginas. Tese de Doutorado em Fisiologia – Universidade Federal de Minas Gerais, 2021.

Epilepsia é um conjunto de doenças que predispõe às crises epiléticas recorrentes e, conseqüentemente, suas repercussões. A prevalência estimada na população brasileira é de cerca de 2%. 70 a 80 % dos pacientes com epilepsia apresentam controle satisfatório das crises com medicamentos, o restante é candidato ao tratamento cirúrgico. Apesar dos avanços com novas medicações e terapias cirúrgicas, o prognóstico dos pacientes com epilepsia farmacorresistente permanece praticamente inalterado, com apenas 20-40% dos pacientes com epilepsia extratemporal evoluindo com controle das crises.

Com o intuito de avaliar um biomarcador para sondagem ativa de redes epileptogênicas realizamos um estudo com paciente farmacorresistentes com indicação de investigação por estéreo-eletroencefalografia.

As respostas auditivas evocadas em regime permanente (ASSR), descritas inicialmente para avaliar o limiar auditivo em pacientes não cooperativos, já se mostraram úteis na avaliação de transtornos psiquiátricos. Através da presença ou não da ASSR é possível definir se o indivíduo com esquizofrenia se encontra em surto psicótico, por exemplo. Por ser uma resposta que depende do sincronismo entre circuitos neurais e pela alteração interictal do processamento auditivo presente em diversos indivíduos com epilepsia, a ASSR foi escolhida para realizar a sondagem ativa dos circuitos epileptogênicos. As avaliações foram realizadas no período interictal.

Foram mensuradas a energia e o *Phase Locking Value* (PLV) das respostas auditivas evocadas em regime permanente, por um ruído branco modulado em amplitude na faixa de 40Hz. Para investigar os efeitos da lesão parcial da zona epileptogênica sobre a ASSR em 40Hz foram comparadas as repostas pré e pós-termocoagulação por radiofrequência.

A lesão parcial da zona epileptogênica causou um aumento na energia normalizada pelo período basal na faixa da ASSR. Também ocorreu um aumento significativo do sincronismo de fase entre os circuitos geradores da ASSR e o estímulo auditivo.

Os resultados sugerem que os circuitos epiléticos sequestram parte dos osciladores envolvidos na gênese da ASSR. Baseado nas características da ASSR e seu comportamento em relação a epileptogênese, é possível afirmar que a ASSR tem um elevado potencial como método de sondagem ativa dos pacientes com epilepsia.

Palavras-chave: ASSR. Epilepsia. Potencial Evocado, Percepção Auditiva, Ablação Por Radiofrequência

ABSTRACT

CANCADO, Sérgio Augusto Vieira. **Active Probing of Epileptogenic Neural Networks, in Humans, Using Auditory Steady-State Evoked Responses (ASSR)**. 116 pages. Doctoral Thesis in Physiology– Universidade Federal de Minas Gerais, 2021.

Epilepsy is a group of diseases that predispose to recurrent epileptic seizures and their consequences. The estimated prevalence in the Brazilian population is around 2%. 70 to 80% of patients with epilepsy have satisfactory seizure control with medication, the remainder being candidates for surgical treatment. Despite advances in the discovery of new medications and the development of new surgical therapies, the prognosis of patients with drug-resistant epilepsy remains virtually unchanged. Only 20-40% of patients with extratemporal epilepsy evolving with seizure control.

To evaluate a biomarker for active probing of epileptogenic networks, we carried out a study with drug-resistant patients who underwent for investigation stereo-electroencephalography.

Steady Evoked Auditory Responses (ASSR), initially described to assess the auditory threshold in uncooperative patients, have already been shown to be useful in the assessment of psychiatric disorders. Through the presence or not of ASSR, it is possible to define whether the individual with schizophrenia is in a psychotic state, for example. As it is a response that depends on the synchronism between neural circuits and the interictal and auditory processing is impaired in several individuals with epilepsy, the ASSR was chosen to carry out the active probing of the epileptogenic circuits. The evaluations were performed in the interictal period.

The energy and the Phase Locking Value (PLV) of the auditory steady-state responses evoked by a white noise modulated in amplitude in the 40Hz range were measured. To investigate the effects of partial epileptogenic zone damage on ASSR at 40Hz, pre- and post-thermocoagulation radiofrequency responses were compared.

Partial damage to the epileptogenic zone caused an increase in energy normalized by baseline in the ASSR range. There was also a significant increase in phase synchronism between the ASSR generator circuits and the auditory stimulus.

The results suggest that epileptic circuits hijack part of the oscillators involved in ASSR genesis. Based on the characteristics of ASSR and its behavior in relation to epileptogenesis, it is possible to affirm that ASSR has a high potential as an active probing method for patients with epilepsy.

Keywords: ASSR. Epilepsy. Evoked Potential. Auditory Processing. Radiofrequency thermocoagulation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Classificação Operacional Básica dos Tipos de Crises ILAE 2017.	17
Figura 2: Fluxograma para Classificação das Epilepsias.	18
Figura 3. Fluxograma Para o Tratamento Cirúrgico das Epilepsias.	23
Figura 4. Escala dos Métodos de Investigação em Neurociência.	24
Figura 5. Modelo de Epileptogênese.	27
Figura 6. Via Aditiva Aferente Primária Simplificada.	31
Figura 7. Dipolos da ASSR em 39 e 80 Hz.	33
Figura 8. ASSR em Modelo Animal de Epilepsia Audiogênica.	35
Figura 9. Sistema de Estimulação Auditiva.	39
Figura 10: Estímulo Auditivo.	40
Figura 11. Estimulação Auditiva.	41
Figura 12: Protocolo de Estimulação Auditiva.	42
Figura 13. Controle da Qualidade do Sinal Biológico.	43
Figura 14. Eletrodos Cerebrais Profundos <i>Microdeep</i> ®.	44
Figura 15.; Sistema de Estereotaxia.	45
Figura 16. Exemplo de Diagrama de Implante Pré-operatório.	45
Figura 17. Fixação dos Eletrodos Cerebrais Profundos.	46
Figura 18. Área de Trabalho do Elekta Surgiplan®.	46
Figura 19. Gerador de radiofrequência OWL ® URF-1.	51
Figura 20. Exemplo de Ressonância Magnética de Controle Pós-Termocoagulação por RF.	52
Figura 21. Reconstrução Tridimensional da Fusão da RM e TC pós-implante dos eletrodos.	53
Figura 22. Reconstrução Tridimensional dos Esquemas de Implantação dos Eletrodos.	61
Figura 23. Contatos Implantados Por Paciente e Topografia.	62
Figura 24. Análise da Qualidade do Sinal Biológico.	63
Figura 25. Valor do PLV na Faixa de 40 +/- 0,6Hz.	64
Figura 26. Energia na Faixa de Frequência da ASSR, nos períodos basal e de estimulação auditiva, ambos pré-termocoagulação por RF.	66
Figura 27. Correlação entre Energia e PLV Durante a Estimulação Auditiva.	67
Figura 28. Diagrama Topográfico Dos Contatos Com ASSR Detectável Pré e Pós- Termocoagulação por RF.	68
Figura 29. Diagrama Topográfico Dos Contatos Com PLV Maior que 0,2 Pré e Pós- Termocoagulação por RF.	69
Figura 30. Diagrama Topográfico dos Contatos com Maior Incremento de Energia na Frequência da ASSR Pré e Pós-Termocoagulação por RF.	69
Figura 31. Diagrama Topográfico Dos Contatos Com Maior Valor PLV na Frequência da ASSR Pré e Pós-Termocoagulação por RF.	70
Figura 32. Imagem Controle de Termocoagulação por RF.	72
Figura 33. Energia do LFP Basal dos Contatos Utilizados para Gerar a Lesão por RF.	73
Figura 34. Energia do LFP, Durante a Estimulação Auditiva, dos Contatos Utilizados para Gerar a Lesão por RF.	74
Figura 35. Energia do LFP Durante a Estimulação Auditiva, Normalizada pelo Período Basal, dos Contatos Utilizados para Lesão por RF.	75
Figura 36. PLV na Faixa de Frequência da ASSR no LFP dos Contatos Utilizados para Administrar a RF.	76
Figura 37. Efeito da Termocoagulação por RF na Energia na Faixa de Frequência da ASSR.	77

Figura 38. Energias Normalizadas na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz), Pré e Pós-Termocoagulação.	79
Figura 39. Energia Normalizada das Diversas Faixas de Frequência do LFP Pré e Pós-Termocoagulação.	81
Figura 40. PLV dos Contatos lados nos Períodos Pré e Pós-Termocoagulação.	81
Figura 41. Análise de Subgrupos da Resposta da ASSR a Termocoagulação por RF.....	84
Figura 42. Efeito da Termocoagulação por RF na ASSR em Circuitos Temporais x Extratemporais.	85
Figura 43. Efeito da Termocoagulação por RF na ASSR em Contatos no Hemisfério Direito x Esquerdo.....	86
Figura 44. Efeito da Termocoagulação por RF na ASSR em Contatos no Hemisfério Dominante x Não-Dominante para Linguagem.	88
Figura 45. Dipolos da ASSR com Estimulação Biaural (bilateral).....	91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação topográfica do implante de eletrodos.....	47
Quadro 2. Perfil dos Pacientes Participantes do Estudo.	56
Quadro 3. Volume Estimado das Lesões de Termocoagulação por RF ¹	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escala de <i>outcome</i> cirúrgico de Engel ¹	54
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASSR	Resposta auditiva evocada em regime permanente
CBD	Canabidiol
CLB	Clobazam
DBS	Estimulador cerebral profundo
ECoG	Eletrocorticografia
EDF	<i>European data format</i>
EEG	Eletroencefalografia
EI	<i>Epileptogenicity Index</i>
cEI	<i>Connectivity Epileptogenicity Index</i>
ELT	Epilepsia de lobo temporal
ERP	Potenciais evocados transitórios
EZ	Zona epileptogênica
<i>fc</i>	Frequência portadora (carreadora)
FFT	<i>Fast fourier transform</i>
<i>f_m</i>	Frequência moduladora
fMRI	Ressonância magnética funcional
FNB	Fenobarbital
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
LCS	Lacosamida
LFP	Potencial de campo local (<i>local field potential</i>)
LMT	Lamotrigina
LVT	Levetiracetam
MAC	Medicamentos anticrise
MEG	Magnetoencefalografia
MRI	Ressonância nuclear magnética
NATE	Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias
OXC	Oxcarbazepina
PGB	Pregabalina
PWE	Indivíduos com epilepsia
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
RNS	Estimulado cerebral responsivo
SEEG	Estéreo-eletroencefalografia.
TPM	Topiramato
VNS	Estimulador do nervo vago
WAR	<i>Wistar Augiogenic Rat</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	EPILEPSIA	15
1.1.1	Conceito de Epilepsia e Crise Epiléptica.....	15
1.1.2	Impacto Psicossocial Das Epilepsias	15
1.1.3	Impacto Biológico e Comorbidades Associadas Às Epilepsias.....	16
1.1.4	Classificação das Epilepsias.....	17
1.1.5	História Natural e Tratamento Das Epilepsias.....	18
1.1.5.1	<i>Tratamento Farmacológico das Epilepsias</i>	19
1.1.5.2	<i>Tratamento Cirúrgico das Epilepsias</i>	19
1.1.5.2.1	Eletrocorticografia (ECoG).....	19
1.1.5.2.2	Placas e <i>Strips</i> Subdurais.....	20
1.1.5.2.3	Estéreo-Eletroencefalografia	21
1.1.5.3	<i>Cirurgias Ressectivas Para o Tratamento das Epilepsias</i>	21
1.1.5.4	<i>Cirurgias Paliativas em Epilepsia</i>	22
1.1.6	Redes Neurais e Potenciais Elétricos	23
1.1.7	Epilepsia e Sincronismo de Circuitos Neurais	26
1.1.8	Excitabilidade e Sincronismo em Epilepsia	28
1.2	SONDAGEM ATIVA DE REDES NEURAIS EPILEPTOGÊNICAS.....	29
1.3	RESPOSTA AUDITIVA EVOCADA EM REGIME PERMANENTE (ASSR). 30	
1.3.1	Conceito de ASSR.....	30
1.3.2	Substrato da ASSR.....	32
1.3.3	Topografia da ASSR	32
1.3.4	ASSR Em Estados Patológicos	33
1.3.4.1	<i>ASSR Em Transtornos Psiquiátricos</i>	33
1.3.4.2	<i>ASSR Em Modelos De Ictogênese Em Animais</i>	34
1.3.4.3	<i>ASSR Na Epilepsia De Lobo Temporal Em Seres Humanos</i>	35
1.4	OBJETIVOS GERAIS	36
1.5	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
2	DESENVOLVIMENTO	37
2.1	PERGUNTAS	37
2.2	MATERIAIS E MÉTODOS	37
2.2.1	Diretrizes Éticas.....	37
2.2.2	Seleção de Pacientes	37
2.2.2.1	<i>Critérios de Inclusão</i>	37
2.2.2.2	<i>Critérios de Exclusão</i>	38

2.2.3	Estimulação Auditiva	38
2.2.3.1	<i>Sistema de Estimulação Auditiva</i>	38
2.2.3.2	<i>Estímulo Auditivo</i>	39
2.2.3.3	<i>Protocolos de Estimulação Auditiva</i>	40
2.2.3.3.1	<i>Trial com Estimulação Auditiva Para Controle da Qualidade do Sinal Neurofisiológico</i>	42
2.2.4	Investigação Invasiva da Epilepsia	43
2.2.4.1	<i>Método de Implantação Utilizado</i>	43
2.2.4.2	<i>Topografia de Implantação</i>	46
2.2.4.3	<i>Verificação da Topografia de Implantação dos Contatos</i>	46
2.2.5	Registro Eletrofisiológico	49
2.2.5.1	<i>Sistema de Registro</i>	49
2.2.5.2	<i>Parâmetros de Aquisição do EEG</i>	49
2.2.5.3	<i>Análises do Sinal de EEG</i>	49
2.2.6	Mapeamento Cortical	50
2.2.7	Intervenção	51
2.2.7.1	<i>Sistema de Termocoagulação por Radiofrequência</i>	51
2.2.7.2	<i>Protocolo de Termocoagulação por Radiofrequência</i>	51
2.2.7.3	<i>Controle da Termocoagulação por Radiofrequência</i>	52
2.2.7.4	<i>Avaliação do Resultado da Intervenção</i>	54
2.3	RESULTADOS	55
2.3.1	Perfil dos Pacientes	55
2.3.1.1	<i>Implantações de Eletrodos nos Pacientes com ASSR Detectável</i>	56
2.3.2	Deteção da ASSR	62
2.3.2.1	<i>Controle da Qualidade do Sinal Neurofisiológico</i>	62
2.3.2.1.1	<i>Energia na Faixa de Frequência da ASSR, Dos Contatos Que Apresentaram ASSR Detectável, no Trial Para Avaliação da Qualidade do Sinal Neurofisiológico</i>	63
2.3.2.1.2	<i>PLV Energia na Faixa de Frequência da ASSR, Dos Contatos Que Apresentaram ASSR Detectável, no Trial Para Avaliação da Qualidade do Sinal Neurofisiológico</i>	64
2.3.3	Geração da ASSR	65
2.3.3.1	<i>Energia Dos Contatos com ASSR Detectável dos Indivíduos P001 a P010, No Período Pré-Termocoagulação por Radiofrequência</i>	65
2.3.3.2	<i>Correlação entre a Energia e o PLV Dos Contatos com ASSR Detectável No Período Pré-Termocoagulação Por RF</i>	67
2.3.4	Topografia dos Contatos com ASSR Detectável	67
2.3.4.1	<i>Topografia dos Contatos com ASSR Detectável</i>	67
2.3.4.1.1	<i>Topografia dos Contatos com Maior Resposta a Estimulação Auditiva</i>	69
2.3.5	Controle da Termocoagulação parcial por Radiofrequência da EZ	70

2.3.5.1	<i>Controle por Imagem do Efeito Lesional</i>	71
2.3.5.2	<i>Efeito da Termocoagulação por Radiofrequência nos Eletrodos Adjacentes ao Tecido Termocoagulado com ASSR Detectável Pré-Termocoagulação</i>	72
2.3.5.2.1	Energia no Período Basal nos Contatos Termocoagulados Pré e Pós-Termocoagulação	72
2.3.5.2.2	Energia, no Período Basal, dos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência Pré e Pós-Termocoagulação.....	73
2.3.5.2.3	Energia, Durante a Estimulação Auditiva, dos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência Pré e Pós-Termocoagulação	74
2.3.5.2.4	Energia Normalizada pelo Período Basal, dos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência, Durante a Estimulação Auditiva.....	75
2.3.5.2.5	PLV Na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz) nos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência	76
2.3.6	Efeitos da Termocoagulação Parcial da ZE na Geração da ASSR	77
2.3.6.1	<i>Energia na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz)</i>	77
2.3.6.2	<i>Energia Normalizada na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz)</i>	78
2.3.6.3	<i>Energia nas Demais Faixas de Frequência do LFP</i>	80
2.3.6.4	<i>Sincronismo na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz)</i>	81
2.3.7	Análises de Subgrupos	82
2.3.7.1	<i>Epilepsia Envolvendo Redes (Circuitos) Temporais Versus Extratemporais</i>	84
2.3.7.2	<i>Hemisfério de Registro da ASSR (Direito x Esquerdo)</i>	85
2.3.7.3	<i>Topografia do Registro em Relação a Dominância Hemisférica para Linguagem</i> 87	
2.4	DISCUSSÃO.....	89
2.4.1	Geração Da ASSR	89
2.4.1.1	<i>Qualidade do Sinal</i>	89
2.4.1.2	<i>Comportamento da Energia na Faixa de Frequência da ASSR</i>	89
2.4.1.3	<i>Avaliação do Sincronismo</i>	90
2.4.2	Topografia Da ASSR	90
2.4.3	Intervenção Através da Termocoagulação Parcial da EZ na ASSR	92
2.4.3.1	<i>Efeito da Termocoagulação no LFP</i>	92
2.4.3.2	<i>Controle dos Vieses (Bias)</i>	93
2.4.3.3	<i>Efeito da Termocoagulação Parcial da EZ na Resposta da ASSR</i>	93
2.4.4	Perspectivas Futuras	95
3	CONCLUSÕES	98

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

1.1.1 Conceito de Epilepsia e Crise Epiléptica

A *International League Against Epilepsy (ILAE)* define crise epiléptica como a ocorrência transitória de sinais e sintomas secundários a atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona. Epilepsia é definida como a desordem encefálica caracterizada pela predisposição permanente a ocorrência de crises epilépticas e suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (BERG; MILLICHAP, 2013; FISHER, R S *et al.*, 2005). Em termos práticos, para o diagnóstico de epilepsia são necessárias no mínimo duas crises não provocadas separadas por mais de 24 horas, ou uma crise não provocada associada a alto risco de recorrência, ou o diagnóstico de uma síndrome epiléptica específica (FISHER, Robert S. *et al.*, 2014).

As crises epilépticas podem ser divididas em três grandes grupos, início generalizado quando ocorre envolvimento precoce de circuitos em ambos os hemisférios cerebrais, focais quando a atividade inicial fica restrita a circuitos de apenas um hemisfério e início indeterminado (FISHER, Robert S *et al.*, 2017).

O termo epilepsia engloba uma série de síndromes e doenças diferentes, com base genética, adquirida ou criptogênica. Parte dos casos pode ser enquadrada em síndromes electroclínicas específicas, mas não todos (FISHER, Robert S. *et al.*, 2014).

1.1.2 Impacto Psicossocial Das Epilepsias

A epilepsia impacta de forma significativa a saúde dos indivíduos e a sociedade. No âmbito econômico é responsável por 0,7% dos encargos mundiais com saúde (MURRAY *et al.*, 2012). A prevalência mundial é estimada entre 0,5 e 1%, sendo maior nos países em desenvolvimento (ENGEL, J *et al.*, 2003a; TELLEZ-ZENTENO; HERNANDEZ-RONQUILLO, 2012). Os maiores estudos epidemiológicos brasileiros estimam uma prevalência de 1,19 a 2,03% da população geral (FERNANDES *et al.*, 1992; MARINO JR *et al.*, 1986). No aspecto social, a ocorrência de crises epilépticas aumenta o risco de acidentes e gera um estigma significativo, limitando a capacidade laborativa e independência do indivíduo (BACA *et al.*, 2011; BARRY *et al.*, 2008; JONES *et al.*, 2003).

1.1.3 Impacto Biológico e Comorbidades Associadas Às Epilepsias

A recorrência de crises epiléticas expõe o indivíduo a riscos imediatos relacionados as crises e riscos de longo prazo devido às alterações secundárias nas redes neurais.

Os acidentes como afogamento, queda de altura e queimaduras são consequência direta das crises que podem causar danos significativos ou mesmo a morte (THURMAN *et al.*, 2017).

Dentre as alterações de longo prazo, destacam-se a atrofia cortical progressiva com declínio cognitivo (ALVIM *et al.*, 2016; BELL *et al.*, 2011; BERNHARDT *et al.*, 2010) e a morte súbita inexplicada na epilepsia (SUDEP). Em ambas o risco é proporcional à gravidade e frequência das crises. Conjuntamente com outras comorbidades, acarretam uma mortalidade anual 1,59% superior à da população geral (SILLANPAA; SHINNAR, 2010; SPERLING *et al.*, 1999; THURMAN *et al.*, 2017).

Inúmeros fatores podem afetar a cognição e o estado psíquico dos pacientes com epilepsia. Estudo em pacientes recém diagnosticados com idade adulta e sem tratamento evidenciou déficits cognitivos em aproximadamente 75% dos indivíduos. Déficit de atenção, função executiva ou memória (Witt e Helmstaedter, 2012) são os principais. Tal fato demonstra que não apenas o controle insatisfatório da epilepsia ou uso de medicamentos anticrise (MACs) são os responsáveis por tais déficits, mas provavelmente os substratos fisiopatológicos presentes nas epilepsias estão associados ao prejuízo das funções cognitivas.

Os transtornos psiquiátricos são as principais comorbidades associadas às epilepsias, com associação elevada e impacto significativo na qualidade de vida.

Os transtornos depressivos são 3 a 10 vezes mais comuns em pacientes com epilepsia (Lambert e Robertson, 1999) e praticamente um terço dos indivíduos com epilepsia (PWE) têm depressão ou transtorno depressivo ou de ansiedade (KWON; PARK, 2014). Pacientes com transtorno depressivo maior tem uma chance 4 a 7 vezes maior de apresentar uma crise epilética não provocada (Kanner, 2011).

Pacientes com epilepsia têm taxa de suicídio cerca de 25 vezes maior que na população geral (Jones *et al.*, 2003), a presença de transtorno depressivo associado é o único fator de risco independente para suicídio em PWE. A gravidade e frequência das crises ou redução da qualidade de vida não apresentaram associação com ideação ou tentativa de suicídio, 25% dos PWE com ideação suicida recente não apresentavam sintomas depressivos associados (Hecimovic *et al.*, 2012).

Transtornos psicóticos ocorrem em aproximadamente 7% dos pacientes com epilepsia farmacorresistente (Adams *et al.*, 2008). A psicose interictal apresenta características diferentes das observadas na esquizofrenia, a progressão tende a ser insidiosa, menos severa e manter a preservação do “*insight*” e personalidade. Há menor prevalência de sintomas negativos e o tratamento farmacológico específico costuma ter boa resposta (Kanner, 2000).

Existem, portanto, inúmeros indícios de que as alterações do funcionamento encefálico em pacientes com epilepsia vão muito além das observadas durante às crises. Apesar do risco de SUDEP e outras alterações cognitivas estarem relacionadas com a frequência e gravidade das crises (THURMAN *et al.*, 2017), outros efeitos biológicos não têm aparente relação causal ou melhora associados diretamente ao controle das crises (BACA *et al.*, 2011; RUDZINSKI; MEADOR, 2013).

1.1.4 Classificação das Epilepsias

Desde a primeira classificação proposta por (GASTAUT *et al.*, 1964), a *International League Against Epilepsy (ILAE)*, propõe revisões periódicas da classificação para atualização e melhor adequação à prática clínica. Na classificação vigente, inicialmente, é feita a classificação do(s) tipo(s) de crise epiléptica do paciente conforme as manifestações descritas na Figura 1. Posteriormente é feita a classificação em quatro grupos de epilepsia: focal, generalizada, generalizada e focal combinados e desconhecido.



Figura 1. Classificação Operacional Básica dos Tipos de Crises ILAE 2017.

¹ Extraído da versão traduzida para o português de (FISHER, Robert S *et al.*, 2017). ² Por informação inadequada ou impossibilidade de inserir nas outras categorias.

Após a classificação nos quatro grandes grupos, com auxílio da propedêutica complementar (EEG, ressonância magnética, sequenciamento genético etc.), é definida a síndrome epiléptica. Existem várias etiologias classificadas conforme demonstrado na Figura 2.

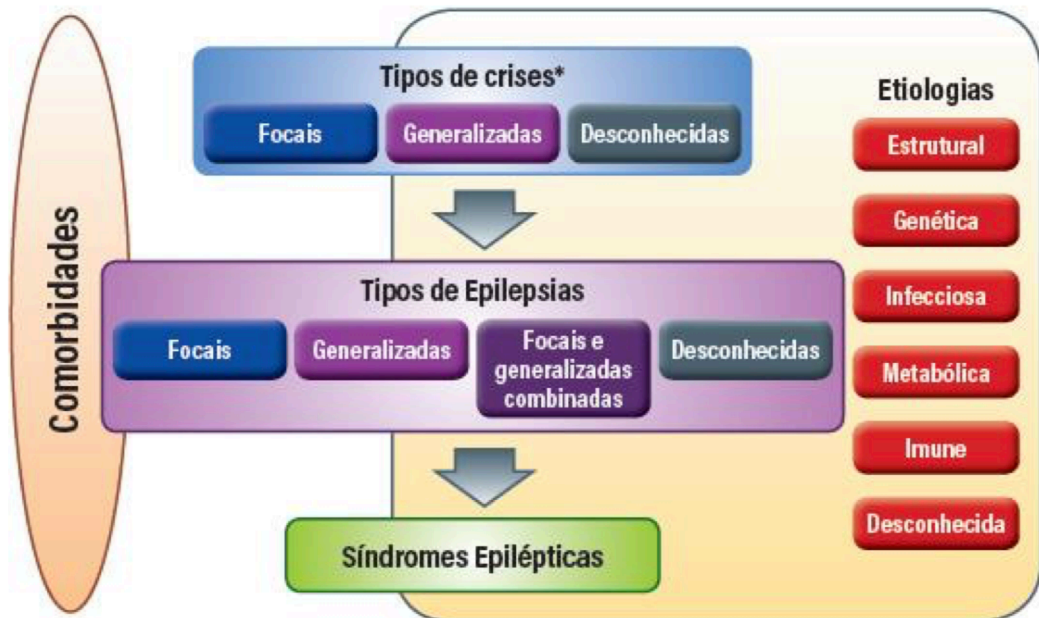


Figura 2: Fluxograma para Classificação das Epilepsias. Extraído de (SCHEFFER, Ingrid E *et al.*, 2017)

A classificação operacional das epilepsias sistematiza a abordagem e direciona a investigação e tratamento.

1.1.5 História Natural e Tratamento Das Epilepsias

O diagnóstico e tratamento iniciais são definidos pela semiologia das crises correlacionada com os achados no exame de eletroencefalografia. Em casos específicos, são adicionados exames de neuroimagem (especialmente ressonância magnética do encéfalo) e, ou testes genéticos (DUNCAN, 2010; NIEDERMEYER; LOPES DA SILVA, 2005; OTTMAN *et al.*, 2010).

Quando o diagnóstico e tratamento farmacológico são adequadamente instituídos, há controle completo das crises em cerca de 60 a 70% dos casos (ENGEL, J Jr.; WILLIAMSON; WIESER, 2008; FRENCH, 2007; KWAN, P *et al.*, 2010; MILLER, J W; HAKIMIAN, 2013). Os pacientes com epilepsia resistente ao tratamento farmacológico (KWAN, Patrick *et al.*,

2009) são candidatos a investigação para tratamento cirúrgico (CASCINO, 2004; CHOI *et al.*, 2008; ENGEL JR. *et al.*, 2012; ENGEL, J *et al.*, 2003b; FRENCH, 2007).

1.1.5.1 Tratamento Farmacológico das Epilepsias

O número de medicamentos anticrise (MACs) cresceu de forma significativa desde 1930, podendo ser divididos em 03 gerações. A grande maioria dos compostos atua em redução da excitabilidade interferindo no potencial de membrana das células neuronais. O que se observa é que, apesar da grande evolução da farmacocinética e perfil de efeitos colaterais dos MAC de terceira geração, não há ganho real em eficácia no controle das crises (ZACCARA *et al.*, 2017; ZACCARA; SCHMIDT, 2017).

A chance de um paciente que persiste com crises após tratamento de dois MACs em dose máxima ou máxima tolerável, de apresentar controle com introdução sequencial de novos fármacos é inferior a 10%. Esse achado é base da definição de farmacorresistência (KWAN, Patrick *et al.*, 2009), gatilho para a investigação do tratamento cirúrgico.

1.1.5.2 Tratamento Cirúrgico das Epilepsias

O tratamento cirúrgico pode ter intuito curativo ou paliativo. Tratamentos com intuito curativo dependem da identificação de uma zona epileptogênica (EZ) ressecável ou passível de ablação (JEHI, 2018; LUDERS *et al.*, 2006). Zona epileptogênica (EZ) é a quantidade mínima de tecido encefálico necessário para gerar crises epilépticas (LUDERS *et al.*, 2006). O conceito de EZ é retrospectivo por natureza, mas é possível identificar a provável zona epileptogênica realizando uma correlação anátomo-eletroclínica. Habitualmente, nas epilepsias focais, o exame de vídeo-eletroencefalografia (VEEG) associado à ressonância magnética (MRI) do cérebro são suficientes para delimitar a provável zona epileptogênica. Pacientes com epilepsias focais sem identificação de EZ provável, após a investigação não invasiva, podem se beneficiar de estudos neurofisiológicos invasivos (implante de eletrodos cerebrais profundos, *strips* e placas subdurais). A investigação invasiva pode auxiliar na definição e delimitação da EZ melhorando o desfecho das cirurgias ressectivas. (BANCAUD, 1980; BARTOLOMEI *et al.*, 2017; BEHRENS *et al.*, 1994; ENGLLOT, 2018; KATZ; ABEL, 2019; NAJM, 2017; WELLMER *et al.*, 2012).

1.1.5.2.1 Eletrocorticografia (ECoG)

O próprio Hans Berger foi o primeiro a obter registros eletrofisiológicos diretamente da superfície cortical em 1930. Em 1933 ele realizou o primeiro registro de atividade epileptiforme em humanos utilizando essa técnica. A técnica utilizada por Berger fazia uso de agulhas inseridas no córtex, através de pequenos orifícios no crânio, para obtenção de biópsias (LHATOO; KAHANE; LÜDERS, 2019).

Os primeiros registros intraoperatórios com exposição cortical, que definem a eletrocorticografia, foram realizados no meio da década de 30, Otfried Foerster foi um dos pioneiros (FOERSTER; ALTENBURGER, 1935). Nessa mesma época, Margaret e Willian Lennox, em colaboração com Erna e Frederic Gibbs, demonstram que síndromes epiléticas específicas podiam ter diferentes assinaturas eletrográficas. Wilder Penfield e Herbert Jasper, já na década de 40, demonstraram o potencial das espículas na localização das epilepsias (JASPER; KERSHMAN, 1941).

Classicamente, a ECoG tem grande utilidade em definir o limite intraoperatório das displasias corticais, visto que a maior parte das displasias tem assinaturas eletrográficas características mesmo no período interictal (KEENE; WHITING; VENTUREYRA, 2000; PALMINI *et al.*, 1995).

As principais limitações da ECoG são avaliação restrita a estruturas mais superficiais, janela limitada da avaliação (realizada no intraoperatório por cerca de 30 minutos), baixa sensibilidade para detecção de etiologia não-displásica (KEENE; WHITING; VENTUREYRA, 2000; KURUVILLA; FLINK, 2003; ROESSLER *et al.*, 2019).

1.1.5.2.2 Placas e *Strips* Subdurais

Penfield e Jasper foram os primeiros a implantar cronicamente placas de eletrodos subdurais com o objetivo de monitorizar a atividade elétrica cortical no período interictal de forma prolongada e no período ictal. Assim como a ECoG, o implante de placas (*grids*) ou tiras (*strips*) subdurais é restrito às áreas da superfície cortical (principalmente laterobasal).

Devido ao longo prazo de permanência (dias) tem maior taxa de infecção e as amplas craniotomias necessárias elevam o risco de sangramento (WELLMER *et al.*, 2012). Como principal vantagem, tem boa resolução para o mapeamento cortical extra-operatório, é o método de escolha para investigação crônica em lesões epileptogênicas corticais sobrepostas a áreas eloquentes unilaterais e superficiais (BEHRENS *et al.*, 1994; LHATOO; KAHANE; LÜDERS, 2019).

1.1.5.2.3 Estéreo-Eletroencefalografia

A estéreo-eletroencefalografia, SEEG, (BANCAUD; TALAIRACH, 1973; TALAIRACH *et al.*, 1961a) consiste na correlação anátomo-eletroclínica através do registro das prováveis redes epileptogênicas utilizando múltiplos eletrodos cerebrais profundos. Os eletrodos são implantados em áreas funcionais, guiados pela semiologia, lesões suspeitas nos exames de imagem e limites relevante para a ressecção. As principais indicações de SEEG são epilepsias focais com ressonância do encéfalo não-lesional, suspeita de EZ profunda (ínsula, cíngulo etc.), dupla-patologia ou discordância entre os dados de imagem e anátomo-eletroclínicos e sobreposição de áreas eloquentes com a área suspeita (ALOMAR *et al.*, 2016; BEHRENS *et al.*, 1994; GONZALEZ-MARTINEZ; CHAUVEL, 2017; ISNARD *et al.*, 2018; MCGONIGAL *et al.*, 2007; MULLIN *et al.*, 2016)

Utilizando os eletrodos profundos implantados, desde que constituídos de platina, é possível realizar termocoagulação por radiofrequência da EZ (COSSU *et al.*, 2015; GUÉNOT, Marc *et al.*, 2004b). É gerado um fluxo de corrente entre os contatos adjacentes do eletrodo que eleva a temperatura tecidual lesando o tecido de forma permanente. Habitualmente a lesão é elipsoide com cerca de 5 a 7mm em seu maior eixo (GUÉNOT, M. *et al.*, 2011). Esse procedimento está indicado em casos de epilepsia multifocal, EZ sobreposta com área eloquente e como tratamento de prova (BOURDILLON; CUCHERAT; *et al.*, 2018; BOURDILLON; DEVAUX; *et al.*, 2018; BOURDILLON *et al.*, 2016; BOURDILLON; ISNARD; *et al.*, 2017; BOURDILLON; RYVLIN; *et al.*, 2017; CATENOIX *et al.*, 2015, 2018; GUÉNOT, M. *et al.*, 2011). Os resultados da termocoagulação no controle das crises são controle completo em cerca de 23% dos pacientes e melhora na frequência das crises 58%.

No Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho / Fundação Felice Rosso, a termocoagulação por radiofrequência é utilizada para tratamento e auxílio da demarcação intraoperatória para ressecções individualizadas guiadas por SEEG. O Fluxograma da Figura 3 resume a abordagem cirúrgica das epilepsias.

1.1.5.3 Cirurgias Ressectivas Para o Tratamento das Epilepsias

As técnicas de ressecção hemisférica, hemisferectomias funcionais, anatômicas etc. apresentam o melhor prognóstico de controle de crises com cerca de 80% dos pacientes livres de crise no longo prazo (SARAT CHANDRA *et al.*, 2019; SPENCER, Susan; HUH, 2008;

WYLLIE *et al.*, 1998). Entretanto, a prevalência de etiologias onde é necessário uma abordagem hemisférica é baixa e por isso não é a categoria de procedimento cirúrgico mais realizada.

As cirurgias para tratamento de epilepsias do lobo temporal atingem controle completo das crises em 60 a 80% dos pacientes (DE TISI *et al.*, 2011; ENGEL JR. *et al.*, 2012; WIEBE *et al.*, 2001) e devido a alta prevalência das ELT (TELLEZ-ZENTENO; HERNANDEZ-RONQUILLO, 2012), são os procedimentos mais realizados em cirurgia de epilepsia . Epilepsias focais extratemporais, se comparadas às epilepsias temporais, têm menor percentual de pacientes com controle completo de crises. Ele acontece em 30 a 40% dos casos (IMMONEN *et al.*, 2010; LI *et al.*, 1999; SPENCER, Susan; HUH, 2008; TELLEZ-ZENTENO; DHAR; WIEBE, 2005; WYLLIE *et al.*, 1998). Cabe ressaltar que, mesmo com a redução da eficácia, os resultados cirúrgicos ainda são superiores à introdução progressiva de novos fármacos (tratamento conservador)(KWAN, Patrick *et al.*, 2009).

1.1.5.4 Cirurgias Paliativas em Epilepsia

Quando a epilepsia tem características multifocais, nas síndromes generalizadas ou há sobreposição da EZ com área não passível de ressecção, as cirurgias paliativas são uma opção. Dentre elas, destacam-se o implante de estimulador vagal (VNS)(GEORGE *et al.*, 1994; RAMSAY *et al.*, 1994), implante de estimulador encefálico profundo (DBS)(SALANOVA *et al.*, 2015), neuroestimulação responsiva (RNS)(HECK *et al.*, 2014; SUN; MORRELL, 2014) e as calosotomias (SPENCER, S. S. *et al.*, 1988). Métodos paliativos, em geral, reduzem em aproximadamente 50% a frequência de crises de alta morbidez, em 50% dos pacientes (DE TISI *et al.*, 2011; DEGIORGIO *et al.*, 2000; HECK *et al.*, 2014; HOSAIN *et al.*, 2000; MORRIS 3RD *et al.*, 2013; MORRIS 3RD; MUELLER, 1999; PANEBIANCO *et al.*, 2015; SALANOVA *et al.*, 2015)

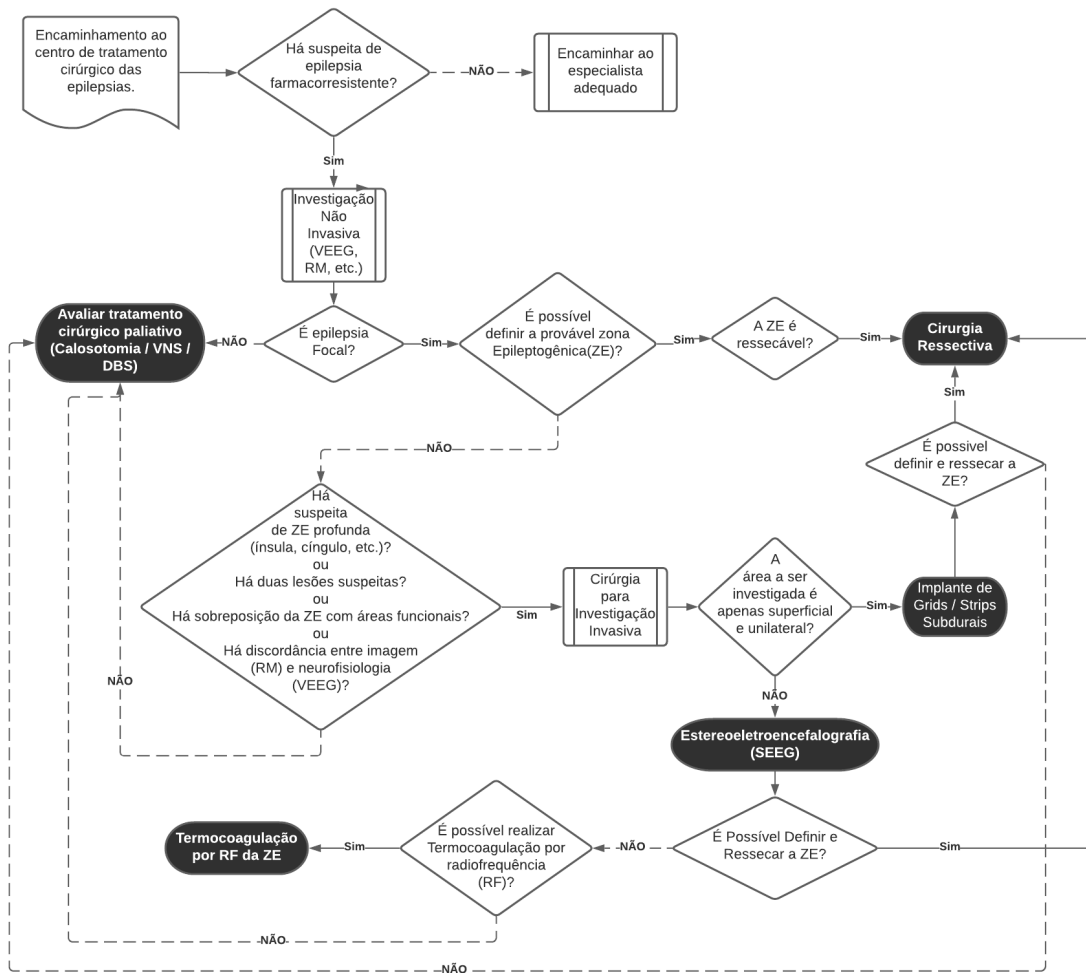


Figura 3. Fluxograma Para o Tratamento Cirúrgico das Epilepsias. Fluxo adotado no Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias – NATE do Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

1.1.6 Redes Neurais e Potenciais Elétricos

O encéfalo é constituído de uma infinidade de redes neurais interconectadas. Essas conexões podem ser entre redes próximas ou distantes no domínio espacial. Neurônios e redes neurais geram oscilações do potencial elétrico extracelular em diferentes frequências de 0,05 a 500Hz (BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004).

Historicamente, o estudo da atividade cortical através dos potenciais elétricos progrediu, da escala macroscópica não invasiva por meio da eletroencefalografia (EEG)(BERGER, 1929), para escala macroscópica invasiva com a eletrocorticografia (ECoG), microscópica invasiva com eletrodos cerebrais profundos (potencial de campo local - LFP), culminando com o registro microfisiológico dos potenciais de membrana (*spiking*) (PETSCHÉ; POCKBERGER; RAPPELSBERGER, 1984). A Figura 4 ilustra essa classificação.

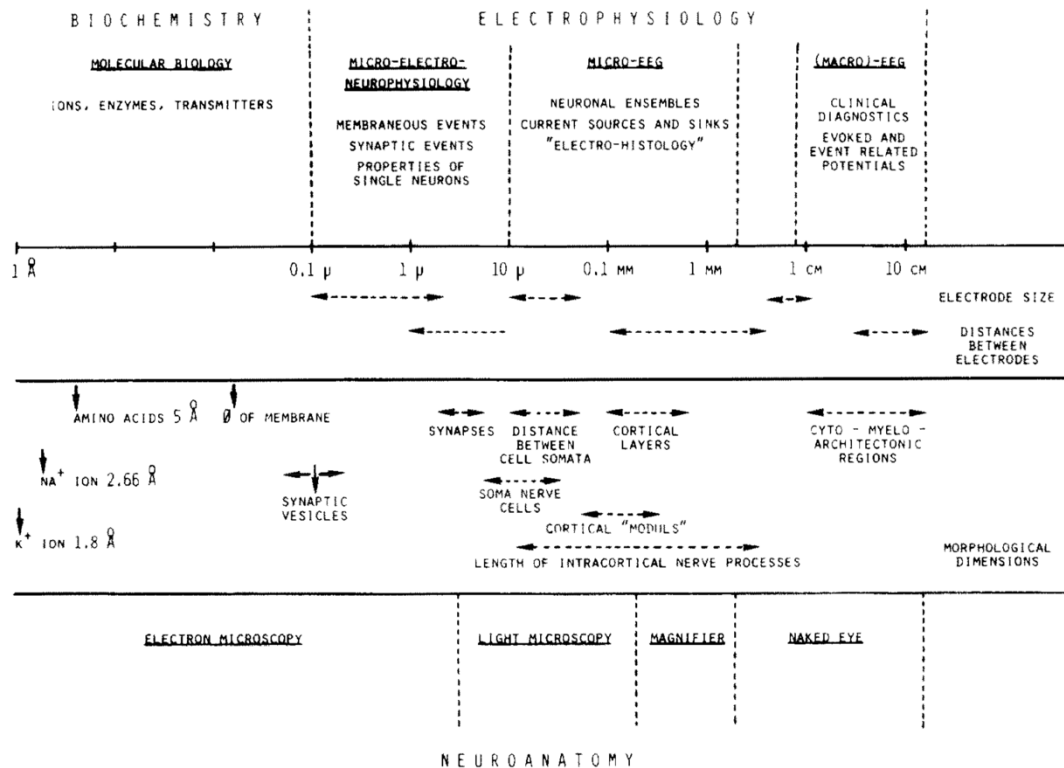


Figura 4. Escala dos Métodos de Investigação em Neurociência.

Métodos em neurociências e sua abrangência em relação às diferentes estruturas corticais e componentes teciduais. Extraída de (PETSCHÉ; POCKBERGER; RAPPELSBERGER, 1984).

Inúmeros são os processos intra e extracelulares envolvidos na perturbação do campo elétrico que é registrado através das técnicas neurofisiológicas. Eles incluem os eventos sinápticos químicos, elétricos (*GAP-junctions*), condução efática, *spikes* de cálcio, citoarquitetura neuronal e condução por volume (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012).

Há uma relação inversamente proporcional entre a energia do potencial de campo local (LFP) e a frequência da oscilação. Essa relação é fruto da organização estrutural do sistema nervoso. Os atrasos sinápticos, as propriedades de excitabilidade da membrana celular e da condução axonal fazem com que grandes redes só consigam oscilar em frequências mais baixas. Em contrapartida, redes osciladoras de alta frequência são geradas por pequenos grupos de neurônios próximos espacialmente. Experimentalmente, frequências de oscilação acima de 100 Hz apresentam correlação direta com a frequência de disparo (*spiking*) de neurônios adjacentes

ao eletrodo, enquanto frequências de oscilação menores (abaixo de 40Hz) são influenciadas por diversos fatores à distância (condução por volume, correntes de cálcio etc.) e não tem uma correlação linear com a frequência de disparo dos neurônios adjacentes. Diferentes substratos geradores de baixa frequência podem, através da condução por volume, gerar perturbações à distância no campo elétrico. Portanto, em frequências mais baixas (até 40Hz) o LFP reflete a perturbação resultante do campo elétrico em toda a área de amostragem do eletrodo, não relacionada necessariamente à frequência de disparo neuronal das células adjacentes (ENGEL, A K; FRIES; SINGER, 2001). Para inferir a topografia do substrato gerador, a partir do LFP em baixa frequências, é fundamental a correlação com o registro de disparo neuronal (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012; BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004; BUZSÁKI; WANG, 2012).

Para melhor entendimento da função, além do conhecimento dos processos neurofisiológicos, é fundamental o conhecimento da estrutura da rede neural e da codificação do fluxo de informação. Os principais métodos de estudo envolvem modelagem das redes baseada em características obtidas através de estudos anatômicos, histológicos, de conectividade e neurofisiológicos. O estudo de redes complexas não é restrito à neurociência e os processos e modelagem são similares aos utilizados em áreas como física, ecologia e economia, com respostas que mimetizam as observadas *in vivo*, dentro de contextos específicos. Devido à limitação em termos de elementos e características inseridas no modelo, o processo é uma simplificação da realidade e obviamente tem limitações e de acordo com o tipo de modelagem escolhida. Uma das principais limitações é a não simulação das características dinâmicas da rede como a mudança da força sináptica entre os circuitos em processos como aprendizado e memória dentre outras (STROGATZ, 2001).

Os dados de modelagem e experimentais corroboram a teoria de que o sincronismo através do acoplamento de fase entre dois circuitos osciladores de diferentes frequências permite conectar pequenos circuitos locais com áreas à distância e circuitos maiores. Isso permite um fluxo de informação eficaz com gasto energético reduzido (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012; BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004; PFURTSCHELLER; LOPES DA SILVA, 1999; VARELA *et al.*, 2001). Os processos cognitivos e algumas doenças como a epilepsia têm, em sua gênese, alterações na dinâmica de funcionamento das redes, envolvendo diretamente o sincronismo entre áreas e conseqüentemente o funcionamento da rede neural, sem necessariamente ocorrer uma mudança estrutural significativa (BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004;

CSICSVARI *et al.*, 2003; DA SILVA *et al.*, 2003; MILLER, Robert, 2007; STERIADE, M, 2001; UHLHAAS; SINGER, 2006).

Por suas características dinâmicas, do ponto de vista matemático, as redes neurais são sistemas não lineares e extrapolações dos modelos para a aplicação clínica devem levar em conta esse fator.

1.1.7 Epilepsia e Sincronismo de Circuitos Neurais

O sincronismo é uma concordância de uma característica particular, no tempo, entre dois osciladores dinâmicos (BROWN; KOCAREV, 2000). Sincronismo entre substratos neurais pode se manifestar de diversas formas, correlação no domínio do tempo ou coerência no domínio da frequência (NUNEZ *et al.*, 1997, 1999; SANNITA, 2000) e várias outras medidas não lineares (STAM; VAN DIJK, 2002)

Há um tempo considerável, a epilepsia é descrita como um grupo de doenças caracterizada por atividade síncrona excessiva (PENFIELD; JASPER, 1954). Entretanto, os mecanismos que envolvem a epileptogênese, apesar de extensa investigação, continuam não elucidados na maioria dos casos (BRAGIN; WILSON; ENGEL JR., 2000; DA SILVA *et al.*, 2003; SHORVON, 2011). As epilepsias são um grupo heterogêneo, com múltiplas etiologias e desenvolvidas em um sistema dinâmico. Essas características impõe um grande desafio. Partindo do modelo sugerido por (LENNOX, 1941), evoluímos de um conceito de reservatório Figura 5, em que múltiplos elementos somados a uma predisposição genética causam um transbordamento (crise epiléptica), para o de modelos de circuitos dinâmicos que apresentam resiliência variável a estímulos pró-ictogênicos (DA SILVA *et al.*, 2003; JIRUSKA *et al.*, 2013; MORAES *et al.*, 2019; TRUCCOLO *et al.*, 2011; UHLHAAS; SINGER, 2006)

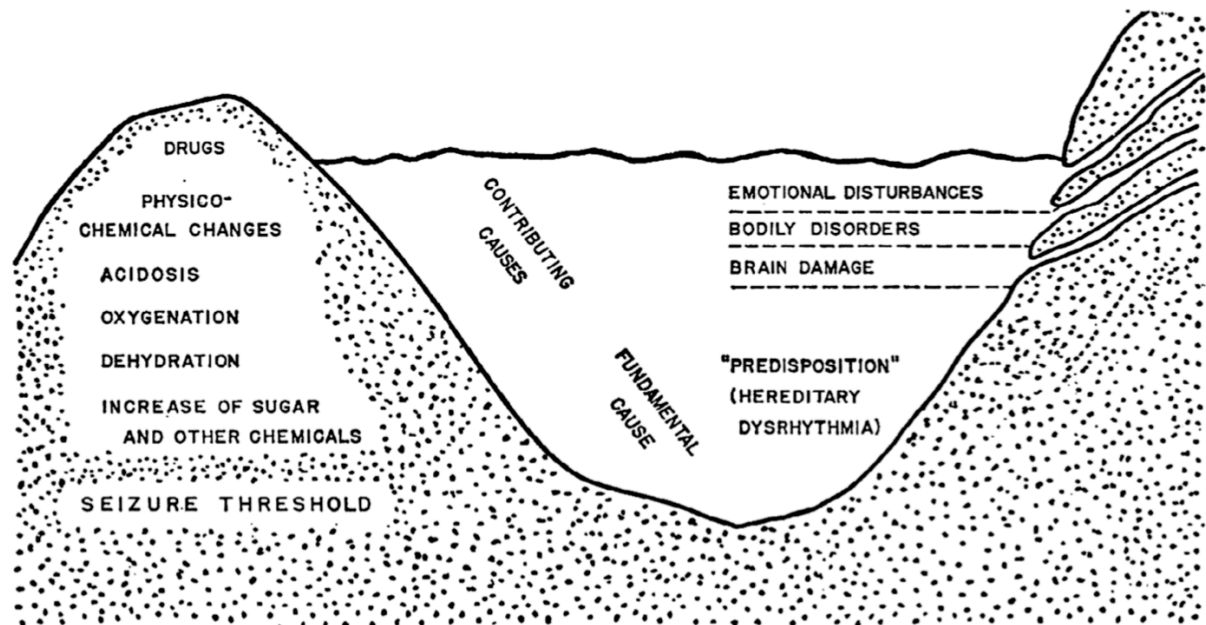


Figura 5. Modelo de Epileptogênese.

Analogia representando um reservatório que contém as causas relacionadas à epilepsia, predisposição genética e fatores que influenciam no limiar para crise. O transbordamento corresponde à crise epiléptica. Retirado de (LENNOX, 1941).

O sincronismo em faixas de frequência mais elevadas beta (13 - 30Hz) e gama (30 – 200Hz) é gerado por conexões córtico-corticais entre células de uma mesma topografia e à distância (ENGEL, A K *et al.*, 1991; LOWEL; SINGER, 1992). Quanto maior a frequência de oscilação, maior a correlação com os disparos (*spiking*) dos neurônios locais (BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004; BUZSÁKI; WANG, 2012). Frequências mais baixas na faixa alfa (7,5 – 13 Hz), teta (3,5 – 7,5 Hz) e delta (< 3Hz), são geradas por circuitos cortico-subcorticais, sendo o tálamo uma estrutura de destaque (LLINÁS; STERIADE, 2006; STERIADE, M, 2001).

Em crises do tipo ausência, o elevado sincronismo de alças tálamo-corticais é capaz de perturbar globalmente os processos cognitivos relacionados com consciência (NIEDERMEYER; LOPES DA SILVA, 2005). A manifestação eletroencefalográfica desse sincronismo é o complexo espícula-onda 3Hz detectável em várias áreas da superfície cortical. Apesar de ser um achado difuso na superfície cortical, estudos envolvendo modelos animais, genéticos e lesionais, demonstram que há um início focal com recrutamento difuso rápido (MEEREN *et al.*, 2002; STERIADE, Mircea; CONTRERAS, 1998). O complexo é detectável ipsilateralmente em animais submetidos a talamectomia unilateral (STERIADE, Mircea; CONTRERAS, 1998), portanto não são apenas mecanismos talâmicos envolvidos na geração das crises.

Diversos estudos demonstram que o aumento difuso do sincronismo não é uma regra em epilepsia. As alterações de sincronia são dinâmicas e o comportamento varia de acordo com a topografia em relação a EZ, período (interictal, pré-ictal, ictal e pós-ictal) e atratores que convergem a atividade dos osciladores neurais para uma resposta comum (DA SILVA *et al.*, 2003; MORAES *et al.*, 2019; UHLHAAS; SINGER, 2006).

Em estudo com pacientes, utilizando registro simultâneo de magnetoencefalografia (MEG) e EEG, durante crises generalizadas (período ictal), (DOMINGUEZ LUIS GARCIA *et al.*, 2005), evidenciaram um aumento da sincronia de fase local nas faixas beta e gama, mas sincronia normal ou reduzida entre áreas distantes. Baseado nesses dados, o conceito de hipersincronismo difuso durante as crises generalizadas não se sustenta. (VAN PUTTEN, 2003) investigou pacientes com epilepsias focais e generalizadas utilizando um índice baseado na sincronia de fase. O aumento da sincronia de fase entre áreas vizinhas teve boa correlação com as crises apresentadas pelos pacientes, sendo um possível método para detecção automatizada das crises.

Na fase pré-ictal, (LE VAN QUYEN *et al.*, 2003) identificaram uma redução da sincronia na faixa beta em cerca de 2/3 das crises de pacientes com epilepsia focal neocortical. Esse fenômeno ocorreu nas topografias adjacentes à EZ. Pode-se inferir que a dessincronia ao redor da EZ pode facilitar a geração de crises pelos osciladores epileptógenos, devido a uma redução da influência da rede adjacente sobre esses neurônios. Sem a influência das redes ao redor, seria mais fácil gerar um circuito reverberante que posteriormente se propagaria gerando a crise epiléptica.

No período interictal, estudos com ressonância magnética funcional (conectividade e tractografia) encontraram menor conectividade entre as áreas ao redor e à distância da EZ em pacientes com epilepsias focais (DUMAS DE LA ROQUE *et al.*, 2005; WAITES *et al.*, 2006).

1.1.8 Excitabilidade e Sincronismo em Epilepsia

A correlação linear entre excitabilidade e sincronismo é natural, visto que o EEG ECoG e LFP, obviamente, detectam oscilações geradas por potenciais de membrana e sinápticos sincronizados. Dados clínicos também corroboram esse raciocínio, visto que alterações que aumentam a excitabilidade celular são potencialmente epileptogênicas, como é o caso da hipocalcemia por exemplo. Porém aumentando a área de amostragem e resolução espacial é possível observar que essa relação não é uma verdade universal (MEDEIROS; MORAES, 2014). Estudos *in vitro* como o de (VON KROSIGK; BAL; MCCORMICK, 1993),

demonstram que o aumento do tônus inibitório por ativação de circuitos GABAérgicos pode ter papel fundamental na geração de atividade hipersíncrona similar a observada nas crises de ausência. Ou seja, menor excitabilidade pode causar aumento de sincronia e crises epiléticas. Além disso, existem evidências que transmissão por sinapses elétricas (*gap junction*, efáticas) podem facilitar o hipersincronismo (CARLEN *et al.*, 2000) e o uso de bloqueadores de *gap junctions* inibe crises em modelo animal de epilepsia focal (NILSEN; KELSO; COCK, 2006).

É inegável que, fármacos que reduzem a excitabilidade celular tem efeito anticrises. A grande maioria dos MACs são bloqueadores de canais iônicos, reduzindo a excitabilidade da membrana, porém o fato da eficácia no controle de crises estar estagnada mesmo com o desenvolvimento de inúmeros novos medicamentos (ZACCARA; SCHMIDT, 2017), é um alerta de que provavelmente esgotamos as possibilidades dessa atuação inespecífica ligada à excitabilidade. Intervenções voltadas a manipulação da sincronia entre circuitos são candidatas com potencial para melhorar os resultados já estabelecidos pelo tratamento farmacológico tradicional.

1.2 SONDAGEM ATIVA DE REDES NEURAIS EPILEPTOGÊNICAS

Trabalhando com sistemas dinâmicos, que apresentam variabilidade elevada entre indivíduos, não é simples definir parâmetros espontâneos únicos de análise que tenham aplicação em todo contexto. Tal fato é exemplificado pela dificuldade de, analisando o EEG espontâneo realizar a predição de crises epiléticas. Mesmo com análises não-lineares, a capacidade de predição habitualmente não ultrapassa a escala de minutos, em muitos métodos sendo discutível se é realmente uma predição ou apenas detecção precoce (ANDRZEJAK *et al.*, 2009; MORMANN *et al.*, 2007). Abordagens mais recentes têm utilizado algoritmos com análises paramétricas lineares e não-lineares combinadas, o que mostra melhora nos parâmetros de detecção, mas ainda extremamente variável entre os indivíduos (FREESTONE; KAROLY; COOK, 2017; KAROLY *et al.*, 2017; KUHLMANN; KAROLY; *et al.*, 2018; KUHLMANN; LEHNERTZ; *et al.*, 2018).

A sondagem ativa com estímulos que apresentam respostas estáveis e estereotipadas, entre os indivíduos, desde que alterada por estados patológicos de forma específica, pode ser uma estratégia eficaz. Um exemplo consagrado é o uso da fotoestimulação intermitente para auxílio diagnóstico em epilepsias com fotossensibilidade (MARTINS DA SILVA; LEAL, 2017). Desde a descrição da relação entre a fotoestimulação intermitente e epilepsia, poucos métodos de sondagem ativa foram descritos. A maioria utiliza estímulos elétricos como método

de sondagem (KALITZIN *et al.*, 2005; VALENTÍN *et al.*, 2005), que auxiliam de forma significativa na identificação da EZ, mas não refletem necessariamente o funcionamento espontâneo das redes neurais e tem limitação quanto ao uso crônico (KALITZIN *et al.*, 2005; KOKKINOS *et al.*, 2013).

Mais recentemente, a resposta auditiva evocada em regime permanente (*auditory steady-state evoked response*) demonstra potencial na sondagem ativa de circuitos neurais. Inicialmente, descrita e utilizada para avaliação de limiar auditivo em indivíduos não cooperativos, como recém nascidos (GALAMBOS; MAKEIG; TALMACHOFF, 1981), apresenta alterações nos indivíduos em surto psicótico (HAMM; GILMORE; CLEMENTZ, 2012; SPENCER, K M *et al.*, 2008, 2004) e ELT medial (MATSUBARA *et al.*, 2019).

1.3 RESPOSTA AUDITIVA EVOCADA EM REGIME PERMANENTE (ASSR)

1.3.1 Conceito de ASSR

As respostas auditivas evocadas podem ser divididas em duas categorias, os potenciais evocados auditivos transitórios (ERPs) e as respostas auditivas evocadas em regime permanente (ASSR) (Linden *et al.*, 1987; Picton, Dauman, *et al.*, 1987; Picton, Skinner, *et al.*, 1987). ERP são alterações desencadeadas no LFP do EEG basal devido à apresentação de um estímulo auditivo súbito, que ativa a via auditiva aferente primária (**Figura 6**) com uma frequência baixa de apresentação, a qual permite o retorno da rede neural ativada a seu estado basal. Dessa forma os ERP apresentam uma latência fixa e acoplamento de fase em relação ao estímulo (Pfurtscheller e Lopes Da Silva, 1999; Mouraux e Iannetti, 2008). A apresentação periódica e duradoura do estímulo, em uma frequência de repetição elevada, interagindo com a rede neural primária e de processamento auditivo antes do retorno ao estado basal, gera uma resposta com amplitude e fase constantes ao longo do tempo que caracterizam a ASSR. Essa característica permite quantificar a ASSR de forma inequívoca quando avaliada no domínio da frequência em que o estímulo foi apresentado (Zhang *et al.*, 2013). Adicionalmente a taxa de estimulação, outra forma de gerar-se uma ASSR se dá pela apresentação de tons supra limiares modulados em amplitude (AM) (Picton, Dauman, *et al.*, 1987). Os AM são gerados a partir multiplicação de duas ondas senoidais puras. A senóide de maior frequência é denominada portadora (f_c) e possui íntima relação com a região da membrana basal da cóclea que será estimulada. A f_c determina o substrato neural que será recrutado. A senóide de menor frequência é denominada moduladora (f_m) e está correlacionada a frequência de ativação de grupos neuronais recrutados pela f_c . A rede neural recrutada será forçada a oscilar na mesma frequência da senóide

moduladora (f_m). A latência para obtenção da resposta depende da intensidade, frequência carreadora e moduladora do estímulo (Azzena *et al.*, 1995; Santarelli *et al.*, 1995; Picciotti *et al.*, 2012).

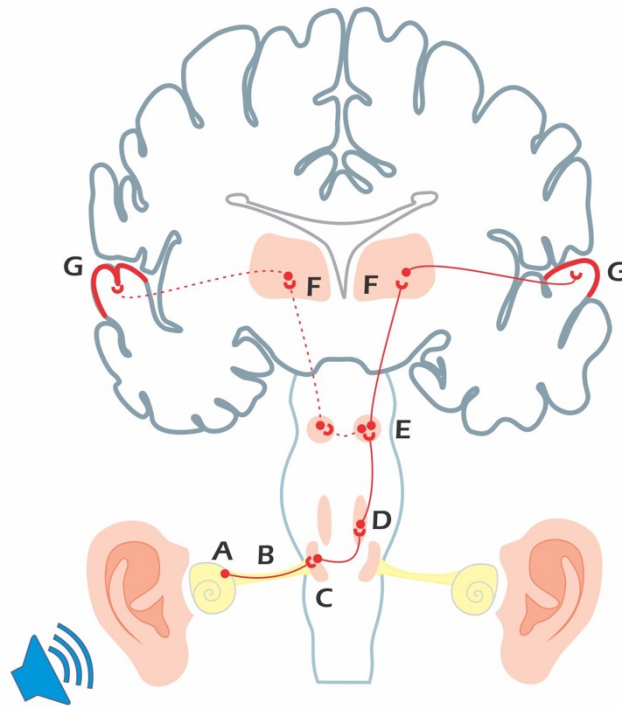


Figura 6. Via Aferente Primária Simplificada.

A: gânglio coclear (espiral). **B:** nervo coclear. **C:** núcleo coclear. **D:** núcleo olivar superior **E:** colículo inferior. **F:** corpo geniculado medial (tálamo). **G:** giro temporal transverso de Heschl (Broadman 41 e 42).

Apesar de algumas teorias progressas definirem a ASSR como um somatório linear dos ERP estudos posteriores demonstraram que as bases neurofisiológicas desses dois fenômenos não são semelhantes. Enquanto o ERP corresponde à mensuração de alterações no LFP geradas pelo estímulo auditivo (Pfurtscheller e Lopes Da Silva, 1999) ao longo da via auditiva primária (ex. potenciais evocados auditivos de tronco encefálico – BERA), a ASSR é resultado do acoplamento de uma rede neural oscilatória endógena ao ERP gerado pelo estímulo sensorial repetido de forma periódica (*oscillatory entrainment mechanism*) (Regan, 1966a; b; Galambos *et al.*, 1981; Azzena *et al.*, 1995; Santarelli *et al.*, 1995; Zhang *et al.*, 2013). Portanto, a ASSR é resultado dos mecanismos regulatórios endógenos do oscilador.

Em humanos, ASSR geradas por frequências moduladoras na faixa de 40 Hz através de tons modulados em amplitude apresentam maior energia do sinal no registro por EEG (AZZENA *et al.*, 1995; SANTARELLI *et al.*, 1995)

1.3.2 Substrato da ASSR

Até a elaboração desse manuscrito, não encontramos descrita na literatura avaliação das respostas de ASSR em humanos realizada com registros invasivos. As inferências são baseadas em métodos não invasivos como EEG e MEG. O artigo de (LIÉGEOIS-CHAUVEL *et al.*, 1994), avaliou os componentes de latência média dos ERP relacionados à estimulação auditiva, que provavelmente estão envolvidos na geração da ASSR. Foram utilizados pacientes com implante de eletrodos invasivos nos giros temporais transversos. Tais ERP estão localizados na parte pósteromedial do giro temporal transversal (anterior quando 02 giros temporais transversos estão presentes) e tálamo.

1.3.3 Topografia da ASSR

Estudos em humanos, utilizando EEG e MEG, evidenciam as prováveis fontes da ASSR gerada por frequências moduladoras próximas a 40 Hz envolvendo a área auditiva primária (Figura 7). Em frequências mais elevadas, como 80 Hz, as fontes principais são mais relacionadas ao tronco encefálico. circuitos talâmicos estão envolvidos em ambos os espectros de frequência (AZZENA *et al.*, 1995; LIÉGEOIS-CHAUVEL *et al.*, 1994; MELNYNYTE *et al.*, 2018; PICCIOTTI *et al.*, 2013; SANTARELLI *et al.*, 1995; ZHANG *et al.*, 2013).

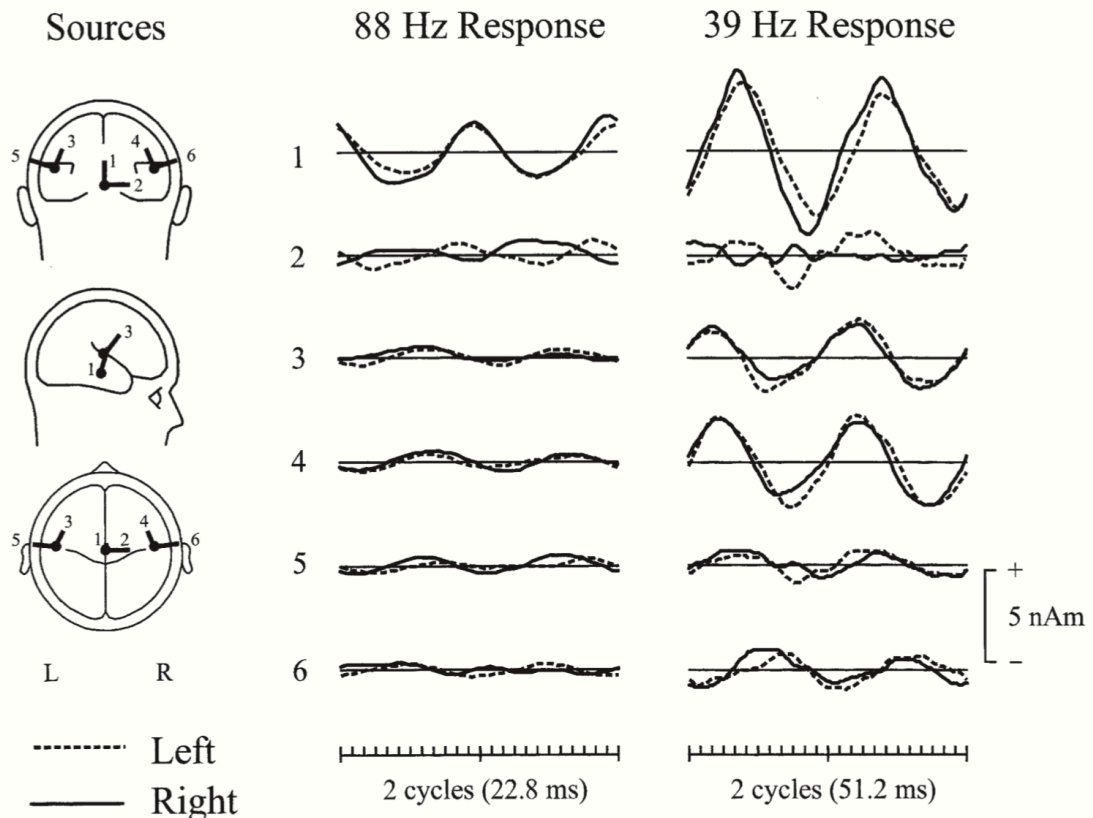


Figura 7. Dipolos da ASSR em 39 e 80 Hz.

Morfologia das ondas no domínio do tempo das respostas captadas no EEG de escalpo com estimulação auditiva para geração de ASSR em 88 e 39 Hz. Os vetores das fontes geradoras (*sources*) estão representados à esquerda. A linha tracejada representa estimulação da orelha esquerda e a linha contínua da orelha direita. Os vetores principais gerados pela ASSR de 39 Hz são 1, 3 e 4. A ASSR de 80Hz tem o vetor 1 como principal. Figura extraída de (HERDMAN *et al.*, 2002).

1.3.4 ASSR Em Estados Patológicos

Conforme previamente citado, após a descrição inicial da ASSR, aplicações translacionais foram sendo investigadas devido ao potencial dessa técnica em avaliar a viabilidade da via auditiva e sincronismo tálamo-cortical (KOZONO *et al.*, 2019).

1.3.4.1 ASSR Em Transtornos Psiquiátricos

Primeira aplicação fora do espectro auditivo, a avaliação de pacientes com esquizofrenia em surto psicótico foi a materialização do potencial de aplicação da ASSR em processos patológicos. Os estudos demonstram que pacientes em surto são incapazes de gerar a ASSR em 40 Hz e que o tratamento com antipsicóticos reverte esse déficit (HAMM; GILMORE; CLEMENTZ, 2012; SPENCER, K M *et al.*, 2008, 2004). Esse dado é congruente com estudos utilizando outras modalidades sensoriais que também apresentam deficiência. A

esquizofrenia está relacionada há uma redução da capacidade de sincronismo local e à distância (SPENCER, K M *et al.*, 2004; UHLHAAS; SINGER, 2006).

1.3.4.2 ASSR Em Modelos De Ictogênese Em Animais

A dinâmica da ASSR em modelos animais de epilepsia é descrita em estudo publicados pelo Núcleo de Neurociências da UFMG (NNC – UFMG). O modelo utilizado foi o da linhagem *Wistar Audiogenic Rat (WAR)*, modelo genético de crises epiléticas reflexas audiogênicas (GARCIA-CAIRASCO *et al.*, 1992). Caracterizam o modelo crises epiléticas reflexas secundárias a estímulos acústicos de levada intensidade (110 dB), ausência de crises espontâneas recorrentes (CASTRO *et al.*, 2017) e maior susceptibilidade a geração de crises com eletrochoque, injeção de pilocarpina e pentilenotetrazol (SCARLATELLI-LIMA *et al.*, 2003). Os *WARs* também manifestam comorbidades diversas, incluindo stress e ansiedade (GARCIA-CAIRASCO; UMEOKA; CORTES DE OLIVEIRA, 2017).

Durante a geração de crises audiogênicas, (PINTO, 2014; PINTO *et al.*, 2017) registraram o LFP no colículo inferior dos ratos *WAR* e mensuraram a energia na faixa da ASSR de 53,71 Hz e a variância circular entre o sinal do estímulo sonoro (envelope da frequência moduladora) e a ASSR. Foi observado que em estímulos auditivos sublimiares para crise (85 dB) não há diferença entre a energia e variância circular na faixa de frequência da ASSR se comparados *WARs* com os controles. Entretanto, quando o estímulo de 110 dB é iniciado, ocorre um aumento da variância circular (menor sincronismo entre os circuitos) que ao decorrer da crise se reduz e permanece reduzida no período pós-ictal, se elevando após a interrupção do estímulo sonoro no último *epoch* registrado (PINTO *et al.*, 2017). Tais achados sugerem que em *WARs* ocorre uma redução do sincronismo no colículo inferior imediatamente antes do início da crise Figura 8.

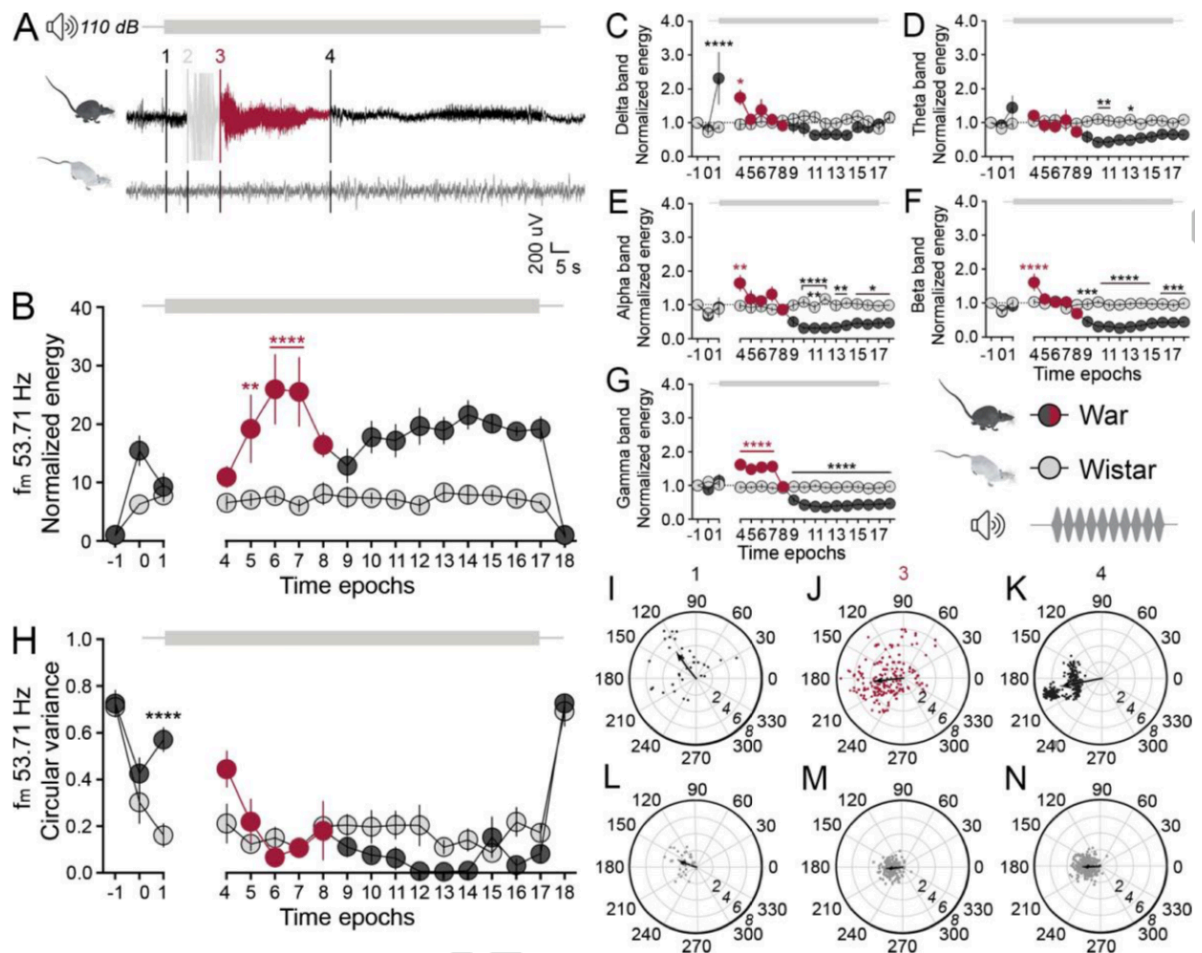


Figura 8. ASSR em Modelo Animal de Epilepsia Audiogênica.

Comparação entre energia normalizada pelo período basal, na faixa de frequência da ASSR (53,71Hz) e demais bandas do EEG, além da variância circular entre ratos Wistar (controle) e WARs. Tempo -1 sem estímulo auditivo, tempo 0 início da estimulação auditiva. A queda na energia normalizada nas faixas de frequência é compatível com o período de resposta eletrodecremental do período pós-ictal. O período 1 a 3 foi removido devido a presença de inúmeros artefatos de movimento secundários às manifestações motoras da crise epiléptica nos WAR. Extraída de (PINTO *et al.*, 2017).

1.3.4.3 ASSR Na Epilepsia De Lobo Temporal Em Seres Humanos

Os estudos de (MATSUBARA *et al.*, 2018, 2019) são os únicos, até o momento, a avaliar a ASSR em pacientes com epilepsia. A ASSR em 40 Hz foi mensurada por MEG pacientes com epilepsia de lobo temporal medial unilateral secundária a esclerose hipocampal. Foram administrados estímulos auditivos unilaterais (ipsi e contralateral à esclerose hipocampal). Uma redução na assimetria contralateral ao estímulo auditivo foi observada no lobo temporal responsável pela epilepsia (com estímulos unilaterais em condições fisiológicas, a energia da resposta encefálica contralateral é superior à ipsilateral ao estímulo auditivo) (MATSUBARA *et al.*, 2018).

1.4 OBJETIVOS GERAIS

Apesar dos avanços em investigação não invasiva e tratamento farmacológico, não ocorreu uma melhora significativa nos desfechos relacionados ao tratamento das epilepsias nas últimas décadas (ENGEL, Jerome, 2016; ZACCARA; SCHMIDT, 2018). Tal fato pode ser explicado pela persistência do foco de estudo no equilíbrio excitação x inibição e nas análises lineares ou não lineares isoladas do EEG espontâneo (CHANG *et al.*, 2018; JIRUSKA *et al.*, 2013). Os métodos de neuromodulação seguem princípios muito similares aos farmacológicos, focados na excitabilidade e em métodos de detecção passiva de crises e ou atividade epileptiforme, esta também pode ser uma justificativa para estagnação dos efeitos dessas terapêuticas (FREESTONE; KAROLY; COOK, 2017; JIRUSKA *et al.*, 2013).

Com o objetivo de encontrar novos biomarcadores de epileptogênese, através da sondagem ativa do circuito epiléptico, utilizando uma técnica sem potencial ictogênico intrínseco, realizamos um estudo que avalia as respostas auditivas evocadas em regime permanente ASSR (GALAMBOS; MAKEIG; TALMACHOFF, 1981) em pacientes com epilepsia focal farmacorresistente. As questões que pretendemos responder com o presente estudo são:

É possível detectar a ASSR em LFP de pacientes submetidos a implante profundo pela técnica de estereoeleetroencefalografia (TALAIRACH *et al.*, 1962, 1961a)?

As respostas auditivas evocadas em regime permanente sofrem alteração após a manipulação da zona epileptogênica?

Há correlação dos achados clínicos com alterações observadas em modelos de epilepsia?

1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar em quais áreas ao redor da área auditiva primária é possível detectar a ASSR na faixa de 40 Hz.

Avaliar o comportamento da energia do LFP e sincronismo de fase da ASSR na faixa de 40 Hz após a destruição parcial da provável zona epileptogênica.

Observar se há diferença no comportamento da ASSR na faixa de 40 Hz entre diferentes circuitos epileptogênicos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PERGUNTAS

A ASSR secundária à estimulação auditiva com tons modulados em amplitude na faixa de 40Hz é detectável no LFP de eletrodos implantados para investigação invasiva de epilepsia (SEEG)?

Em qual(is) topografias, dentre as investigadas, é possível detectar a ASSR na faixa de 40 Hz?

Há alteração da energia nas faixas de frequência não relacionadas à ASSR no período interictal após a termocoagulação por radiofrequência da provável EZ?

A termocoagulação por radiofrequência da provável EZ modifica a energia da ASSR na faixa de 40 Hz no período interictal?

A termocoagulação por radiofrequência da provável EZ modifica o sincronismo de fase da ASSR na faixa de 40 Hz no período interictal?

A ASSR apresenta respostas diferentes com EZ de macro circuitos epileptogênicos diferentes?

Sumariamente, o presente estudo tem como objetivo avaliar se a lesão parcial da zona epileptogênica através da termocoagulação por radiofrequência, altera a resposta auditiva do tipo ASSR em pacientes.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Diretrizes Éticas

Os procedimentos e experimentos foram realizados de acordo com a legislação brasileira (Resolução CNS 466/12), com aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho (CAAE: 69755417.6.3001.5125) e Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 69755417.6.0000.5149).

2.2.2 Seleção de Pacientes

Foram selecionados pacientes do Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho/Fundação Felice Rosso.

2.2.2.1 Critérios de Inclusão

Diagnóstico confirmado de epilepsia focal.

Farmacoresistência segundo os critérios da ILAE (KWAN, Patrick *et al.*, 2009).

Investigação não invasiva composta por Vídeo-eletroencefalografia, ressonância nuclear magnética do encéfalo 1,5 Tesla com protocolo para epilepsia (BERNASCONI *et al.*, 2019). Em casos não lesionais, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e/ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e MRI 3,0 Tesla.

Indicação de investigação invasiva com implante de múltiplos eletrodos profundos para definição da provável zona epileptogênica.

Indicação de realização de termocoagulação por radiofrequência da provável zona epileptogênica.

2.2.2.2 *Crítérios de Exclusão*

Procedimento neurocirúrgico prévio não relacionado a epilepsia.

Déficit auditivo moderado ou grave.

Uso de medicamentos pró-convulsivantes.

Sintomas psicóticos, diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno bipolar.

2.2.3 **Estimulação Auditiva**

2.2.3.1 *Sistema de Estimulação Auditiva*

Para realizar a estimulação auditiva para obtenção da ASSR foi utilizado um MP3 player SDMX24-008G-A46K - 8 GB (*Sandisk, Western Digital Corporation®*, San Jose, Estados Unidos) conectado a um par de fones de ouvido de condução aérea (*Dongguan Pengteng Hardware Electronics Co. LTD, Guangdong, China*) diâmetro 10mm, 32 Ohm, sensibilidade 102 Db, 1 KHz, potência 100 mW. Com esse sistema, o alto-falante fica a 25cm abaixo do conduto auditivo externo e o som é conduzido por um tubo até o plugue intra-auricular (Figura 9).

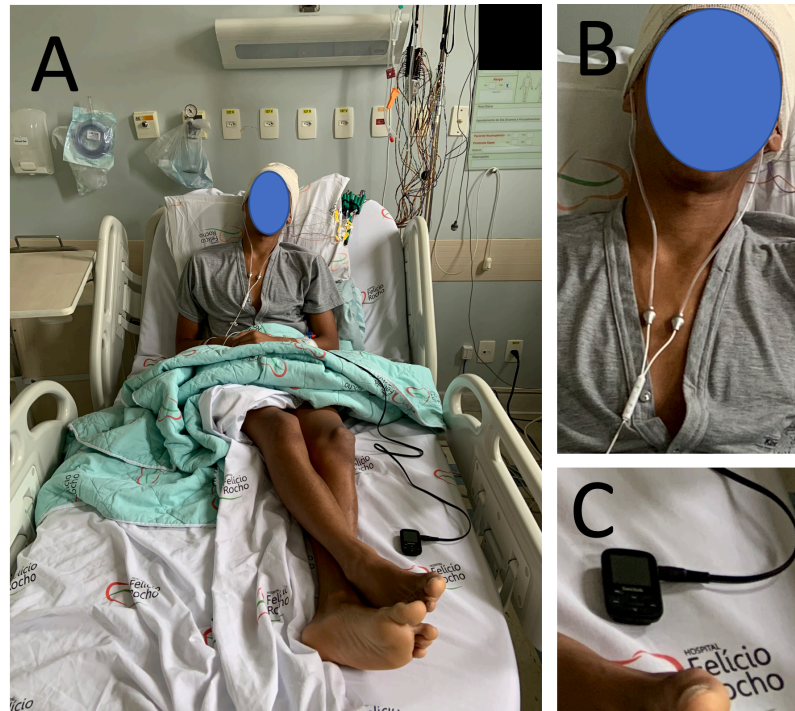


Figura 9. Sistema de Estimulação Auditiva.

Item A- montagem do sistema no paciente evidenciando a distância entre o alto-falante do fone de ouvido e o *mp3 player* e o cabeçote de conexão dos eletrodos cerebrais profundos. Item B – detalhe do fone de ouvido evidenciando o tubo que conduz o estímulo sonoro ao plugue intra-auricular e o autofalante (cápsula prateada). Item C – detalhe do *mp3 player* localizado próximo aos pés do paciente.

2.2.3.2 Estímulo Auditivo

O estímulo auditivo escolhido para gerar a ASSR foi um ruído branco modulado em amplitude (Frequência de 40,01Hz para registros com amostragem de 1 KHz e 40,04 Hz para registro com amostragem de 2 KHz), vide Figura 10. Essa pequena diferença na frequência moduladora visa ajustar o número de oscilações para números inteiros dentro da janela de análise do LFP e evitar espalhamento espectral. A amplitude do estímulo auditivo foi de 75 dB, com apresentação bilateral (biaural).

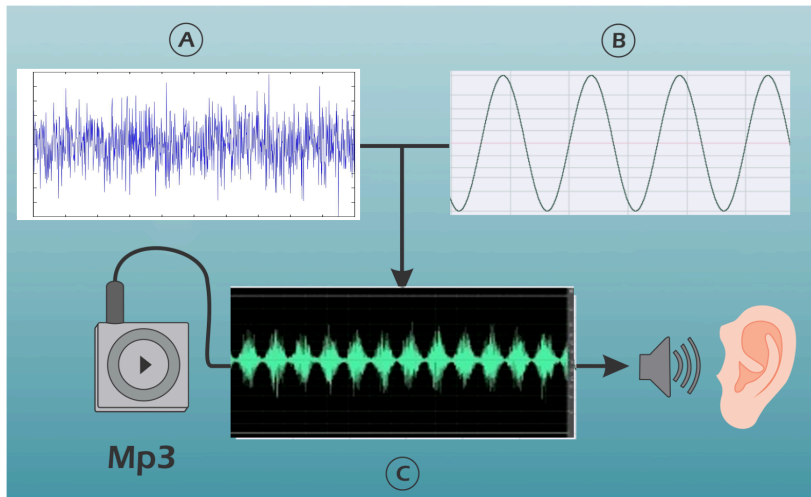


Figura 10: Estímulo Auditivo.

Item A - ruído branco. Item B – senoide da frequência moduladora (40, 01 ou 40, 04 Hz). Item C - estímulo auditivo para evocação da ASSR, ruído branco modulado em amplitude pela frequência moduladora.

Os arquivos de estimulação no formato *MPEG-1 (.mp3)* foram criados com o software *Adobe Audition 3.0®*. Eles são constituídos por dois canais. No canal **R** é reproduzida apenas a frequência moduladora (f_m) do estímulo auditivo e no canal **L** o estímulo auditivo propriamente dito (ruído branco modulado em amplitude). Mesmo durante o período de silêncio, o arquivo de *.mp3* é executado e a f_m (canal R) é processada no mp3 player, porém foi utilizado um multiplicador P2 mono (Figura 11, item A) para que somente o canal L fosse reproduzido nos alto-falantes do fone de ouvido.

2.2.3.3 Protocolos de Estimulação Auditiva

Cada paciente foi submetido a 02 *trials* de estimulação auditiva, um pré e outro pós-termocoagulação por RF. Cada trial é composto por um período basal (sem estimulação auditiva) de 30 segundos e posteriormente estimulação auditiva bilateral por 60 segundos com o ruído branco modulado em amplitude (Figura 11).

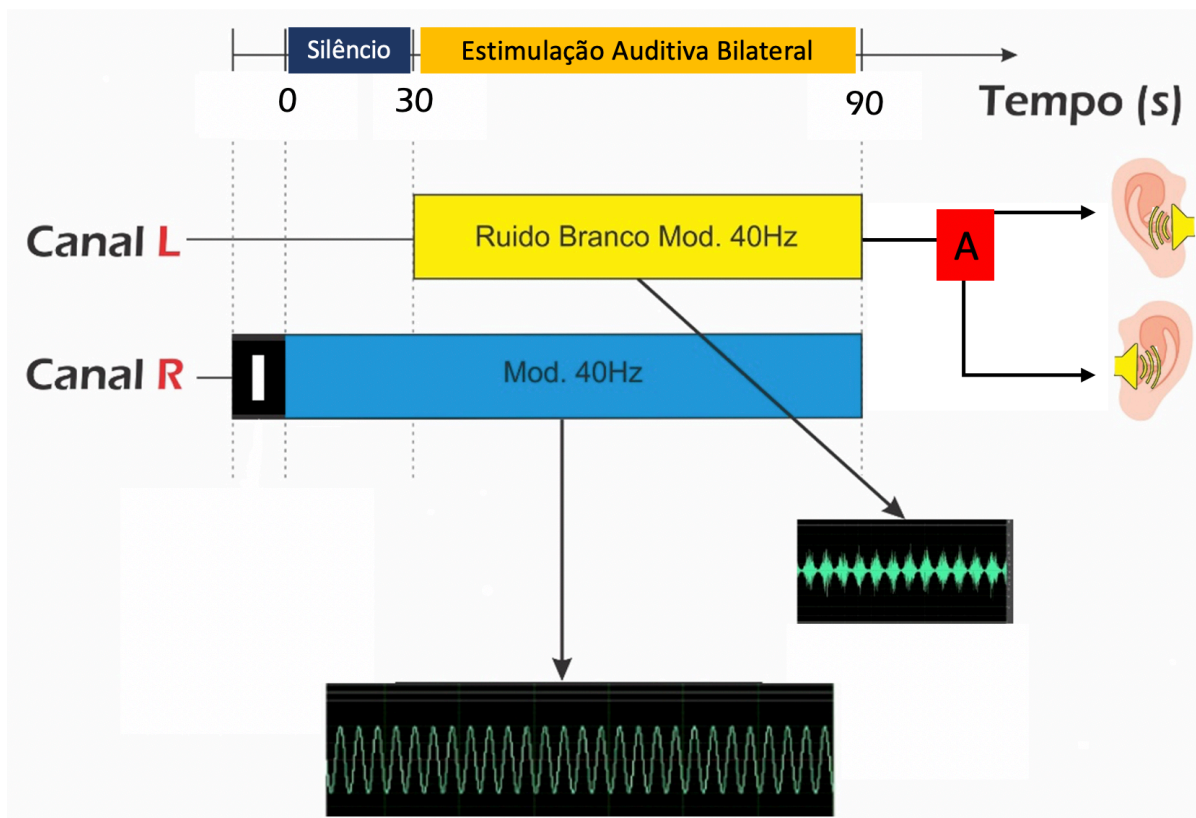


Figura 11. Estimulação Auditiva.

Inicialmente é feito o ajuste do sistema de estimulação (período I em preto). No tempo zero, o arquivo .mp3 começa a ser tocado no *mp3 player*. De 0 a 30 segundos os alto-falantes não geram nenhum estímulo sonoro, pois estão conectados apenas ao canal L na saída do *mp3 player* via multiplicador P2 mono (item A). De 30 a 90 segundos ambos os lados são estimulados com o ruído branco modulado em amplitude. A moduladora, presente no canal R, é processada no *mp3 player* durante os 90 segundos, sendo utilizada como mecanismo de controle para avaliar se há contaminação do sinal dos LFP por ruído eletromagnético gerado no *mp3 player*.

Os pacientes permaneceram com os olhos fechados e ficaram imóveis em todos os *trials*. Previamente, os pacientes foram orientados a focar a atenção no estímulo auditivo e potenciais distrações ambientais foram removidas ou controladas.

O momento de execução da estimulação auditiva é demonstrado na Figura 12. Nos dois *trials* de cada paciente (pré e pós-termocoagulação por RF), a dose dos MAC, o estado atencional, os parâmetros do sistema de registro eletrofisiológicos e posicionamento dos eletrodos

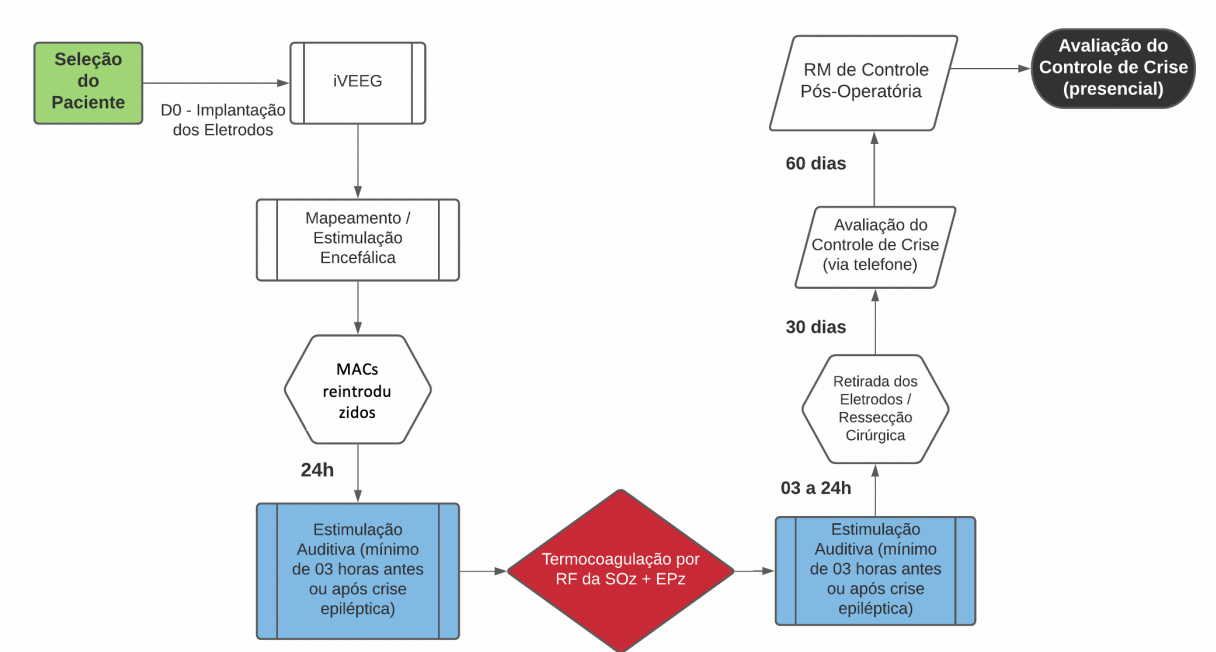


Figura 12: Protocolo de Estimulação Auditiva.

Fluxo do paciente após o implante de eletrodos cerebrais profundos, incluindo os momentos em que foram realizados os *trials* de estimulação auditiva para evocação da ASSR (quadros em azul). A estimulação par obtenção da ASSR ocorre, no mínimo, 24 horas após estimulação para mapeamento cortical e reintrodução dos MACs na posologia habitual do paciente. A Intervenção (termocoagulação por RF) está destacada em vermelho.

2.2.3.3.1 *Trial* com Estimulação Auditiva Para Controle da Qualidade do Sinal Neurofisiológico

Com intuito de descartar a inserção de ruído significativo, no sistema de registro, inserido pelo sistema de estimulação, foi realizado um teste de estimulação auditiva adicional. Três dos pacientes selecionados foram submetidos a esse *trial* adicional, após o primeiro *trial* de estimulação auditiva para obtenção da ASSR. O teste consistiu em remover os plugues do fone de ouvido após 30 segundos de estimulação auditiva, sem alterar a posição dos alto-falantes, *mp3 player* ou do sistema de registro (Figura 13). A retirada dos plugues não impede a detecção de um estímulo auditivo discreto pelo paciente, mas reduz de forma drástica a intensidade da estimulação auditiva. Caso o LFP esteja detectando apenas o sinal biológico, é esperada uma redução da energia do sinal na faixa de frequência da ASSR. Caso essa redução não ocorra, é provável que ruído eletromagnético do sistema de estimulação auditiva esteja contaminando o sinal do LFP.

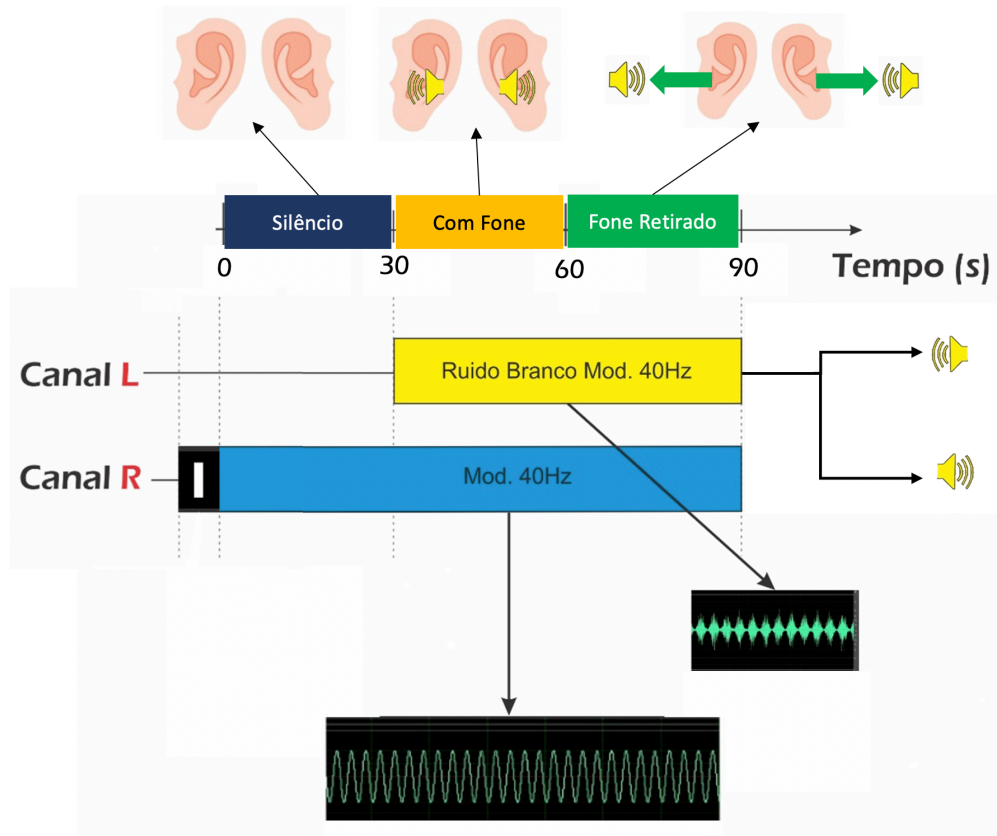


Figura 13. Controle da Qualidade do Sinal Biológico.

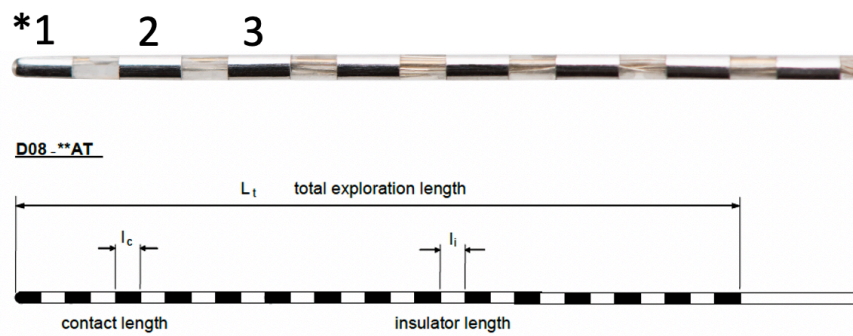
Trial adicional para descartar inserção de ruído eletromagnético do sistema de estimulação auditiva no registro do LFP.

2.2.4 Investigação Invasiva da Epilepsia

2.2.4.1 Método de Implantação Utilizado

Implante estereotáxico de múltiplos eletrodos cerebrais profundos pela metodologia de estéreo-eletoencefalografia (SEEG) (TALAIRACH *et al.*, 1961b). O número de eletrodos e local de inserção foi definido a partir da análise semiológica detalhada das crises, alterações nos exames de imagem, topografia da atividade epileptiforme VEEG de escalpo e áreas eloquentes associadas. Basicamente, são exploradas cirurgicamente as áreas funcionais que compõe os circuitos envolvidos na zona de início ictal, áreas de propagação precoce e tardia, áreas funcionais relacionadas e áreas para definição do limite de ressecção cirúrgica (ALOMAR *et al.*, 2016; GONZALEZ-MARTINEZ; CHAUVEL, 2017; SERLETIS *et al.*, 2014).

Foram utilizados eletrodos de platina-irídio Microdeep® (Dixi Medical®, Franche-Comté, França) cujas características estão descritas na Figura 14.



Área de Amostragem: 5mm \varnothing

Diâmetro Eletrodo: 0,8mm

Tamanho contato (l_c): 2mm

Espaçamento entre contatos (l_i): 1,5mm

Número de contatos: 05; 08; 10; 12 ;15 e 18

*Numeração começa no contato mais profundo (nº1)

Figura 14. Eletrodos Cerebrais Profundos *Microdeep*®.

Exemplo do eletrodo cerebral profundo utilizado para registro com foto magnificada ilustrando a numeração dos contatos (1 é contato mais profundo e os subsequentes vem em ordem crescente até o contato mais superficial).

O procedimento de implante tem várias etapas. A primeira é fixação craniana do halo de esterotaxia modelo *Leksell*® (*Elekta*® *Instrument AB, Estocolmo, Suécia*) sob anestesia geral (**Figura 15**). Posteriormente, o paciente é submetido a uma angiotomografia de crânio registrada com os fiduciais da estereotaxia. Utilizando o software *Surgiplan*® *Versão 10.1*, a ressonância magnética pré-operatória (sequência T1 isotrópica com 1mm e infusão de gadolínio em dose dobrada) e a angiotomografia são corregistradas e fusionadas. Os pontos de entrada e alvos dos eletrodos são definidos de acordo com o diagrama de investigação cirúrgica definido previamente (**Figura 16**). Após definição dos alvos e trajetórias, é realizado o implante dos eletrodos.

O implante dos eletrodos através de a estereotaxia se inicia com uma trepanação com broca cilíndrica com 2,1mm de diâmetro no ponto de entrada. A duramater é aberta através do orifício com o auxílio de um *probe* de coagulação. Parafusos de ancoragem são fixados no orifício de trepanação e, posteriormente, calcula-se a distância do parafuso até o alvo. Os eletrodos têm sua porca de fixação ajustada de acordo com o tamanho da trajetória aferida (parafuso-alvo). Utilizando-se um estilete com 0,8mm de diâmetro, cria-se um pertuito ao longo da trajetória e posteriormente o eletrodo é inserido no parênquima através do parafuso e travado (**Figura 17**).



Figura 15.; Sistema de Estereotaxia.

Halo e Arco de estereotaxia *Leksell* já posicionados para o início do procedimento de implantação dos eletrodos cerebrais profundos.

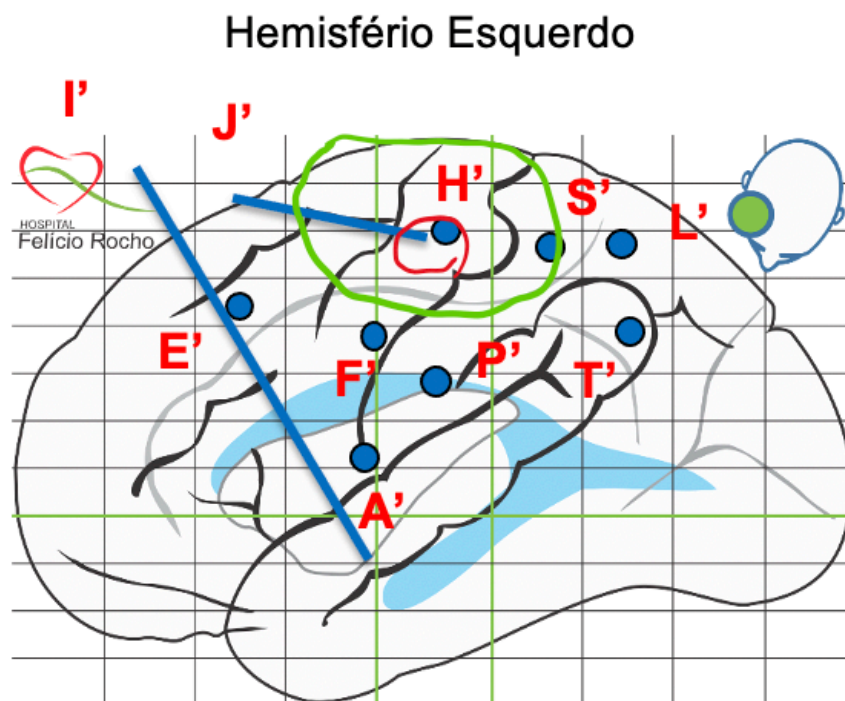


Figura 16. Exemplo de Diagrama de Implante Pré-operatório.

Paciente P003. Círculos representam eletrodos implantados ortogonalmente em relação ao plano sagital. As linhas representam eletrodos implantado de forma oblíqua. A linha verde representa a área de hipometabolismo no PET e a linha vermelha a área de questionável alteração na espessura cortical no fundo de sulco.



Figura 17. Fixação dos Eletrodos Cerebrais Profundos. Aspecto Final Pós-implante dos Eletrodos Cerebrais Profundos. Imagem pós-implantação do paciente P003.

2.2.4.2 Topografia de Implantação

2.2.4.3 Verificação da Topografia de Implantação dos Contatos

Após a implantação, os pacientes são submetidos imediatamente a uma tomografia de crânio sem contraste com o halo e fiduciais posicionado. Um novo corregristo e fusão com a ressonância do encéfalo identifica o real posicionamento dos eletrodos (**Figura 18**).



Figura 18. Área de Trabalho do Elekta Surgiplan®. Ressonância magnética pré-operatória fusionada com a tomografia pós-implante dos eletrodos. A linha verde demonstra a trajetória planejada para o eletrodo P' do paciente P003. Os pontos brancos correspondem aos contatos dos eletrodos no exame de tomografia de controle pós-implantação.

Após a fusão com o exame de imagem pós-implantação, a topografia dos eletrodos foi confirmada e classificada de acordo com uma versão modificada das topografias descritas no atlas DKT (DESIKAN *et al.*, 2006; KLEIN; TOURVILLE, 2012). A adaptação foi necessária para incluir estruturas subcorticais e anomalias do desenvolvimento cortical (não incorporadas na classificação original por ser um atlas desenvolvido para fMRI em indivíduos normais). A classificação completa está descrita no **Quadro 1**.

Quadro 1. Classificação topográfica do implante de eletrodos.		
ABREVIATURA	INGLÊS	PORTUGUÊS
LOBO FRONTAL		
CACG	<i>Caudal anterior cingulate gyrus</i>	Giro do cíngulo caudal anterior.
CN	<i>Caudate nucleus</i>	Núcleo caudado
FOP	<i>Frontal operculum</i>	Opérculo frontal
LOF	<i>Lateral orbitofrontal</i>	Orbitofrontal lateral
MFGc	<i>Caudal Middle frontal gyrus</i>	Giro frontal médio caudal
MOF	<i>Medial Orbitofrontal</i>	Orbitofrontal Medial
olfs	<i>Olfactory sulcus</i>	Sulco olfatório
PAL	<i>Paracentral lobule</i>	Lobulo paracentral
POG	<i>Postcentral gyrus</i>	Giro Pós-central
prcs	<i>Precentral sulcus</i>	Sulco pré-central
PRG	<i>Precentral gyrus</i>	Giro pré-central
SFG	<i>Superior Frontal Gyrus</i>	Giro frontal superior
sfrs	<i>Superior frontal sulcus</i>	Sulco frontal superior
ÍNSULA		
AIG	<i>Acessory insulae gyrus</i>	Giro acessório da ínsula
cas	<i>Circular sulcus of insula</i>	Sulco circular da ínsula
LGI	<i>Long gyrus of insula</i>	Giros longos da ínsula
LI	<i>Limen insulae</i>	Límen da ínsula
SIG	<i>Short gyrus of insula</i>	Giros curtos da ínsula
LOBO PARIETAL		
IPL	<i>Inferior parietal lobule</i>	Lóbulo parietal inferior
itps	<i>Intraparietal sulcus</i>	Sulco intraparietal
POP	<i>Parietal oppercullum</i>	Opérculo Parietal
poes	<i>Postcentral sulcus</i>	Sulco pós-central
POG	<i>Postcentral gyrus</i>	Giro Pós-central
pos	<i>Parietooccipital sulcus</i>	Sulco parieto-occipital
PRC	<i>Precuneos</i>	Pré-cúneo

SMG	<i>Supramarginal gyrus</i>	Giro Supramarginal
SPL	<i>Superior parietal lobule</i>	Lóbulo parietal superior
LOBO TEMPORAL		
cos	<i>Colateral sulcus</i>	Sulco colateral
csts1	<i>Caudal superior temporal sulcus, first segment</i>	Sulco temporal superior caudal, primeiro segmento.
HiB	<i>Hippocampus body</i>	Corpo do hipocampo
HiH	<i>Hippocampus head</i>	Cabeça do hipocampo
HiT	<i>Hippocampus tail</i>	Cauda do hipocampo
ITG	<i>Inferior temporal gyrus</i>	Giro temporal inferior
its	<i>Inferior temporal sulcus</i>	Sulco temporal inferior
LG	<i>Lingual gyrus</i>	Giro lingual
MTG	<i>Middle temporal gyrus</i>	Giro temporal médio
PHG	<i>Parahippocampal gyrus</i>	Giro parahipocampal
PPo	<i>Polar plane</i>	Plano polar
PTe	<i>Temporal plane</i>	Plano temporal
STGp	<i>Superior temporal gyrus posterior</i>	Giro temporal superior (porção posterior)
sts	<i>Superior temporal sulcus</i>	Sulco temporal superior
TTG	<i>Transverse temporal gyrus</i>	Giro temporal transverso
Um	<i>Uncus</i>	Uncus
OUTROS		
cal	<i>Callosal sulcus</i>	Sulco do corpo caloso
CC	<i>Cospus callosum</i>	Corpo caloso
egs	<i>Cingulate sulcus</i>	Sulco do cíngulo
CN	<i>Caudate nucleus</i>	Núcleo caudado
cs	<i>Central sulcus</i>	Sulco central
ICG	<i>Isthmus Cingulate</i>	Ístimo do giro do cíngulo
PC	<i>Posterior cingulate gyrus</i>	Giro do cíngulo posterior
PNH	<i>Periventricular Nodular Heterotopia</i>	Heterotopia nodular periventricular
SD	<i>Subdural space</i>	Espaço subdural
SF	<i>Sylvian fissure</i>	Fissura Silvana
WM	<i>White matter</i>	Substância branca

Para facilitar o raciocínio tridimensional das redes mapeadas, foi feita a reconstrução tridimensional dos eletrodos utilizando as ferramentas *Epitools* (MEDINA VILLALON *et al.*, 2018). A biblioteca *Epitools* é composta pelos softwares Gardel para reconstrução dos eletrodos e 3D Viewer para visualização do encéfalo com os eletrodos implantados.

2.2.5 Registro Eletrofisiológico

2.2.5.1 Sistema de Registro

Após a cirurgia, de implante dos eletrodos, os pacientes foram admitidos na unidade de monitorização contínua e os eletrodos conectados ao sistema de VEEG. Foram utilizados 02 sistemas, *Neurofax 1200* com 64 canais e *Neurofax 2100* com 254 canais (*Nihon Kohden*®, Tóquio, Japão).

O registro de VEEG foi contínuo durante a internação. Todos os registros de crises epilépticas foram armazenados no banco de dados *Nihon Workbench*®.

2.2.5.2 Parâmetros de Aquisição do EEG

Frequência de amostragem de 1KHz por canal (corresponde ao registro de um contato de cada eletrodo) no *Neurofax 1200* e 2 KHz por canal no *Neurofax 2100*.

Filtragem digital, com remoção de frequências inferiores a 0,5 Hz (passa alta), superiores a 250 Hz (filtro passa baixa) e de faixa de frequência (*Notch*) de 60Hz.

Um contato na substância branca profunda sem atividade detectável foi utilizado como referência e eletrodo saca-rolha no escalpo em Oz (região occipital na linha média, sistema 10-20).

2.2.5.3 Análises do Sinal de EEG

Os arquivos de registro proprietários da *Nihon Kohden*® (.eeg) foram convertidos no *European Data Format* (.edf) utilizando o software *EDF Browser*® e o *Nihon Workbench*®. A análise dos dados foi realizada no software *MatLab R2017a*® (*MathWorks*®, Natick, Estados Unidos) utilizando duas bibliotecas, *EEGLab* (Delorme e Makeig, 2004) e *CircStat* (Berens, 2009).

De acordo com o objetivo da análise, o sinal foi avaliado em registro unipolar referencial (contato na substância branca profunda) ou bipolar entre contatos adjacentes de um mesmo eletrodo.

Com intuito de reduzir a influência de alterações do estado atencional, foram retirados das análises os períodos de transição entre o silêncio e a estimulação auditiva (1 segundo pré e após) e entre a estimulação auditiva e a retirada do fone de ouvido no ensaio para verificação

de contaminação do sinal (2,5 segundos pré e pós). Também foram removidos os períodos do início e final do registro com a mesma duração utilizada nas transições dos respectivos ensaios.

Os registros e espectrogramas dos LFPs foram visualmente inspecionados para identificar e remover os registros com artefatos que pudessem prejudicar a análise dos dados, antes da filtragem do sinal.

O sinal raiz (*raw*), foi filtrado digitalmente para remoção das oscilações inferiores a 0,5 Hz e superiores a 250 Hz. Um filtro de banda (*notch*) em 60 Hz foi utilizado para remover os artefatos da rede elétrica.

Após esse processamento inicial, foram calculadas a energia do sinal na faixa de frequência da ASSR e demais faixas de frequência do EEG basal, utilizando a transformada rápida de Fourier (Equação 1). O sincronismo da ASSR foi mensurado através do *Phase Locking Value*, PLV, (acoplamento de fase entre o sinal em 40 Hz, obtido no LFP, e a frequência moduladora do estímulo sonoro) (LACHAUX *et al.*, 1999).

$$\frac{1}{2\pi} x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(\omega) e^{j\omega t} d\omega \stackrel{\mathcal{F}}{\Leftrightarrow} X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) e^{-j\omega t} dt$$

Equação 1. Transformada Rápida de Fourier.

Para o cálculo do PLV foi utilizada uma janela deslizante de 5 segundos, com 50% de sobreposição (*overlap*).

A energia na faixa de frequência da ASSR durante o período de base (silêncio) e a energia das bandas adjacentes à frequência da ASSR durante a estimulação auditiva foram utilizadas para normalização do sinal.

Os contatos incluídos para análise foram os que apresentaram ASSR inequívoca portanto, satisfazem duas condições. Energia do sinal, durante a estimulação auditiva, na faixa de 40 +/- 0,6 Hz cinquenta por cento superior à do período basal (energia normalizada do sinal maior que 1,5). PLV acima de 0,2. Esses valores de energia normalizada e PLV associados não são observados em oscilações habituais do LFP/ EEG (LACHAUX *et al.*, 1999).

Os cálculos foram realizados por um outro profissional, de forma cega, para reduzir o viés durante a análise.

O software utilizado para as análises estatísticas foi o *JASP Versão 0.14.1* (JASP TEAM, 2020).

2.2.6 Mapeamento Cortical

Utilizando um neuroestimulador *MNS-01B* (Micromar®, Diadema, Brasil), foram feitos dois tipos de estimulação cerebral bipolar entre contatos adjacentes de mesmo eletrodo. Estimulação de baixa frequência (01 Hz), com 0,5 a 4,0 mAmp, nos contatos suspeitos de estarem envolvidos na zona epileptogênica para avaliação de conectividade (pós-descarga). Estimulação de alta frequência (50Hz), 0,5 a 5,0 mAmp, por 0,5 a 4,0 s com objetivo de desencadear crises epilépticas similares às do paciente e mapeamento funcional. Quando a estimulação de alta frequência desencadeou crises similares às do paciente, os contatos foram incluídos como parte da EZ (CUELLO ODERIZ *et al.*, 2019).

2.2.7 Intervenção

Após análise dos dados não invasivos, associados a investigação invasiva com crises espontâneas e mapeamento cortical com crises desencadeadas, a provável EZ foi definida em reunião conjunta com o neurofisiologista e as indicações de ressecção cirúrgica e termocoagulação por radiofrequência da EZ definidas com bases nas rotinas previamente estabelecidas do Núcleo de Tratamento das Epilepsias (NATE). Uma vez indicada a termocoagulação por RF da EZ e estando o paciente de acordo com o procedimento o mesmo foi executado conforme a rotina a seguir.

2.2.7.1 Sistema de Termocoagulação por Radiofrequência

Para fazer a termocoagulação foi utilizado um gerador de radiofrequência *OWL*® *URF-1* (*Diros Technology Inc.*®, Toronto, Canadá), **Figura 19**.



Figura 19. Gerador de radiofrequência OWL® URF-1.

2.2.7.2 Protocolo de Termocoagulação por Radiofrequência

Uma vez definida a provável zona epileptogênica, os contatos situados nela situados e passíveis de ablação, são submetidos a lesão por radiofrequência. Os parâmetros para lesão são similares aos descritos por (GUÉNOT, Marc *et al.*, 2004a), onde, de forma progressiva, aplicada uma energia de aproximadamente 6W (40 a 50V, com corrente de 75 a 120 mAmp) por cerca de 10 a 60 segundos, entre dois contatos contíguos do eletrodo, até a formação da lesão elipsoide com cerca de 6mm de comprimento e 3.5mm de diâmetro (quando realizada apenas uma lesão entre 02 contatos).

2.2.7.3 Controle da Termocoagulação por Radiofrequência

Nos pacientes que foram submetidos a termocoagulação por RF e não tiverem indicação de ressecção cirúrgica na mesma internação, uma ressonância magnética do encéfalo, aprox.90 dias após o procedimento, foi utilizada para medir e confirmar as lesões (**Figura 20**). Nos casos com indicação de ressecção cirúrgica na mesma internação, o corregristo e fusão da RM de controle pós-operatório com a tomografia pós-implante de eletrodos foi utilizada para checar a inclusão da área de termocoagulação na área ressecada cirurgicamente (**Figura 21**).

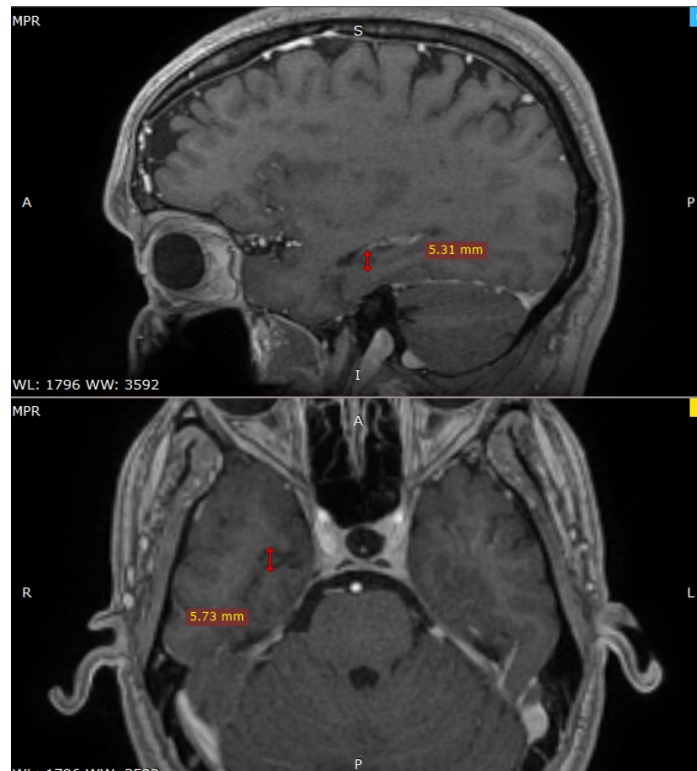


Figura 20. Exemplo de Ressonância Magnética de Controle Pós-Termocoagulação por RF. Sequência ponderada em T1, isotrópica com 1mm e injeção de gadolínio. Paciente P007, evidenciando parte das lesões pós-termocoagulação por RF, eletrodo B na imagem sagital (superior) e eletrodo A na imagem axial (inferior).

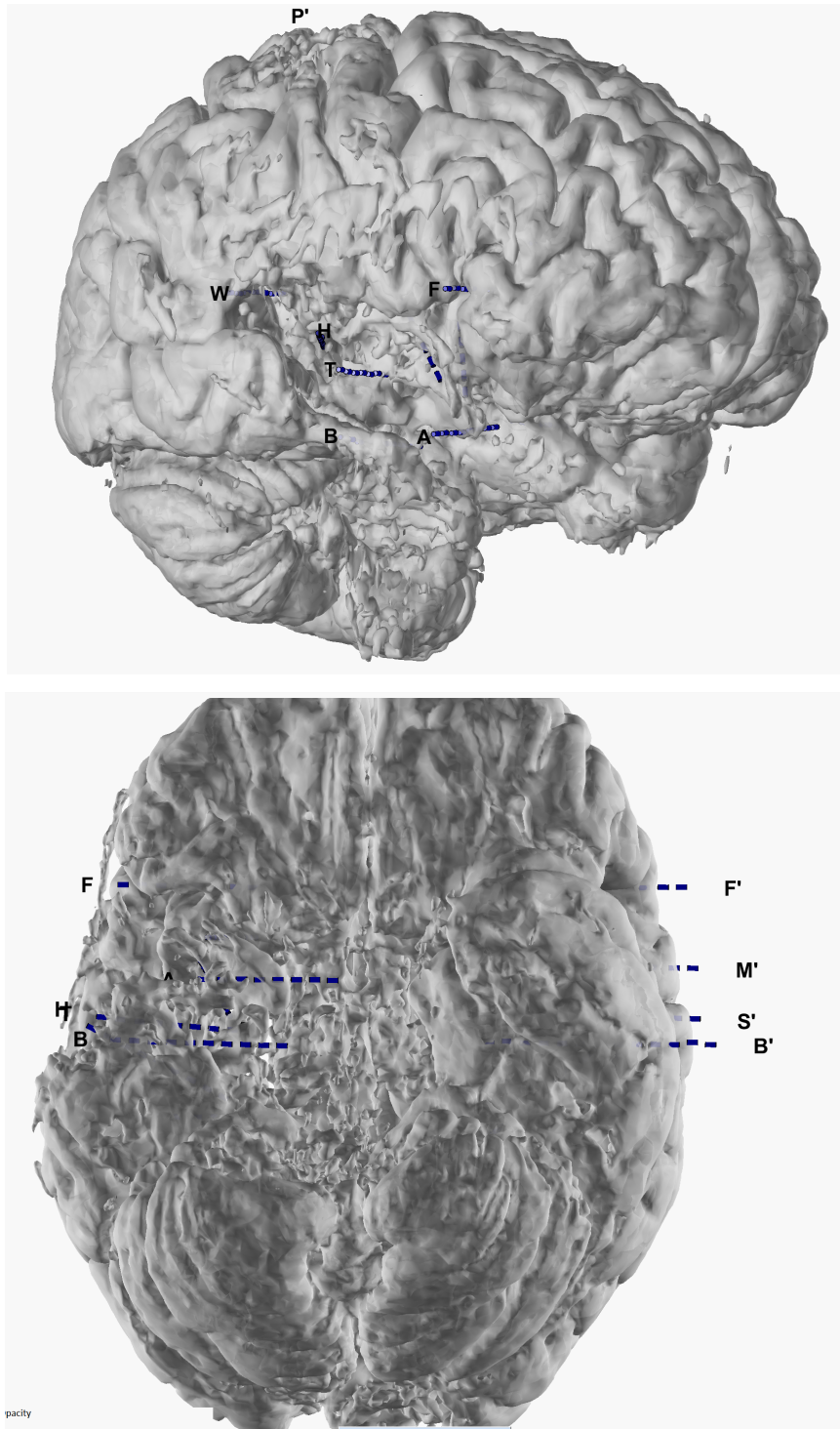


Figura 21. Reconstrução Tridimensional da Fusão da RM e TC pós-implante dos eletrodos. Imagem do P009 evidenciando a ressecção completa do tecido encefálico ao redor dos contatos termocoagulados dos eletrodos T, H e B.

A quantificação da energia do sinal nos eletrodos termocoagulados pré e pós-RF foi utilizada como controle neurofisiológico da lesão.

2.2.7.4 Avaliação do Resultado da Intervenção

Devido às restrições éticas, não é possível realizar um tratamento exclusivamente com termocoagulação em pacientes onde há indicação de ressecção subsequente, bem como retardar a ressecção cirúrgica para um controle de imagem adequado após a retirada dos eletrodos sem que exista benefício direto ao paciente.

A análise qualitativa dos paroxismos interictais pelo neurofisiologista, associada a ausência de crises no período de registro pós-ablação e o resultado cirúrgico tardio pela escala de Engel (

Tabela 1) para resultados pós-operatórios da cirurgia de epilepsia (ENGEL, J Jr., 2003).

Tabela 1. Escala de *outcome* cirúrgico de Engel¹.

Classe I – Livre de crises incapacitantes*
A. Completamente livre de crises desde a cirurgia
B. Somente crises parciais simples não incapacitantes desde a cirurgia
C. Algumas crises incapacitantes depois da cirurgia mas livre de crises incapacitantes nos últimos 2 anos
D. Crises convulsivas generalizadas somente com a retirada dos medicamentos antiepiléticos
Classe II – Raras crises incapacitantes (“quase” livre de crises)
A. Inicialmente livre de crises incapacitantes mas agora com raras crises
B. Raras crises incapacitantes desde a cirurgia
C. Mais do que raras crises incapacitantes depois da cirurgia, mas raras crises nos últimos 2 anos
D. Somente crises noturnas
Classe III – Melhora significativa**
A. Redução significativa das crises
B. Intervalo livre de crises prolongado, maior que 50% do período de seguimento, mas inferior a 2 anos
Classe IV – Sem melhora significativa
A. Com redução do número de crises
B. Sem mudança apreciável em relação ao pré-operatório
C. Piora das crises após a cirurgia

*Exclui as crises no período pós-operatório imediato (primeiras semanas).

** A determinação de “melhora significativa” requer análise quantitativa de dados adicionais, como o percentual de redução das crises, a função cognitiva e a qualidade de vida.

¹Traduzido de (ENGEL, J Jr., 2003).

Foram considerados pacientes com alteração significativa da EZ com redução da tendência a crises os que apresentaram Engel I e II em 12 meses, ou redução da frequência de crises igual ou superior a 90% em 30 dias.

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Perfil dos Pacientes

Foram avaliados 10 (dez) pacientes, submetidos sequencialmente a investigação invasiva por SEEG e tratamento com termocoagulação por RF seguida ou não de ressecção cirúrgica. A média da frequência de crises de alta morbidade pré-procedimento foi de 1,72 crises/dia, com uma média de 16 anos de duração da epilepsia.

O P004 não apresentou contatos em que foram detectados a ASSR no pré e pós-operatório e por isso não foi incluído nas análises.

Em análise posterior, foi observado que os pacientes P001 e P002 não apresentaram o intervalo mínimo entre as crises epiléticas e a estimulação auditiva portanto, foram excluídos das análises referentes a avaliação do período interictal.

O P010 apresentou crises recorrentes no pós-operatório com semiologia diferente da pré-ictal portanto, foi excluído das análises que tem como pré-requisito a lesão parcial da zona epileptogênica com redução da predisposição a crises epiléticas.

O perfil completo dos pacientes está sumarizado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Perfil dos Pacientes Participantes do Estudo.

PatID	P001	P002	P003	P004	P005	P006	P007	P008	P009	P010	Média
Idade	20	31	9	43	19	21	37	36	16	28	26
Dominância Manual	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Dir	Esq	Dir	
Anos de Doença	20	30	3	26	7	14	11	20	11	22	16.4
Frequência de Crises (crises/dia) Pre-op	4	3	1	0.5	3	2	0.5	0.5	0.2	2.5	1.72
Exames de Imagem	RM - Polimicrogiria Bilateral + Heterotopia N. Periventricular	RM - Alteração de Sinal Substância Branca Frontal Direita	RM 3T - Não Lesional / PET (Hipometabolismo Fronto-Parietal esquerdo)	RM - Gliose Temporal Anterior Esquerda	RM - Alteração de Sinal Substância Branca Frontal Esquerda	RM - Gliose PO à esquerda	RM 3T - Não Lesional / PET sem alterações metabólicas	RM - Polimicrogiria Perisilviana	RM - Não Lesional	RM - Sugetiva de FCD Orbito Frontal Posterior e Ínsula Anterior Direitos	
Crises Com Manifestação Auditiva?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	
Crises Reflexas ?	Não	Não	Não	Não	Não	Sim (toque inesperado na face bilateralmente)	Não	Sim (elevação da temperatura, banho, sauna, etc.)	Não	Não	
Cirurgia Prévia?	Não	Lobectomia Frontal Anterior Direita	Não	Não	Lobectomia Anterior Frontal Esquerda	Não	Não	Não	Ressecção Temporal Antero-Lateral Direita / Amigdalectomia Direita	Não	
Zona Epileptogênica Provável (EZ)	Temporo-Parietal Direita	Temporal + Insula Anterior Direita	Área Motora Suplementar Esquerda	Temporal Neocortical à Direita	Ínsula Anterior Esquerda	Córtex Somato-Sensitivo à Esquerda	Lobo Temporal Mesial Direito	Temporo-Parietal à direita	Giro temporal Transverso + Hipocampo Direitos	Giro Órbita Frontal Póstero-Medial + Ínsula Anterior Direita.	
Ressecção Subsequente a Termocoagulação ?	POG + SMG + STGp (direitos)	STGa + MTG + SGI (direitos)	MFGc + SFG (esquerdos)	Não	SGI + MOF (esquerdos)	Não	Não	es + POG (margem parietal direita)	TTG+LGI+HIP (direitos)	POG+SGI (direitos)	
Tempo Entre a Termocoagulação e a Ressecção	3 Meses	1 Dia	1 Dia	NA	6 Meses	NA	NA	1 Dia	2 Dias	1 Dia	
Redução da Freq. De Crises 30 dias	50%	100%	100%	50%	100%	100%	>90%	100%	90%	0% (new type of seizure)	
Redução da Freq. de Crises 90 dias	75%	100%	100%	50%	90%	50%	100%	100%	90%	50%	
Tendência Redução de Crises (atual)	Aumento	Estável	Estável	Estável	Redução	Redução	Redução	Estável	Estável	Redução	
Seguimento (meses)	22	22	21	21	20	12	11	8	6	4	15
Engel 12m	IIIa	Ib	Ib	IIIa	IIa	IIa	NA	NA	NA	NA	NA
Histologia	Gliose	Gliose	FCD-I	NA	FCD-IIa	NA	NA	FCD-IIIId	FCD-IIa	FCD-II a/b?	
MAC em Uso	OXC + FNB + TPM + CLB + LEV	CBZ + TPM + CLB	LCS + OXC	LMT + CLB	LCS + PGB + TPM + CLB	LMT + VPA + CLN	LMT + LCS	LVT + TPM + CLB	LVT + OXC + CLB + CBD	LCS + TPM + CLB	
Excluído de Análises Específicas?	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	

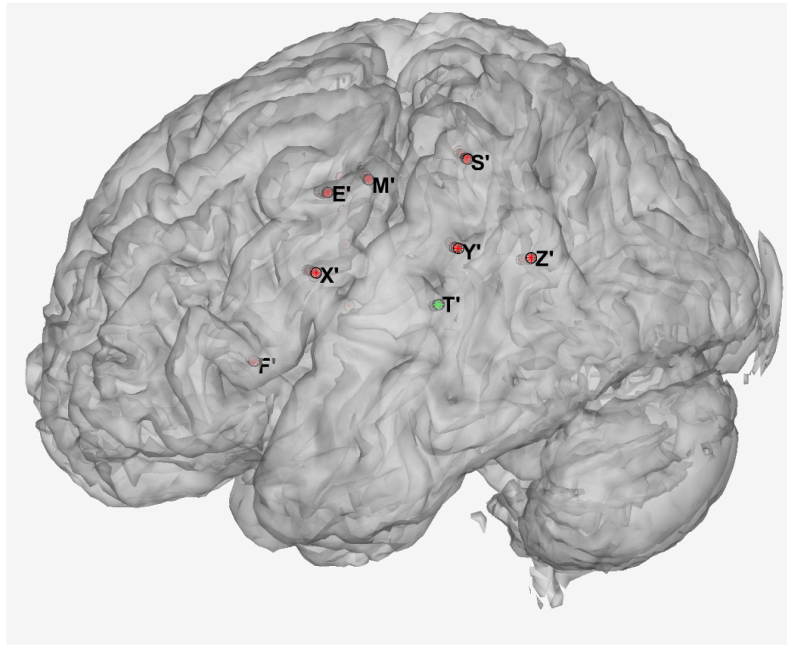
2.3.1.1 Implantações de Eletrodos nos Pacientes com ASSR Detectável

Foram implantados 115 eletrodos com 997 contatos ao todo nos 10 pacientes analisados. Após a remoção dos dados referentes ao P004, que não apresentou ASSR detectável, restaram 107 eletrodos com 928 contatos (878, após serem excluídos os que estavam em contato direto com o parafuso de fixação). Há um predomínio de implantação fronto-temporo-insular e o lobo occipital foi o único que não foi investigado.

Abaixo estão as representações tridimensionais dos eletrodos implantados em pacientes com ASSR detectável.

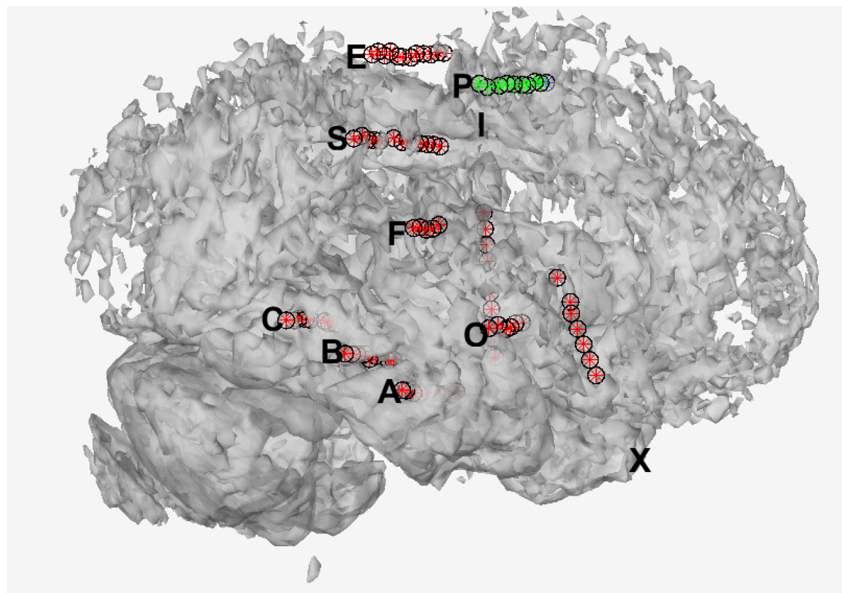
P001

Hemisfério
Esquerdo



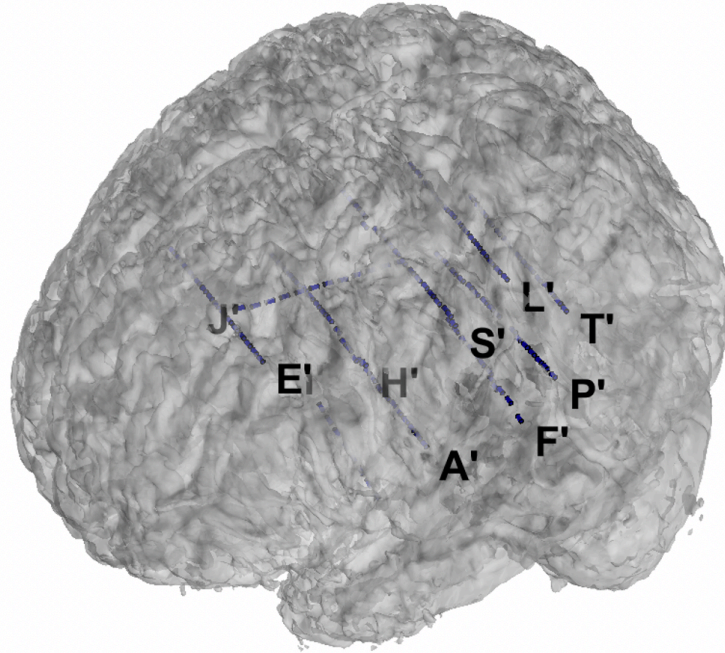
P002

Hemisfério
Direito



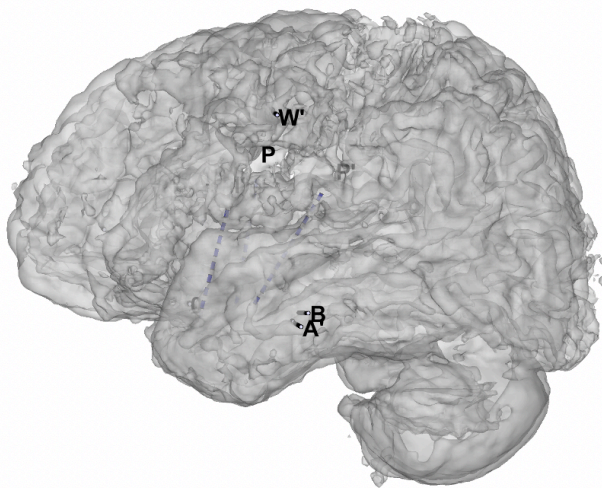
P003

Hemisfério
Esquerdo

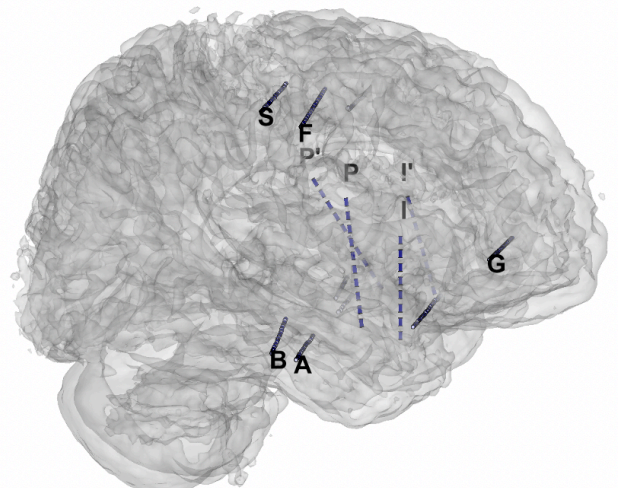


P005

Hemisfério
Esquerdo

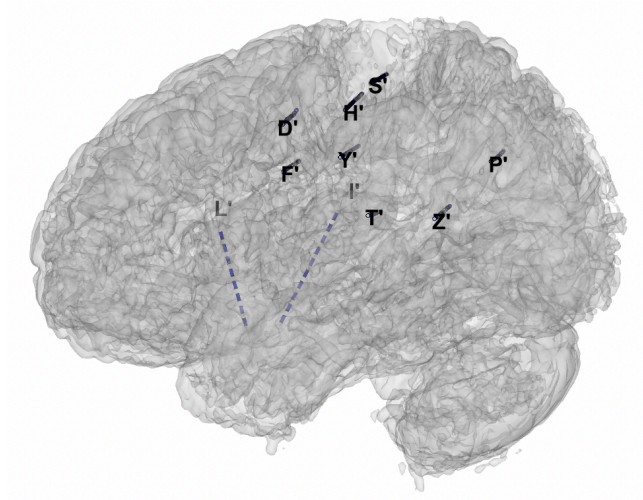


Hemisfério
Direito



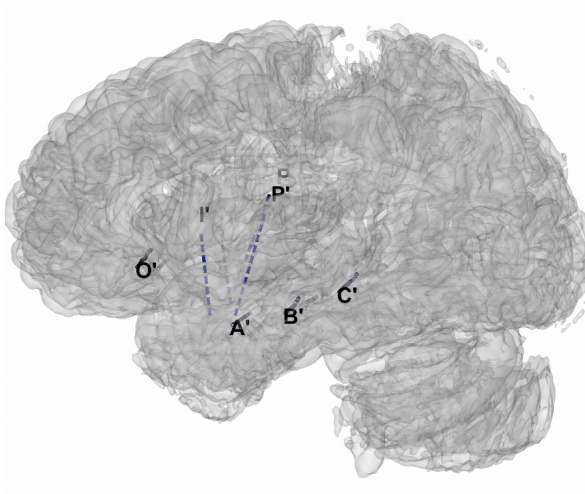
P006

Hemisfério
Esquerdo

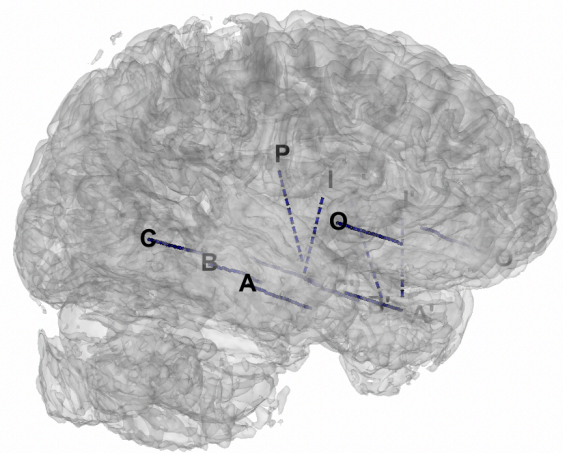


P007

Hemisfério
Esquerdo

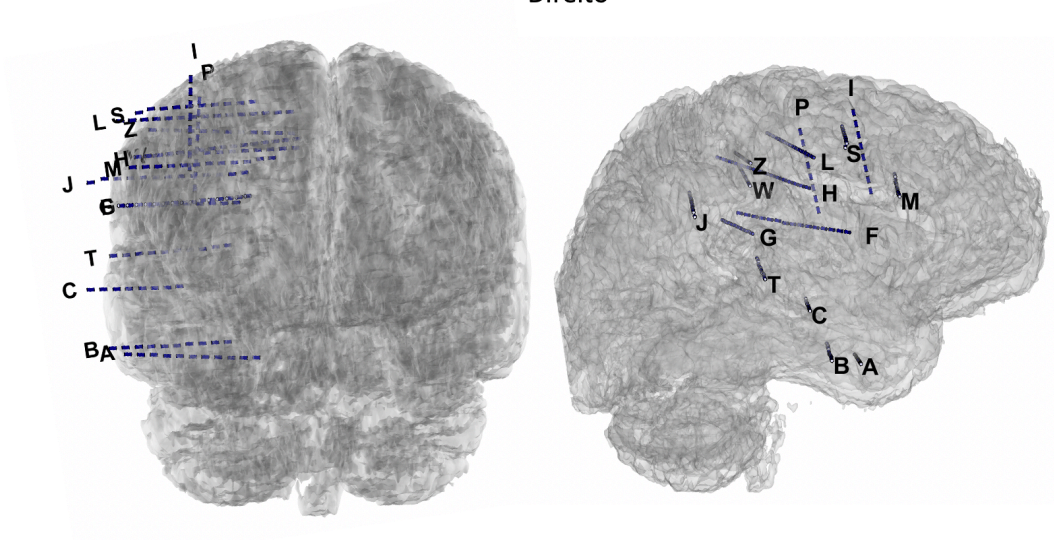


Hemisfério
Direito



P008

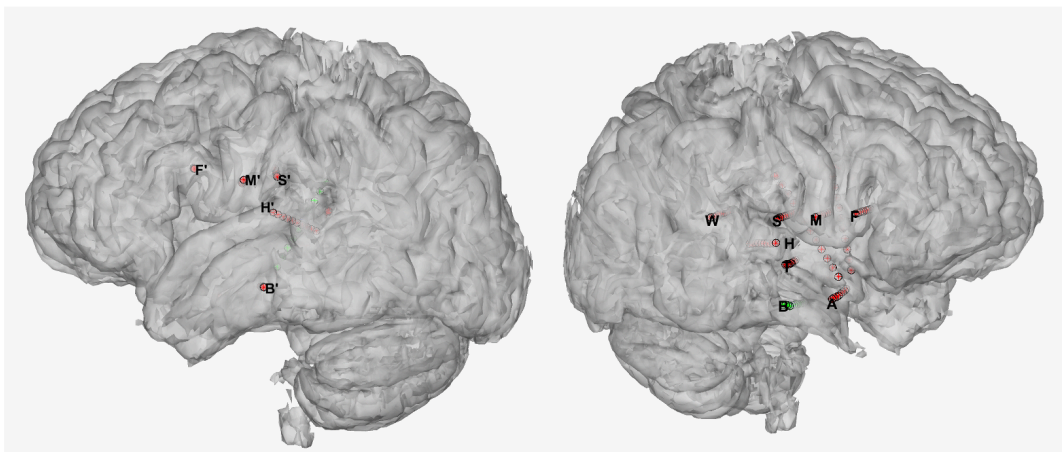
Hemisfério
Direito



P009

Hemisfério
Esquerdo

Hemisfério
Direito



P010

Hemisfério
Direito

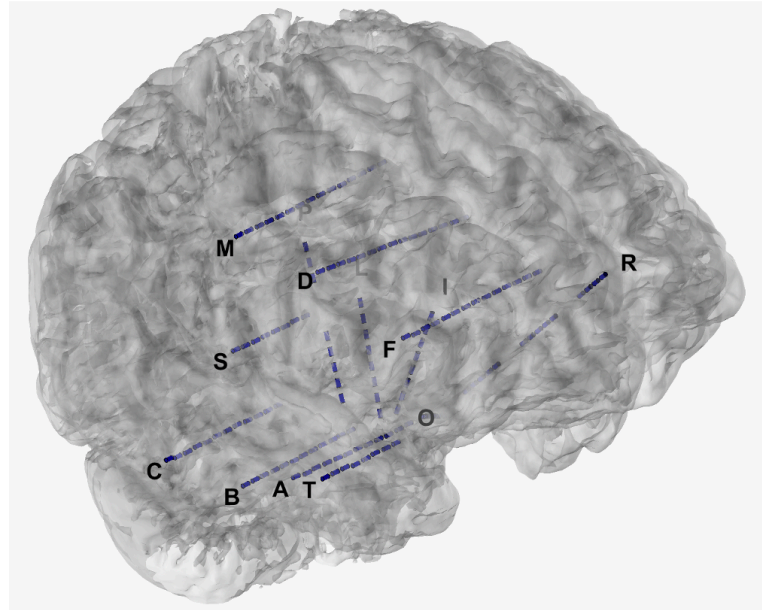


Figura 22. Reconstrução Tridimensional dos Esquemas de Implantação dos Eletrodos. Pacientes com ASSR detectável (p001 a P010 exceto P004). Imagem obtida através do corregristo e fusão da RM pré-operatória com a TC pós-implante dos eletrodos utilizando a plataforma *EpiTools* (MEDINA VILLALON *et al.*, 2018).

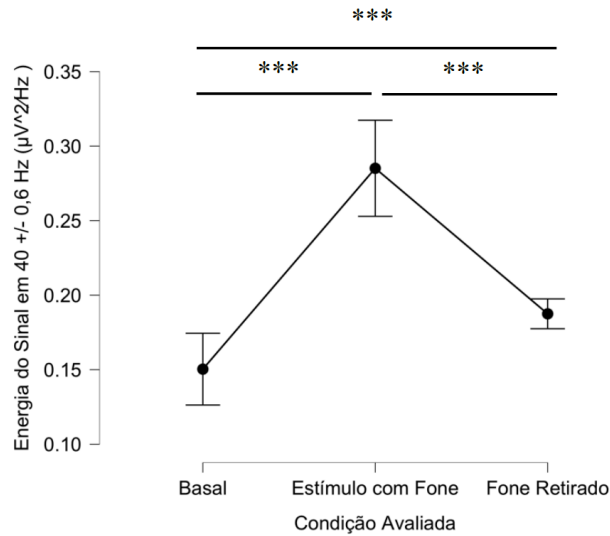
A **Figura 23** demonstra os contatos por topografia de implantação. As topografias mais registradas foram a substância branca (WM), seguida dos giros curtos da ínsula (SGI), giro pré-central (PRG), sulco central (cs), giros longos da ínsula (LGI), sulco circular da ínsula (cas) e cabeça do hipocampo (HiH).

As topografias com maior percentual de contatos correspondendo à EZ foram a ínsula (giros, longos, curtos e sulco circular), o giro pré-central hipocampo (cabeça do hipocampo), além de contatos localizados na substância branca (WM).

Cabe ressaltar que a topografia foi definida com base na anatomia e, portanto, contatos adjacentes ao córtex, cujo LFP é capaz de registra a atividade cortical também são classificados como WM.

2.3.2.1.1 Energia na Faixa de Frequência da ASSR, Dos Contatos Que Apresentaram ASSR Detectável, no *Trial* Para Avaliação da Qualidade do Sinal Neurofisiológico

Contatos com ASSR Detectável, Intactos de P007, P008 e P010



Estatística Descritiva

	Energia ASSR Basal	Energia ASSR com Fone	Energia ASSR Retirado Fone
Valid	87	87	87
Missing	0	0	0
Mean	0.150	0.285	0.187
Median	0.133	0.214	0.150
Std. Deviation	0.061	0.246	0.099
MAD	0.031	0.055	0.036
Shapiro-Wilk	0.903	0.534	0.710
P-value of Shapiro-Wilk	< .001	< .001	< .001
Minimum	0.060	0.102	0.104
Maximum	0.398	1.668	0.702

Teste de Friedman

Factor	Chi-Squared	df	p	Kendall's W
Condição Avaliada	122.920	2	< .001	0.870

Comparações Conover's Post Hoc - Condição Avaliada

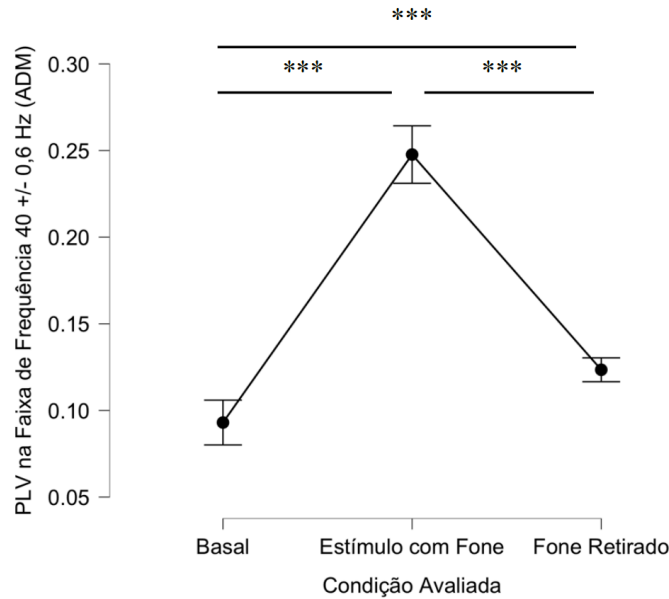
		T-Stat	df	W _i	W _j	p	p bonf	p holm
Basal	Estímulo com Fone	10.992	172	107.000	252.000	< .001	< .001	< .001***
	Fone Retirado	4.245	172	107.000	163.000	< .001	< .001	< .001***
Estímulo com Fone	Fone Retirado	6.747	172	252.000	163.000	< .001	< .001	< .001***

Figura 24. Análise da Qualidade do Sinal Biológico.

Energia na faixa da ASSR (40 +/- 0,6 Hz) nos eletrodos com ASSR detectável, pré termocoagulação por RF. Basal, nos pacientes P007, P008 e P010. No Período basal o fone estava adaptado ao ouvido, mas sem estímulo auditivo. Som, período com estimulação auditiva bilateral com ruído branco modulado em amplitude na frequência de 40,04Hz. Fone retirado, período após a retirada dos plugues de inserção do ouvido mantendo o *mp3 player* ligado, fone conectado ao *mp3 player* e o estímulo auditivo tocando. Utilizado o teste de Friedman para variáveis não paramétricas devido a ausência de distribuição normal das amostras e homogeneidade das variâncias. As barras de erro correspondem ao intervalo de confiança (IC) 95%.

2.3.2.1.2 PLV Energia na Faixa de Frequência da ASSR, Dos Contatos Que Apresentaram ASSR Detectável, no *Trial* Para Avaliação da Qualidade do Sinal Neurofisiológico

Contatos com ASSR Detectável, Intactos de P007, P008 e P010



Estatística Descritiva

	PLV 40 Hz Basal	PLV ASSR com Fone	PLV ASSR Fone Retirado
Valid	87	87	87
Missing	0	0	0
Mean	0.093	0.248	0.123
Std. Error of Mean	0.002	0.012	0.005
Median	0.094	0.214	0.110
Std. Deviation	0.021	0.115	0.049
Shapiro-Wilk	0.980	0.783	0.796
P-value of Shapiro-Wilk	0.190	< .001	< .001
Minimum	0.046	0.110	0.065
Maximum	0.147	0.817	0.342

Teste de Friedman

Factor	Chi-Squared	df	p	Kendall's W
Condição Avaliada	143.057	2	< .001	0.552

Comparações Conover's Post Hoc - Condição Avaliada

		T-Stat	df	W _i	W _j	p	p bonf	p holm
Basal	Estímulo com Fone	11.751	172	105.000	260.000	< .001	< .001	< .001***
	Fone Retirado	3.942	172	105.000	157.000	< .001	< .001	< .001***
Estímulo com Fone	Fone Retirado	7.808	172	260.000	157.000	< .001	< .001	< .001***

Figura 25. Valor do PLV na Faixa de 40 +/- 0,6Hz.

Phase Locking Value (PLV) na faixa da ASSR (40 +/- 0,6 Hz) nos eletrodos com ASSR detectável, pré termocoagulação por RF. Basal, nos pacientes P007, P008 e P010. No Período basal o fone estava adaptado ao ouvido, mas sem estímulo auditivo. Som, período com estimulação auditiva bilateral com ruído branco modulado em amplitude na frequência de 40,04Hz. Fone retirado, período após a retirada dos plugues de inserção do ouvido

mantendo o *mp3 player* ligado, fone conectado ao *mp3 player* e o estímulo auditivo tocando. Utilizado o teste de Friedman para variáveis não paramétricas devido a ausência de distribuição normal das amostras e homogeneidade das variâncias. As barras de erro correspondem ao intervalo de confiança (IC) 95%.

Os contatos utilizados para gerar a lesão de termocoagulação por RF nos pacientes P003, P005, P006 e P009, não registraram ASSR detectável no período pré-termocoagulação e por isso não foram incluídos nessa análise.

2.3.3 Geração da ASSR

2.3.3.1 *Energia Dos Contatos com ASSR Detectável dos Indivíduos P001 a P010, No Período Pré-Termocoagulação por Radiofrequência*

Para avaliar a capacidade de detecção e geração da ASSR utilizando os parâmetros escolhidos previamente, calculamos a energia na faixa de frequência de 40 +/- 0,6 Hz de todos os contatos que apresentaram ganho mínimo de 50% na energia basal com a estimulação auditiva.

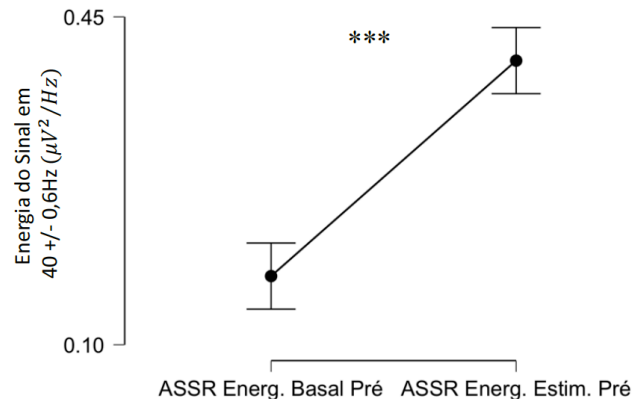
Foram analisados contatos em todos os indivíduos no período pré-termocoagulação. O P004 não apresentou contato com resposta detectável (ganho mínimo de 50% na energia), todos os demais tiveram contatos que participaram da análise de grupo.

Inicialmente foi verificada apenas a capacidade de geração da ASSR e sua topografia e por isso os contatos de P001, P002 e P010 foram integrados nessa análise.

Removendo os contatos que não apresentavam sinal significativo de LFP foram topografados e os utilizados como referência, restaram **764** contatos para análise.

Do total de **764** contatos registrados, **215** tiveram ASSR detectável com montagem monopolar (referência eletrodo da substância branca profunda). As variáveis não apresentam distribuição normal. No período basal (sem estimulação auditiva) a média da energia foi de $0,15\mu V^2/Hz$, aumentando para $0,27\mu V^2/Hz$, com a estimulação auditiva **Figura 26**.

Contatos com ASSR Detectável de P001 a P010, Pré-Termocoagulação

**Teste-T de Amostras Pareadas**

Período Basal		Estimulação Auditiva	W	df	p
ASSR Energ. Basal Pré	-	ASSR Energ. Estim. Pré	228.000		< .001 ***

Teste Wilcoxon signed-rank.

Descritivo dos Grupos

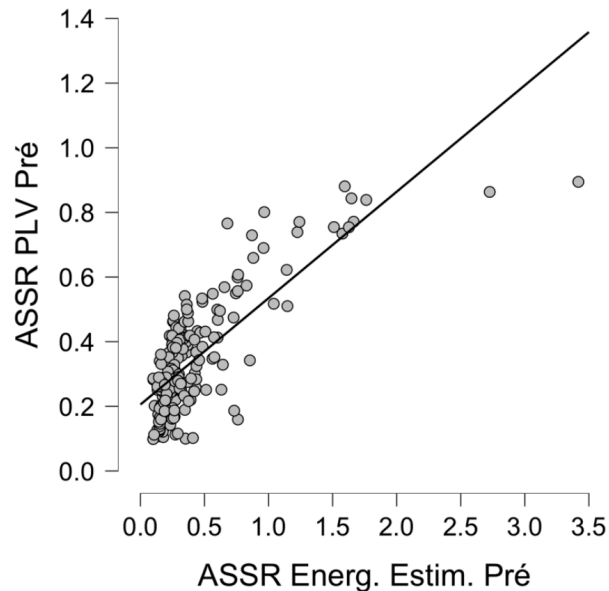
	ASSR Energ. Basal Pré	ASSR Energ. Estim. Pré
Valid	215	215
Missing	0	0
Mean	0.173	0.403
Std. Error of Mean	0.006	0.028
Median	0.146	0.270
Std. Deviation	0.093	0.410
Skewness	2.552	3.764
Std. Error of Skewness	0.166	0.166
Kurtosis	8.447	19.060
Std. Error of Kurtosis	0.330	0.330
Shapiro-Wilk	0.754	0.597
P-value of Shapiro-Wilk	< .001	< .001
Minimum	0.059	0.100
Maximum	0.661	3.418

Figura 26. Energia na Faixa de Frequência da ASSR, nos períodos basal e de estimulação auditiva, ambos pré-termocoagulação por RF.

Foram incluídos no cálculo todos os contatos que apresentaram um aumento na energia do sinal, durante a estimulação auditiva, superior a 50%. As barras de erro correspondem ao intervalo de confiança (IC) 95%.

2.3.3.2 Correlação entre a Energia e o PLV Dos Contatos com ASSR Detectável No Período Pré-Termocoagulação Por RF

Contatos com ASSR Detectável de P001 a P010, Pré-Termocoagulação



Correlação de Spearman

		Spearman's rho	p
ASSR Energ. Estim. Pré	- ASSR PLV Pré	0.702 ***	< .001 ***

* p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Figura 27. Correlação entre Energia e PLV Durante a Estimulação Auditiva.

Analisando a correlação entre a Energia do sinal na faixa de 40 +/- 0,6Hz e o Phase Locking Value (PLV) calculado no mesmo período é possível observar uma correlação positiva entre ambos. Foi utilizada a Correlação de Spearman devido à ausência de distribuição normal das amostras.

2.3.4 Topografia dos Contatos com ASSR Detectável

2.3.4.1 Topografia dos Contatos com ASSR Detectável

As topografias de implantação dos eletrodos foram personalizadas de acordo com a hipótese clínica da rede epileptogênica. Por questões éticas, não seria possível realizar um padrão único visto que o implante de cada eletrodo tem um risco de complicações associados.

Os contatos foram topografados e classificados conforme o **Quadro 1**, para facilitar a análise. A definição da topografia foi definida a partir do corregristo e fusão da TC pós-implante, realizada com o arco de estereotaxia ainda fixado no paciente e a RM pré-operatória.

Foram gerados diagramas que evidenciam a distribuição dos contatos com ASSR detectável por topografia dos eletrodos, em cada paciente, após bipolarização do sinal (melhor delimitação espacial). Os períodos avaliados foram pré versus pós-termocoagulação **Figura 28**.

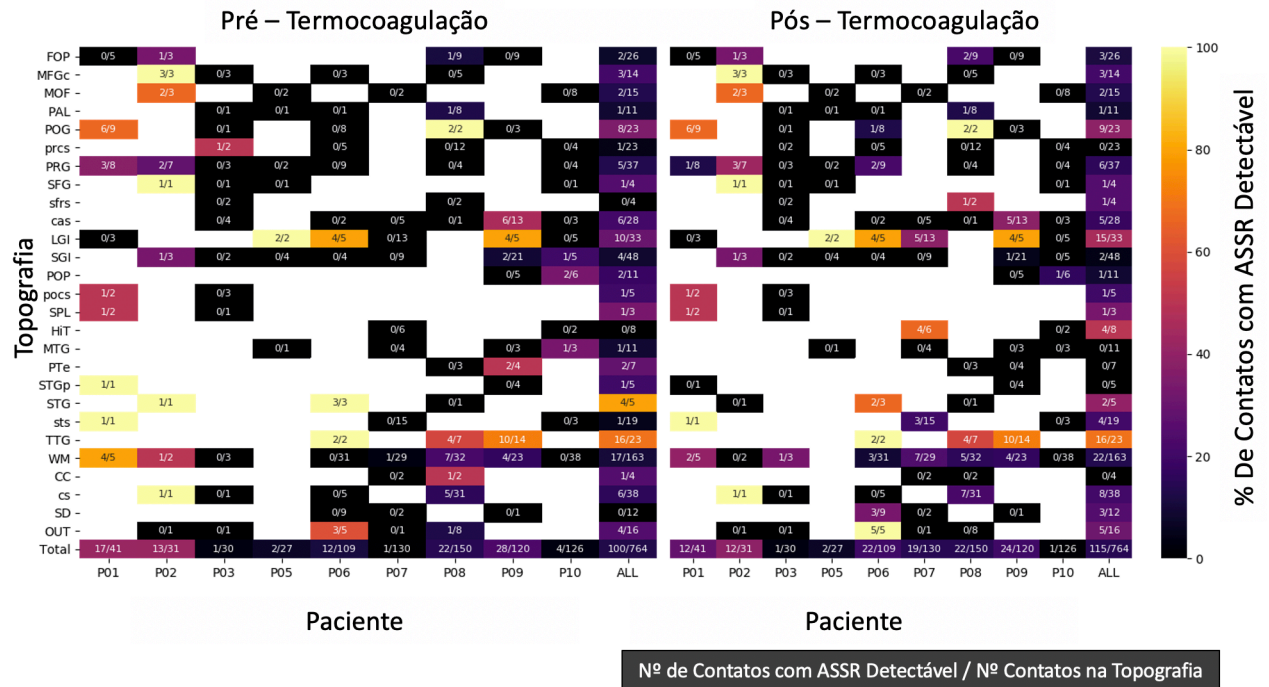


Figura 28. Diagrama Topográfico Dos Contatos Com ASSR Detectável Pré e Pós-Termocoagulação por RF. Para a avaliação topográfica o sinal dos contatos foi bipolarizado entre os contatos adjacentes (melhor definição espacial e otimização da relação sinal-ruído).

O giro temporal transversal, a região ínsular (anterior e média) e o giro pós-central foram as áreas com maior percentual de eletrodos apresentando ASSR detectável. Comparando o período pré com o pós-termocoagulação é possível observar que ocorre um aumento no número de pares de contatos com ASSR detectável de 100 para 115. Esse aumento ocorreu principalmente nos dipolos dos giros longos da ínsula e giro temporal superior do P007, sulco central do P008, e cauda do hipocampo P006. P009 teve redução no número de dipolos com ASSR detectável no sulco circular da ínsula e plano temporal após a termocoagulação.

Após quantificar o indicador de sincronismo, PLV, um mapa topográfico similar foi gerado. Valores de PLV maiores ou iguais a 0,2 foram utilizados como corte para sincronismo relevante **Figura 29**.

O mapa topográfico do PLV segue padrões muito similares aos da energia do sinal, há, entretanto, alguns dipolos sem aumento significativo de energia que apresentaram PLV significativo. Foram detectados 104 dipolos com PLV significativo no período pré-termocoagulação e 120 no período pós.

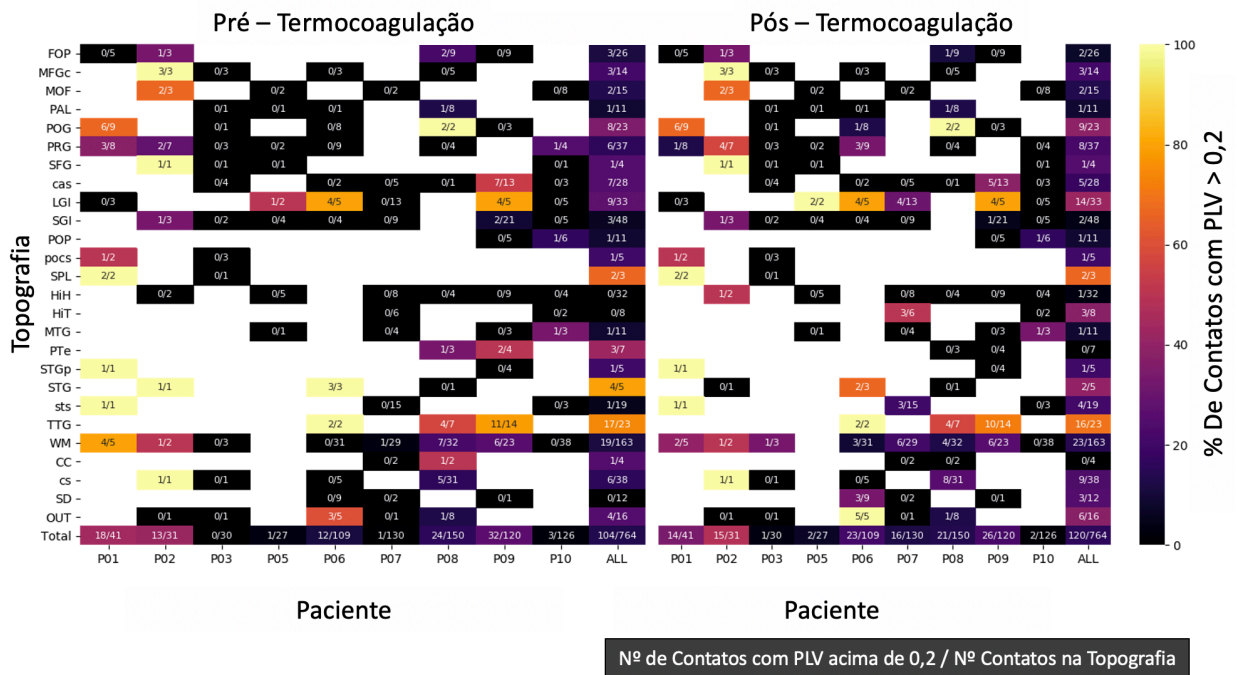


Figura 29. Diagrama Topográfico Dos Contatos Com PLV Maior que 0,2 Pré e Pós-Termocoagulação por RF. Para a avaliação topográfica o sinal dos contatos foi bipolarizado entre os contatos adjacentes (melhor definição espacial e otimização da relação sinal-ruído).

2.3.4.1.1 Topografia dos Contatos com Maior Resposta a Estimulação Auditiva

Com objetivo de identificar as áreas mais significativas de detecção da ASSR em cada paciente, foi criado um diagrama contendo apenas as maiores repostas a estimulação auditiva de cada topografia **Figura 30**.

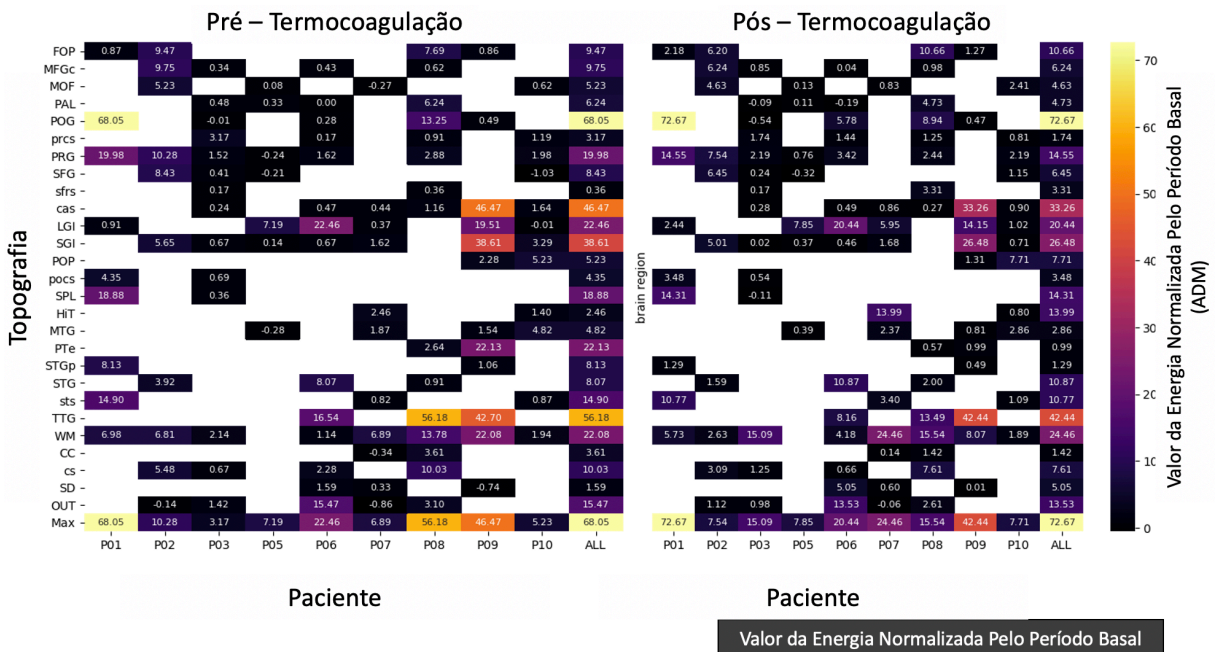


Figura 30. Diagrama Topográfico dos Contatos com Maior Incremento de Energia na Frequência da ASSR Pré e Pós-Termocoagulação por RF.

Para a avaliação topográfica o sinal dos contatos foi bipolarizado entre os contatos adjacentes (melhor definição espacial e otimização da relação sinal-ruído).

As topografias com maior resposta foram as localizadas nos giros temporal transverso, pré e pós-central, giros curtos e longos da ínsula, além do sulco circular da ínsula e opérculo parietal.

O diagrama de valores máximos por topografia também foi criado (**Figura 31**) e apresenta distribuição semelhante com regiões atingindo sincronia extremamente elevada para sistemas biológicos como 0,83.

Não há um padrão bem definido de resposta do PLV máximo após a termocoagulação, há topografias com aumento e outras com redução do índice.

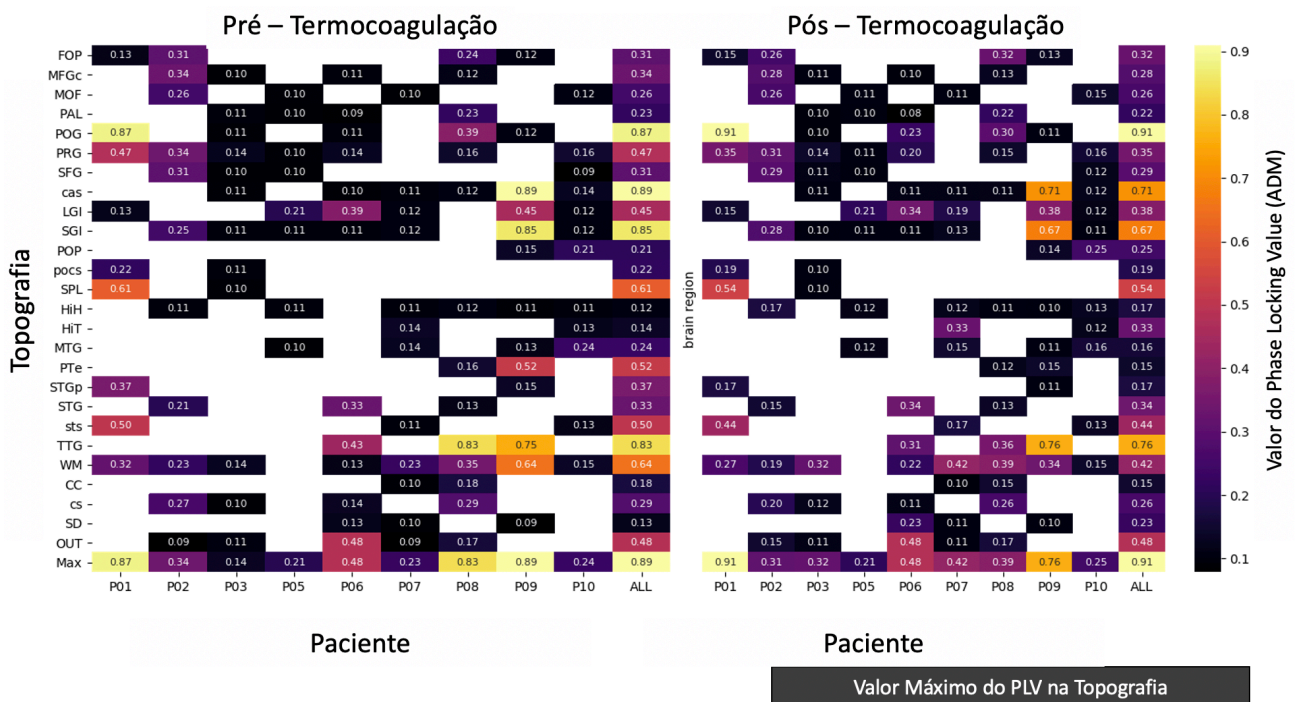


Figura 31. Diagrama Topográfico Dos Contatos Com Maior Valor PLV na Frequência da ASSR Pré e Pós-Termocoagulação por RF.

Para a avaliação topográfica o sinal dos contatos foi bipolarizado entre os contatos adjacentes (melhor definição espacial e otimização da relação sinal-ruído).

2.3.5 Controle da Termocoagulação parcial por Radiofrequência da EZ

No controle por imagem foram incluídos todos os pacientes não submetidos a ressecção de tecido encefálico posterior a termocoagulação. Nos demais, foi feita a estimativa do volume de tecido termocoagulado.

No controle eletrofisiológico foram incluídos eletrodos submetidos a termocoagulação e que apresentaram ASSR detectável no período pré-termocoagulação.

2.3.5.1 Controle por Imagem do Efeito Lesional

Nos Pacientes P004, P006 e P007, a ausência de ressecção imediatamente subsequente à retirada dos eletrodos permitiu a identificação e mensuração das lesões por termocoagulação na ressonância de controle pós-operatório (aprox. 90 dias após a lesão). Exceto pela lesão dos contatos 5 e 6 do eletrodo C no P007 (não foi visualizada), as demais lesões tinham tamanhos similares aos descritos na literatura (elipsoide com aprox. 6 x 8 mm) (BOURDILLON *et al.*, 2016).

Quadro 3. Volume Estimado das Lesões de Termocoagulação por RF¹

Paciente	Número	Volume Estimado
P001	6	7,2 ml
P002	14	16,8 ml
P003	7	8,4 ml
P004	22	26,4 ml
P005	6	7,2 ml
P006	18	21,6 ml
P007	7	8,4 ml
P008	6	7,2 ml
P009	6	7,2 ml
P010	4	4,8 ml

¹Baseado no volume médio de 1,2ml (mm³) por lesão.

A **Figura 32** é um exemplo de exame de Ressonância Magnética tardio (90 dias pós-termocoagulação) com o aspecto final de múltiplas lesões de radiofrequência utilizando os contatos adjacentes de um mesmo eletrodo.



Figura 32. Imagem Controle de Termocoagulação por RF.

Imagem de Ressonância Magnética ponderada em T2. Cortes axial e coronal demonstrando a lesão final da termocoagulação por RF dos dipolos formados pelos contatos 5-6,7-8, 9-10, 11-12, 13-14 do eletrodo B' do paciente P004. Diâmetro máximo do menor elipsóide 6,83mm e do maior 8,25mm.

2.3.5.2 *Efeito da Termocoagulação por Radiofrequência nos Eletrodos Adjacentes ao Tecido Termocoagulado com ASSR Detectável Pré-Termocoagulação*

Foram considerados contatos com ASSR detectável os que apresentaram aumento mínimo de 50% com a estimulação auditiva na faixa de frequência da ASSR e PLV maior ou igual a 0,2.

2.3.5.2.1 *Energia no Período Basal nos Contatos Termocoagulados Pré e Pós-Termocoagulação*

Para avaliar o impacto da lesão por termocoagulação no registro de LFP, foram quantificadas a energia e o sincronismo (PLV) no período pré e pós-termocoagulação por RF.

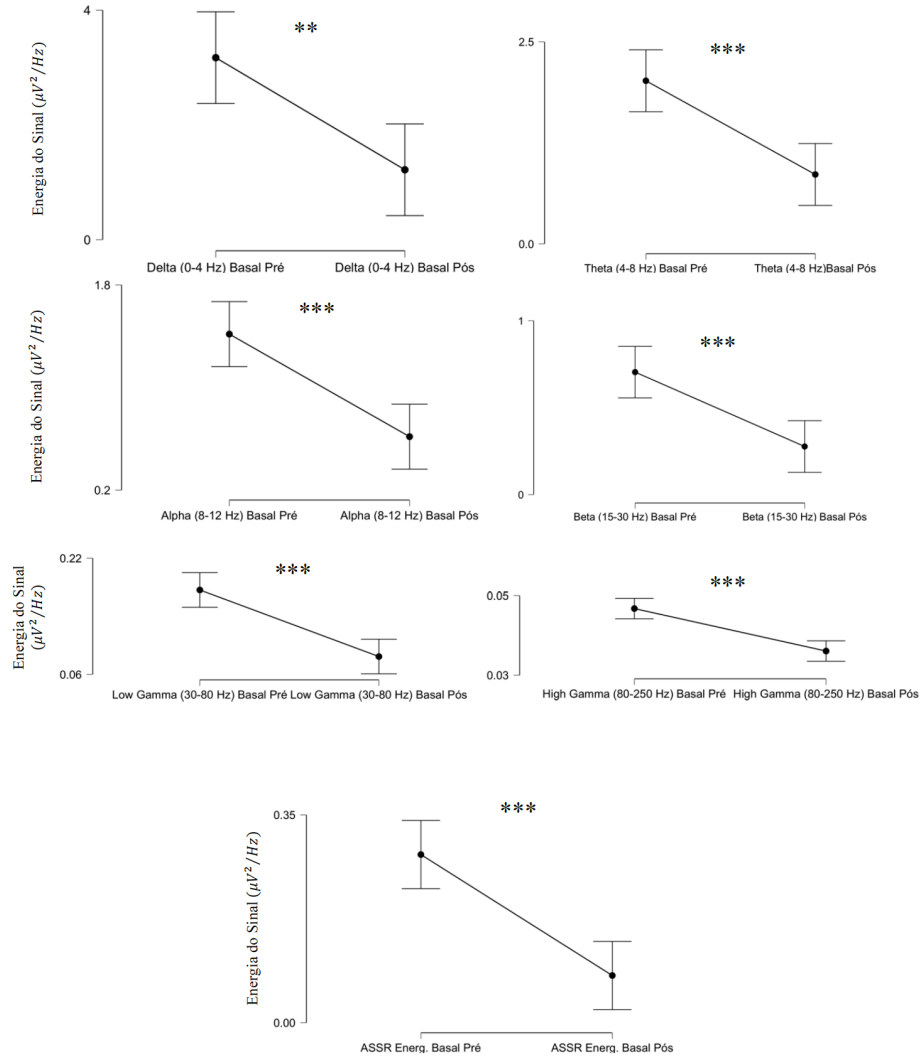
A **Figura 33** demonstra que há uma redução significativa na energia, no período basal, de todas as frequências avaliadas após a termocoagulação dos contatos.

O comportamento no período de estimulação auditiva é semelhante conforme evidenciado na **Figura 34**.

Avaliando a energia durante a estimulação auditiva, normalizada pelo período basal, não alteração significativa no período pré e pós-termocoagulação (**Figura 35**).

2.3.5.2.2 Energia, no Período Basal, dos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência Pré e Pós-Termocoagulação

Contatos com ASSR Detectável que Foram Termocoagulados (P007, P008 e P009) Pré x Pós-Termocoagulação



Teste T de Amostras Pareadas

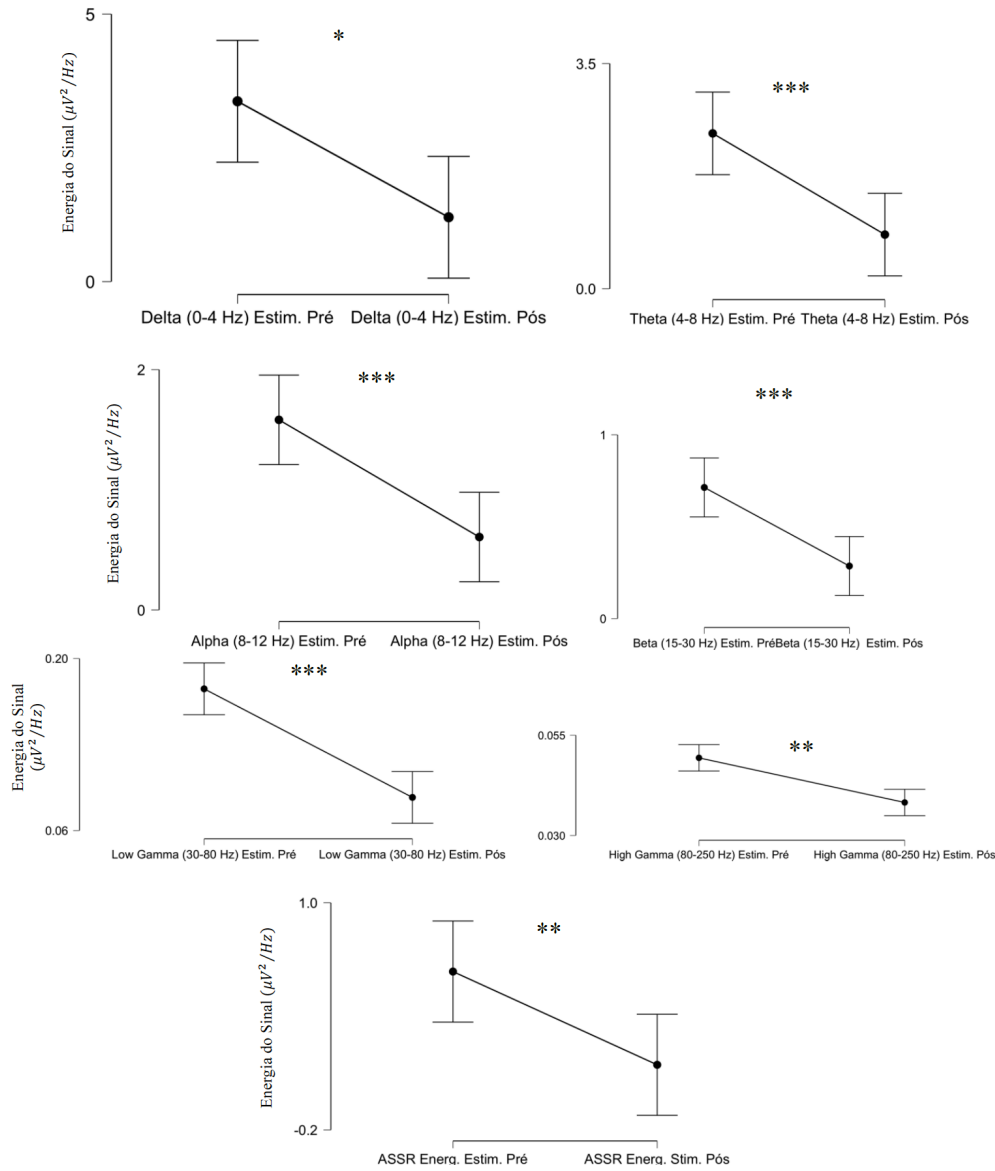
Período Pré Termocoagulação	Período Pós-Termocoagulação	W	p
Delta (0-4 Hz) Basal Pré	- Delta (0-4 Hz) Basal Pós	64.000	0.003**
Theta (4-8 Hz) Basal Pré	- Theta (4-8 Hz) Basal Pós	66.000	< .001***
Alpha (8-12 Hz) Basal Pré	- Alpha (8-12 Hz) Basal Pós	66.000	< .001***
Beta (15-30 Hz) Basal Pré	- Beta (15-30 Hz) Basal Pós	66.000	< .001***
Low Gamma (30-80 Hz) Basal Pré	- Low Gamma (30-80 Hz) Basal Pós	66.000	< .001***
High Gamma (80-250 Hz) Basal Pré	- High Gamma (80-250 Hz) Basal Pós	66.000	< .001***
ASSR Energ. Basal Pré	- ASSR Energ. Basal Pós	66.000	< .001***

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

Figura 33. Energia do LFP Basal dos Contatos Utilizados para Gerar a Lesão por RF. Gráficos representam a energia do LFP nos períodos pré e pós-termocoagulação. Barras de erro correspondem ao IC 95%.

2.3.5.2.3 Energia, Durante a Estimulação Auditiva, dos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência Pré e Pós-Termocoagulação

Contatos com ASSR Detectável que Foram Termocoagulados (P007, P008 e P009) Pré x Pós-Termocoagulação



Teste T de Amostras Pareadas

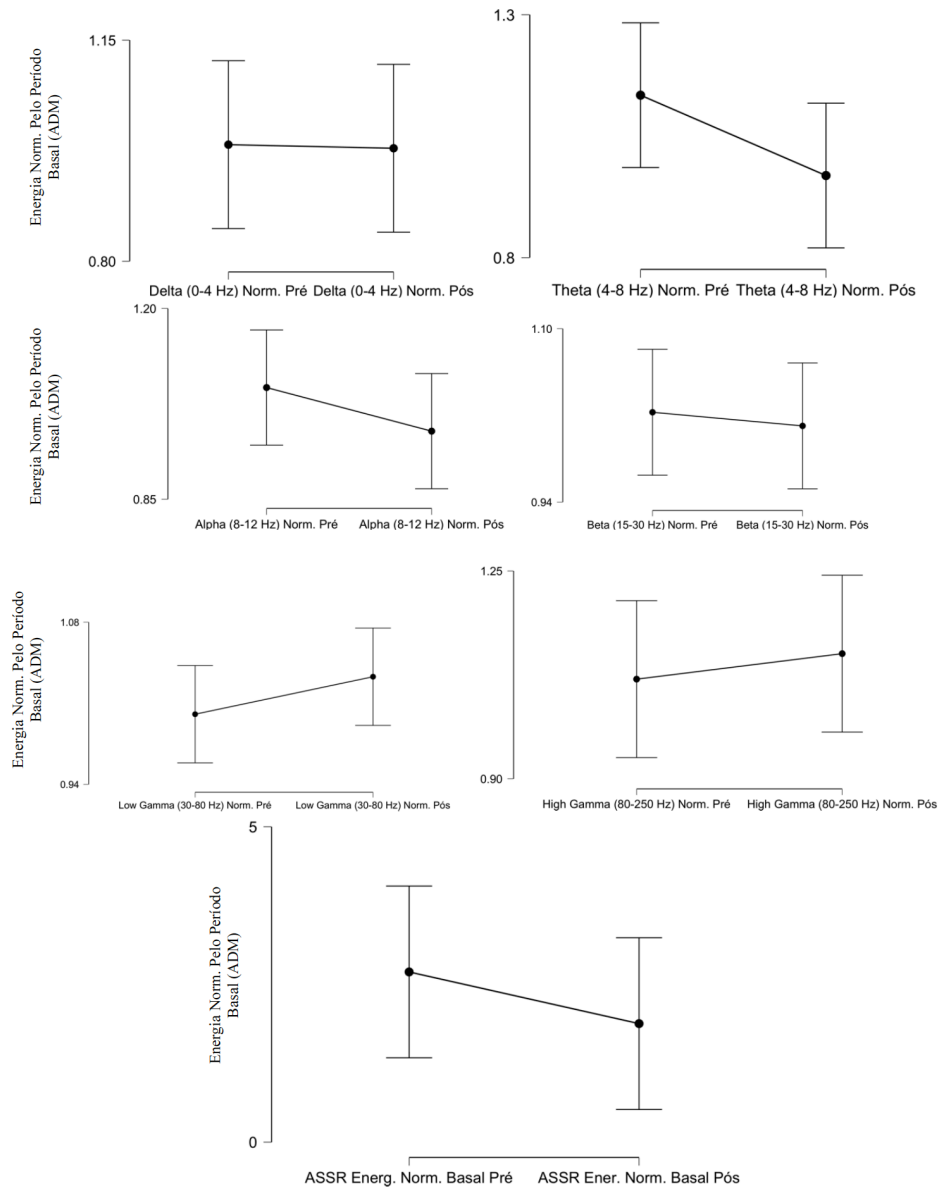
Período Pré Termocoagulação	Período Pós-Termocoagulação	W	p
Delta (0-4 Hz) Estim. Pré	- Delta (0-4 Hz) Estim. Pós	61.000	0.010*
Theta (4-8 Hz) Estim. Pré	- Theta (4-8 Hz) Estim. Pós	66.000	< .001***
Alpha (8-12 Hz) Estim. Pré	- Alpha (8-12 Hz) Estim. Pós	66.000	< .001***
Beta (15-30 Hz) Estim. Pré	- Beta (15-30 Hz) Estim. Pós	66.000	< .001***
Low Gamma (30-80 Hz) Estim. Pré	- Low Gamma (30-80 Hz) Estim. Pós	66.000	< .001***
High Gamma (80-250 Hz) Estim. Pré	- High Gamma (80-250 Hz) Estim. Pós	65.000	0.002**
ASSR Ener. Estim. Pré	- ASSR Ener. Estim. Pós	64.000	0.003**

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

Figura 34. Energia do LFP, Durante a Estimulação Auditiva, dos Contatos Utilizados para Gerar a Lesão por RF. Gráficos representam a energia do LFP nos períodos pré e pós-termocoagulação. Barras de erro correspondem ao IC 95%.

2.3.5.2.4 Energia Normalizada pelo Período Basal, dos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência, Durante a Estimulação Auditiva

Contatos com ASSR Detectável que Foram Termocoagulados (P007, P008 e P009) Pré x Pós-Termocoagulação



Teste T de Amostras Pareadas

Período Pré Termocoagulação	Período Pós-Termocoagulação	W	p
Delta (0-4 Hz) Norm. Pré	- Delta (0-4 Hz) Norm. Pós	30.000	0.831
Theta (4-8 Hz) Norm. Pré	- Theta (4-8 Hz) Norm. Pós	51.000	0.123
Alpha (8-12 Hz) Norm. Pré	- Alpha (8-12 Hz) Norm. Pós	50.000	0.147
Beta (15-30 Hz) Norm. Pré	- Beta (15-30 Hz) Norm. Pós	36.000	0.831
Low Gamma (30-80 Hz) Norm. Pré	- Low Gamma (30-80 Hz) Norm. Pós	22.000	0.365
High Gamma (80-250 Hz) Norm. Pré	- High Gamma (80-250 Hz) Norm. Pós	55.000	0.054
ASSR Ener. Norm. Basal Pré	- ASSR Ener. Norm. Basal Pós	38.000	0.700

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

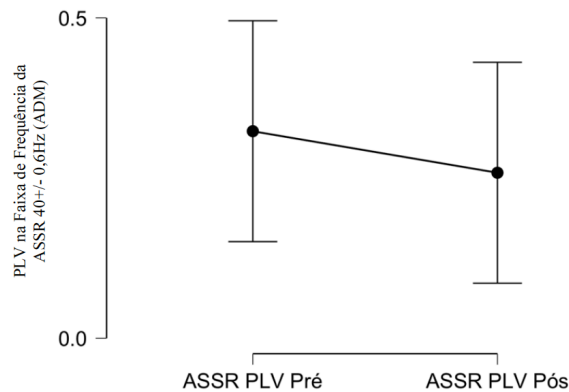
Figura 35. Energia do LFP Durante a Estimulação Auditiva, Normalizada pelo Período Basal, dos Contatos Utilizados para Lesão por RF.

Gráficos representam a energia normalizada do LFP nos períodos pré e pós-termocoagulação. Barras de erro correspondem ao IC 95%.

2.3.5.2.5 PLV Na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz) nos Contatos Utilizados para Administração da Radiofrequência

Analisando o efeito da termocoagulação por RF no sincronismo da faixa de frequência da ASSR no LFP dos contatos utilizados para administrar a RF, não há alteração estatisticamente significativa do PLV (**Figura 36**).

Contatos com ASSR Detectável que Foram Termocoagulados (P007, P008 e P009) Pré x Pós-Termocoagulação



Estadística Descritiva

	N	Mean	SD	SE
ASSR PLV Pré	11	0.323	0.285	0.086
ASSR PLV Pós	11	0.258	0.109	0.033

Teste T de Amostras Pareadas

Período Pré Termocoagulação	Período Pós-Termocoagulação	W	p	Rank-Biserial Correlation
ASSR PLV Pré	- ASSR PLV Pós	38.000	0.700	0.152

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

Figura 36. PLV na Faixa de Frequência da ASSR no LFP dos Contatos Utilizados para Administrar a RF. Gráficos representam os valores do PLV pré e pós-termocoagulação. As barras de erro representam o IC 95%.

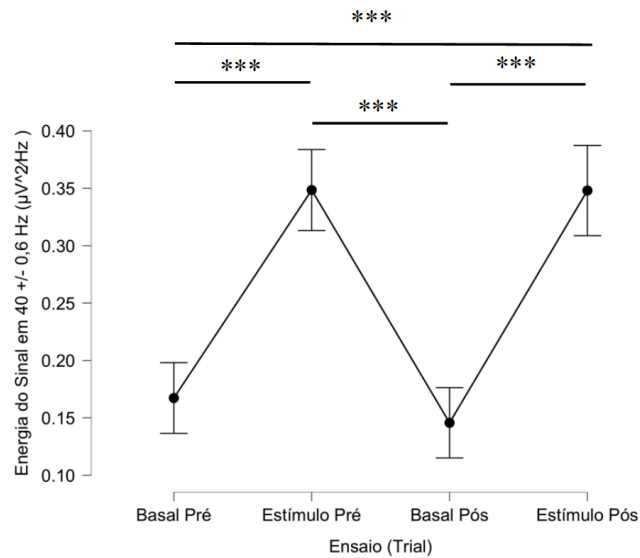
2.3.6 Efeitos da Termocoagulação Parcial da ZE na Geração da ASSR

Para avaliar o efeito da termocoagulação por radiofrequência na ASSR, foram incluídos os pacientes que sabidamente realizaram os *trials* de estimulação auditiva comprovadamente no período interictal (P003 a P010). Foram retirados os pacientes que não apresentaram ASSR detectável no período pré-termocoagulação (P004) ou que não tiveram comprovação de impacto na frequência de crises pós lesão/ressecção (P010).

2.3.6.1 Energia na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz)

A **Figura 37** sumariza o efeito da estimulação auditiva nos contatos não utilizados para gerar a lesão por RF, no período pré e pós-termocoagulação.

Contatos com ASSR Detectável Intactos (Não Termocoagulados) de P003, P005, P006, P007, P008 e P009. Pré x Pós Termocoagulação



Teste de Friedman

Factor	Chi-Squared	df	p	Kendall's W
Ensaio (Trial)	205.200	3	< .001	0.795

Comparações de Conover's Post Hoc - Ensaio (Trial)

		T-Stat	df	W _i	W _j	p	p bonf	p holm
Basal Pré	Estímulo Pré	9.283	291	168.000	336.000	< .001	< .001	***
	Basal Pós	1.547	291	168.000	140.000	0.123	0.737	0.246
	Estímulo Pós	9.283	291	168.000	336.000	< .001	< .001	***
Estímulo Pré	Basal Pós	10.830	291	336.000	140.000	< .001	< .001	***
	Estímulo Pós	0.000	291	336.000	336.000	1.000	1.000	1.000
Basal Pós	Estímulo Pós	10.830	291	140.000	336.000	< .001	< .001	***

Análise estatística utilizando o teste não paramétrico de Friedman, pois as amostras não apresentaram distribuição normal.

Figura 37. Efeito da Termocoagulação por RF na Energia na Faixa de Frequência da ASSR.

Energia do sinal na frequência da ASSR, dos contatos não utilizados para administração da RF, obtida através da FFT. Comparado período Basal (sem estimulação auditiva) e Estímulo (estimulação sonora com ruído branco modulado em 40 Hz), pré e pós-termocoagulação por RF. Utilizada a correção de Holm devido ao maior poder estatístico. As barras de erro correspondem ao IC 95%.

A estimulação auditiva gera um aumento significativo da energia do sinal na banda de frequência da ASSR, tanto no pré, quanto no pós-termocoagulação. Não há diferença estatisticamente significativa entre a energia desencadeada pela estimulação auditiva pré e pós termocoagulação.

Porém, como existe uma grande janela temporal entre os registros pré e pós-termocoagulação, a análise isolada da energia não apresenta uma resposta fidedigna.

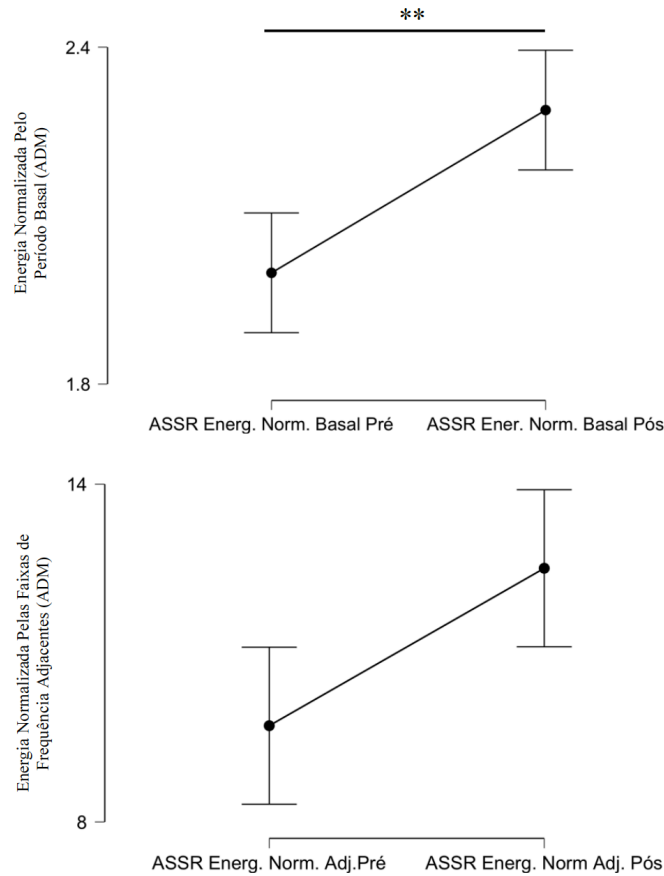
2.3.6.2 *Energia Normalizada na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz)*

Para comparar de forma mais fidedigna a resposta, é necessário normalizar a energia da ASSR pela energia basal do sistema em uma janela de tempo estreita. Por ser uma resposta altamente específica no domínio da frequência, a normalização da energia da ASSR pelas bandas de frequência adjacentes auxilia a identificar quando um aumento generalizado na faixa gama mimetiza uma resposta de ASSR.

A **Figura 38** demonstra o comportamento das energias normalizadas pré e pós-termocoagulação. Há um aumento significativo da Energia normalizada pelo período basal na frequência da ASSR e um aumento mais sem significância estatística normalizada pelas faixas de frequência adjacentes.

Tais resultados são compatíveis com um aumento da resposta da ASSR após a termocoagulação.

Contatos com ASSR Detectável Intactos (Não Termocoagulados) de P003, P005, P006, P007, P008 e P009. Pré x Pós Termocoagulação



Estatística Descritiva

	N	Mean	SD	SE
ASSR Energ. Norm. Basal Pré	98	1.998	1.257	0.127
ASSR Ener. Norm. Basal Pós	98	2.288	1.293	0.131
ASSR Energ. Norm. Adj.Pré	98	9.710	10.266	1.037
ASSR Energ. Norm Adj. Pós	98	12.506	10.752	1.086

Teste-T de Amostras Pareadas

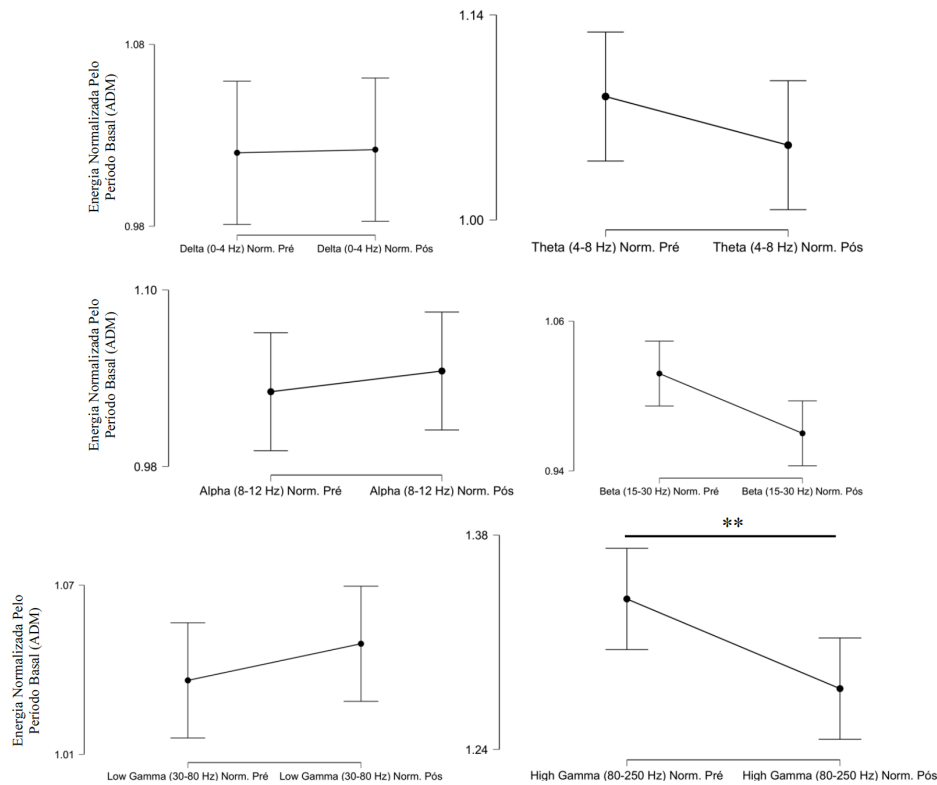
Pré-termocoagulação	Pós-Termocoagulação	W	p	Rank-Biserial Correlation	95% CI for Rank-Biserial Correlation	
					Lower	Upper
ASSR Energ. Norm. Basal Pré	ASSR Ener. Norm. Basal Pós	1565.000	0.002**	-0.355	-0.536	-0.142
ASSR Energ. Norm. Adj.Pré	ASSR Energ. Norm Adj. Pós	1920.000	0.074	-0.208	-0.413	0.017

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

Figura 38. Energias Normalizadas na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz), Pré e Pós-Termocoagulação. O gráfico superior representa a energia normalizada pelo período basal e o Inferior pelas Faixas de frequência adjacentes. Foram incluídos apenas os contatos que não foram utilizados para administrar RF. Barras de erro correspondem ao IC 95%.

2.3.6.3 Energia nas Demais Faixas de Frequência do LFP

Contatos com ASSR Detectável Intactos (Não Termocoagulados) de P003, P005, P006, P007, P008 e P009. Pré x Pós Termocoagulação



Estatística Descritiva

	N	Mean	SD	SE
Delta (0-4 Hz) Norm. Pré	98	1.020	0.281	0.028
Delta (0-4 Hz) Norm. Pós	98	1.022	0.084	0.008
Theta (4-8 Hz) Norm. Pré	98	1.084	0.270	0.027
Theta (4-8 Hz) Norm. Pós	98	1.051	0.116	0.012
Alpha (8-12 Hz) Norm. Pré	98	1.031	0.222	0.022
Alpha (8-12 Hz) Norm. Pós	98	1.045	0.116	0.012
Beta (15-30 Hz) Norm. Pré	98	1.018	0.176	0.018
Beta (15-30 Hz) Norm. Pós	98	0.970	0.057	0.006
Low Gamma (30-80 Hz) Norm. Pré	98	1.036	0.142	0.014
Low Gamma (30-80 Hz) Norm. Pós	98	1.049	0.130	0.013
High Gamma (80-250 Hz) Norm. Pré	98	1.338	0.559	0.057
High Gamma (80-250 Hz) Norm. Pós	98	1.280	0.534	0.054

Teste-T de Amostras Pareadas

Pré-termocoagulação	Pós-Termocoagulação	W	p	Rank-Biserial Correlation	95% CI for Rank-Biserial Correlation	
					Lower	Upper
Delta (0-4 Hz) Norm. Pré	- Delta (0-4 Hz) Norm. Pós	2079.000	0.220	-0.143	-0.356	0.084
Theta (4-8 Hz) Norm. Pré	- Theta (4-8 Hz) Norm. Pós	2409.000	0.955	-0.007	-0.231	0.218
Alpha (8-12 Hz) Norm. Pré	- Alpha (8-12 Hz) Norm. Pós	2208.000	0.442	-0.090	-0.308	0.137
Beta (15-30 Hz) Norm. Pré	- Beta (15-30 Hz) Norm. Pós	2964.000	0.057	0.222	-0.002	0.425
Low Gamma (30-80 Hz) Norm. Pré	- Low Gamma (30-80 Hz) Norm. Pós	2632.000	0.465	0.085	-0.142	0.304
High Gamma (80-250 Hz) Norm. Pré	- High Gamma (80-250 Hz) Norm. Pós	3816.000	< .001 **	0.573	0.401	0.707

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

Figura 39. Energia Normalizada das Diversas Faixas de Frequência do LFP Pré e Pós-Termocoagulação. Energia do sinal, normalizada pelo período basal, nas faixas de frequência que compõe o espectro detectável do LFP. Barras de erro correspondem ao IC 95%.

A **Figura 39** ilustra o comportamento das diversas frequências mediante a intervenção.

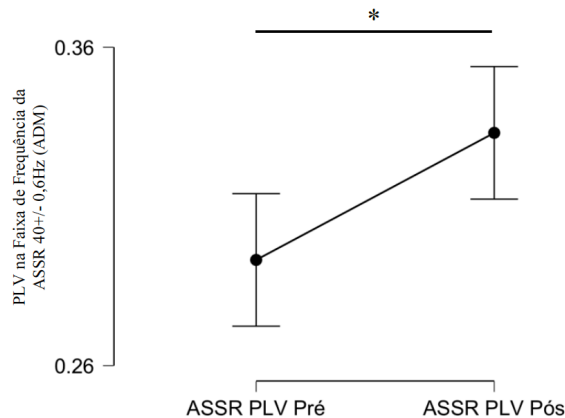
A termocoagulação por RF não alterou a energia das faixas de frequência do LFP, exceto pela *High Gamma* (80 – 250Hz) que apresentou redução estatisticamente significativa de sua energia normalizada.

A na faixa da ASSR está contida no espectro *Low-Gamma* (30 – 80Hz) que não apresentou alteração significativa.

2.3.6.4 Sincronismo na Faixa de Frequência da ASSR (40 +/- 0,6Hz)

O sincronismo de fase, a exemplo da energia normalizada, também apresentou aumento significativo após a termocoagulação por RF. O aumento da média do PLV foi de cerca de 10% (**Figura 40**).

Contatos com ASSR Detectável Intactos (Não Termocoagulados) de P003, P005, P006, P007, P008 e P009. Pré x Pós Termocoagulação



Estatística Descritiva

	N	Mean	SD	SE
ASSR PLV Pré	98	0.293	0.181	0.018
ASSR PLV Pós	98	0.333	0.167	0.017

Teste-T de Amostras Pareadas

Pré-Termocoag	Pós-Termocoag	W	p	Rank-Biserial Correlation	95% CI for Rank-Biserial Correlation	
					Lower	Upper
ASSR PLV Pré	- ASSR PLV Pós	1756.000	0.018*	-0.276	-0.471	-0.055

Análise estatística utilizando o teste Wilcoxon signed-rank, pois as amostras não apresentaram distribuição normal ao teste de Shapiro-Wilk.

Figura 40. PLV dos Contatos lidos nos Períodos Pré e Pós-Termocoagulação. Foram incluídos contatos não utilizados para administração de RF, com ASSR detectável no período pré-termocoagulação. As barras de erro correspondem ao IC 95%.

2.3.7 Análises de Subgrupos

Uma vez definido o efeito da termocoagulação parcial da EZ na ASSR, foram feitas avaliações para identificar características específicas que podem se correlacionar com esse efeito.

Devido a amostra e sua variabilidade foram possíveis análises de 03 subgrupos (**Figura 41**).

Contatos com ASSR Detectável Intactos (Não Termocoagulados) de P003, P005, P006, P007, P008 e P009. Pré x Pós Termocoagulação

Teste-M de Box para Homogeneidade de Matrizes de Covariância

χ^2	df	p
412.947	50	< .001

Teste Shapiro-Wilk para Normalidade Multivariada

Shapiro-Wilk	p
0.704	< .001

MANOVA: Teste Pillai

Cases	df	Approx. F	Trace Pillai	Num df	Den df	p
(Intercept)	1	133.895	0.858	4	89.000	< .001***
Rede Epileptogênica	1	6.596	0.229	4	89.000	< .001***
Hemisfério Reg.	1	8.061	0.266	4	89.000	< .001***
Dominância Hemisférica x Registro	1	10.801	0.327	4	89.000	< .001***
Rede Epileptogênica * Hemisfério Reg.	1	2.602	0.105	4	89.000	0.041***
Hemisfério Reg. * Dominância Hemisférica x Registro	1	62.079	0.736	4	89.000	< .001***
Residuals	92					

Foi utilizado o teste Pillai para análise estatística devido a não homogeneidade das variâncias e distribuição não-normal das variáveis.

ANOVA: ASSR Energ. Norm. Basal Pré

Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
(Intercept)	391.258	1	391.258	429.435	< .001 ***
Rede Epileptogênica	2.029	1	2.029	2.227	0.139
Hemisfério Reg.	7.257	1	7.257	7.965	0.006 **
Dominância Hemisférica x Registro	21.817	1	21.817	23.946	< .001 ***
Rede Epileptogênica * Hemisfério Reg.	0.117	1	0.117	0.128	0.721 ***
Hemisfério Reg. * Dominância Hemisférica x Registro	38.235	1	38.235	41.966	< .001 ***
Residuals	83.821	92	0.911		

ANOVA: ASSR Ener. Norm. Basal Pós

Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
(Intercept)	512.996	1	512.996	437.241	< .001***
Rede Epileptogênica	15.539	1	15.539	13.244	< .001***
Hemisfério Reg.	14.193	1	14.193	12.097	< .001***
Dominância Hemisférica x Registro	17.000	1	17.000	14.490	< .001***
Rede Epileptogênica * Hemisfério Reg.	2.091	1	2.091	1.782	0.185
Hemisfério Reg. * Dominância Hemisférica x Registro	5.506	1	5.506	4.693	0.033*
Residuals	107.940	92	1.173		

ANOVA: ASSR PLV Pré

Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
(Intercept)	8.425	1	8.425	409.891	< .001***
Rede Epileptogênica	0.032	1	0.032	1.545	0.217
Hemisfério Reg.	0.055	1	0.055	2.673	0.106
Dominância Hemisférica x Registro	0.063	1	0.063	3.074	0.083
Rede Epileptogênica * Hemisfério Reg.	0.003	1	0.003	0.153	0.697
Hemisfério Reg. * Dominância Hemisférica x Registro	1.128	1	1.128	54.858	< .001***
Residuals	1.891	92	0.021		

ANOVA: ASSR PLV Pós

Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
(Intercept)	10.874	1	10.874	532.982	< .001***
Rede Epileptogênica	0.264	1	0.264	12.938	< .001***
Hemisfério Reg.	0.346	1	0.346	16.943	< .001***
Dominância Hemisférica x Registro	0.194	1	0.194	9.487	0.003**
Rede Epileptogênica * Hemisfério Reg.	0.030	1	0.030	1.483	0.226
Hemisfério Reg. * Dominância Hemisférica x Registro	0.002	1	0.002	0.098	0.755
Residuals	1.877	92	0.020		

Figura 41. Análise de Subgrupos da Resposta da ASSR a Termocoagulação por RF.

Foram incluídos eletrodos não utilizados para administração da RF, com reposta detectável a ASSR. Energia normalizada pelo período basal e PLV foram avaliados de acordo com a rede epileptogênica envolvida (temporal x extratemporal), Hemisfério de registro dos contatos e lateralização em relação à dominância hemisférica estão representadas.

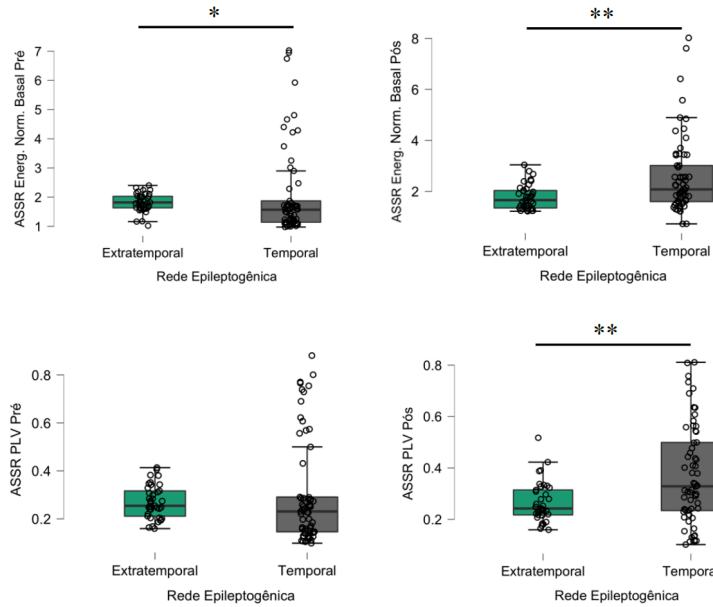
2.3.7.1 *Epilepsia Envolvendo Redes (Circuitos) Temporais Versus Extratemporais*

A análise de subgrupos envolvendo a comparação entre indivíduos que tem circuitos temporais versus extratemporais constituindo a EZ está representada na **Figura 42**.

O número de contatos ASSR detectável em indivíduos com circuitos extratemporais foi de 37 e os temporais 61.

A comparação evidenciou que o aumento da energia normalizada, na faixa de frequência da ASSR, é estatisticamente superior nos indivíduos que tem circuitos temporais compondo a EZ.

Contatos com ASSR Detectável, Intactos, Circuitos Temporais (P007, P008 e P009) x Extratemporais (P003, P005, P006). Pré e Pós Termocoagulação



Descritivo dos Grupos

	ASSR Energ. Norm. Basal Pré		ASSR PLV Pré		ASSR Energ. Norm. Basal Pós		ASSR PLV Pós	
	Extratemporal	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal	Temporal	Extratemporal	Temporal
Valid	37	61	37	61	37	61	37	61
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	1.813	2.110	0.270	0.307	1.777	2.598	0.266	0.374
Std. Error of Mean	0.052	0.201	0.011	0.028	0.080	0.194	0.013	0.025
Median	1.818	1.569	0.255	0.231	1.655	2.077	0.242	0.328
Std. Deviation	0.318	1.568	0.069	0.222	0.485	1.518	0.078	0.193
Minimum	1.021	0.976	0.160	0.099	1.221	0.725	0.159	0.102
Maximum	2.402	7.027	0.414	0.881	3.040	8.022	0.517	0.811

Teste-T de Amostras Independentes

	W	p
ASSR Energ. Norm. Basal Pré	1456.000	0.017*
ASSR Ener. Norm. Basal Pós	711.000	0.002**
ASSR PLV Pré	1341.000	0.120
ASSR PLV Pós	769.000	0.009**

Mann-Whitney (Teste-U)

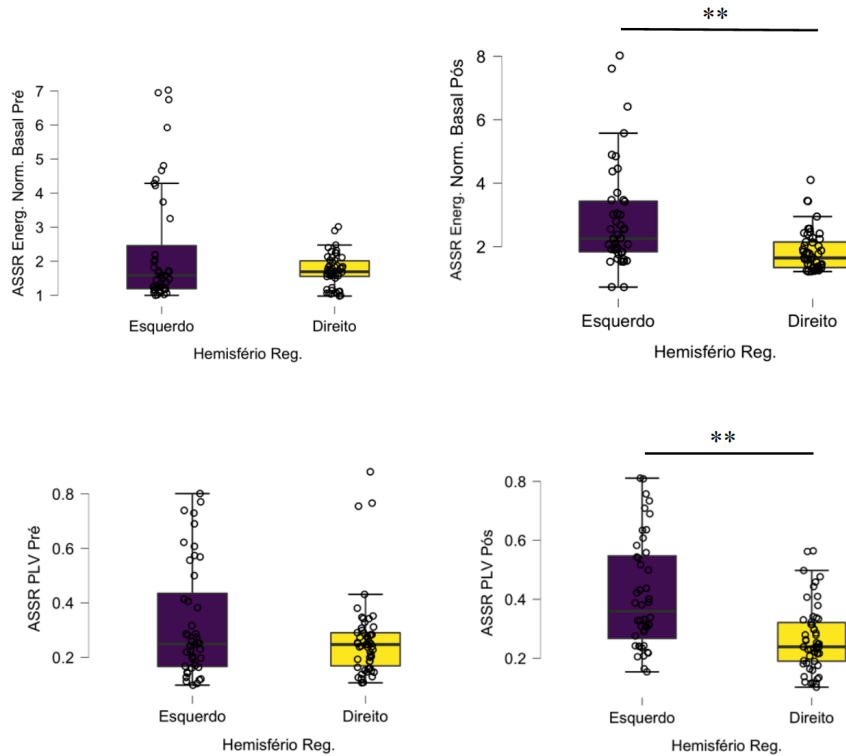
Figura 42. Efeito da Termocoagulação por RF na ASSR em Circuitos Temporais x Extratemporais. Contatos de indivíduos com circuitos temporais (mediais e neocorticais) envolvendo a EZ x Contatos de indivíduos com circuitos extratemporais. Utilizados testes não paramétricos devido a Teste de Levene para igualdade de variâncias e Shapiro-Wilk para normalidade da distribuição das Amostras com P<001.

2.3.7.2 Hemisfério de Registro da ASSR (Direito x Esquerdo)

Foram comparados 44 contatos no hemisfério esquerdo versus 54 no hemisfério direito. Não há equivalência de topografia nas áreas avaliadas nos dois grupos devido à heterogeneidade da implantação dos eletrodos.

O aumento da energia normalizada pelo período basal após a termocoagulação foi superior nos eletrodos localizados no hemisfério esquerdo (**Figura 43**)

Contatos com ASSR Detectável, Intactos, (P003 a P009, exceto P004) no Hemisfério Cerebral Esquerdo x Hemisfério Cerebral Direito. Pré Pós Termocoagulação



Descritivo dos Grupos

	ASSR Energ. Norm. Basal Pré		ASSR PLV Pré		ASSR Energ. Norm. Basal Pós		ASSR PLV Pós	
	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito
Valid	44	54	44	54	44	54	44	54
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	2.337	1.722	0.325	0.267	2.841	1.837	0.415	0.266
Std. Error of Mean	0.265	0.063	0.032	0.021	0.248	0.086	0.028	0.015
Median	1.585	1.691	0.250	0.248	2.259	1.645	0.360	0.239
Std. Deviation	1.757	0.463	0.209	0.151	1.646	0.635	0.187	0.113
Minimum	0.998	0.976	0.099	0.107	0.725	1.215	0.154	0.102
Maximum	7.027	3.014	0.801	0.881	8.022	4.102	0.811	0.564

Teste-T de Amostras Independentes

	W	p
ASSR Energ. Norm. Basal Pré	1146.000	0.767
ASSR Energ. Norm. Basal Pós	1767.000	< .001***
ASSR PLV Pré	1263.000	0.595
ASSR PLV Pós	1777.000	< .001***

Mann-Whitney (Teste-U).

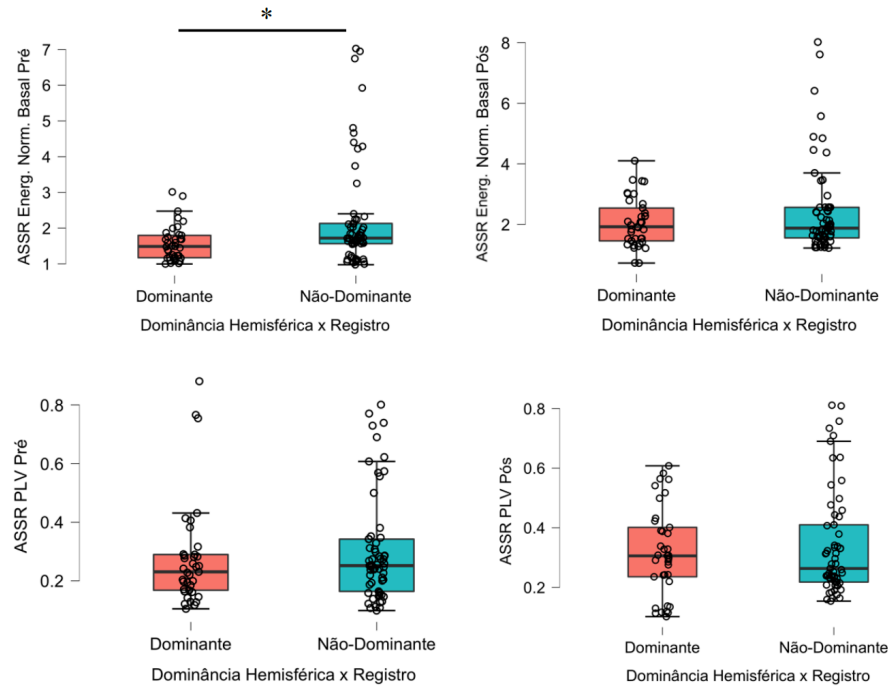
Figura 43. Efeito da Termocoagulação por RF na ASSR em Contatos no Hemisfério Direito x Esquerdo. Contatos não utilizados para administrar RF, localizados no hemisfério esquerdo x hemisfério direito, nos períodos pré e pós-termocoagulação por RF. Utilizados testes não paramétricos devido a Teste de Levene para igualdade de variâncias e Shapiro-Wilk para normalidade da distribuição das Amostras com $P < 0.01$.

2.3.7.3 Topografia do Registro em Relação a Dominância Hemisférica para Linguagem

Exceto pelo paciente P009, todos os demais tem hemisfério esquerdo como dominante para a linguagem. P009 possui teste de *Wada* com linguagem bilateral dependente, dominância manual esquerda e mapeamento cortical com bloqueio de fala (*speech arrest*) ao estimular o giro temporal superior direito em sua porção posterior. Baseado nesses achados o hemisfério dominante para linguagem foi considerado o direito.

No período basal a energia normalizada da ASSR foi estatisticamente superior nos contatos localizados no hemisfério não dominante para linguagem. Após a termocoagulação, essa diferença desapareceu devido um aumento superior da resposta no hemisfério dominante se comparado ao aumento no não dominante (**Figura 44**).

Contatos com ASSR Detectável, Intactos, (P003 a P009, exceto P004) no Hemisfério Cerebral Dominante x Não Dominante para Linguagem. Pré e Pós Termocoagulação



Descritivo dos Grupos

	ASSR Energ. Norm. Basal Pré		ASSR Energ. Norm. Basal Pós		ASSR PLV Pré		ASSR PLV Pós	
	Dominante	Não-Dominante	Dominante	Não-Dominante	Dominante	Não-Dominante	Dominante	Não-Dominante
Valid	37	61	37	61	37	61	37	61
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	1.584	2.249	2.063	2.425	0.278	0.303	0.319	0.342
Std. Deviation	0.504	1.494	0.805	1.505	0.179	0.183	0.148	0.178
Minimum	0.998	0.976	0.725	1.221	0.105	0.099	0.102	0.154
Maximum	3.014	7.027	4.102	8.022	0.881	0.801	0.608	0.811

Teste-T de Amostras Independentes

	W	p
ASSR Energ. Norm. Basal Pré	823.000	0.025*
ASSR Energ. Norm. Basal Pós	1061.000	0.623
ASSR PLV Pré	1032.000	0.482
ASSR PLV Pós	1133.000	0.977

Mann-Whitney (Teste-U).

Figura 44. Efeito da Termocoagulação por RF na ASSR em Contatos no Hemisfério Dominante x Não-Dominante para Linguagem.

Contatos não utilizados para administração da RF, localizados no hemisfério esquerdo x hemisfério direito, nos períodos pré e pós-termocoagulação por RF. Utilizados testes não paramétricos devido a Teste de Levene para igualdade de variâncias e Shapiro-Wilk para normalidade da distribuição das Amostras com $P < 0.001$.

2.4 DISCUSSÃO

2.4.1 Geração Da ASSR

2.4.1.1 *Qualidade do Sinal*

Conforme previamente descrito na literatura por (ZHANG *et al.*, 2013), as respostas auditivas evocadas em regime permanente são moduladas pela intensidade do estímulo. O teste de qualidade do sinal com a retirada do fone apresentou resultado compatível com essa característica, uma vez que a retirada gerou uma redução na amplitude da resposta, mas que ainda permaneceu estatisticamente superior ao período basal (sem estimulação).

O sistema do *mp3 player* processou a trilha que contém a senoide da moduladora de 40Hz desde o período basal (sem estímulo auditivo) até o término do estímulo auditivo em todos os *trials*. A energia e PLV na faixa de frequência da ASSR foram estatisticamente maiores no período da estimulação auditiva. Juntando esses dois fatos é possível afirmar que as respostas obtidas não podem ser fruto simplesmente de um ruído eletromagnético gerado pelo sistema do *mp3 player*.

A redução significativa da energia e PLV da ASSR com a retirada dos fones assegura que a resposta observada não é fruto de ruído eletromagnético do sistema de autofalantes dos fones de ouvido.

Todos esses elementos asseguram que a resposta observada na frequência de 40 +/- 0,6 Hz é um sinal biológico desencadeado pela estimulação auditiva.

2.4.1.2 *Comportamento da Energia na Faixa de Frequência da ASSR*

O aumento da energia do sinal na frequência da ASSR quando há o estímulo auditivo associado a estabilidade da energia nas demais frequências do LFP ratificam que a resposta observada não é secundária a uma alteração geral de estado do sistema dinâmico de osciladores neurais e seus atratores (DA SILVA *et al.*, 2003). A elevada energia normalizada pelas faixas de frequência adjacentes fortalece ainda mais essa especificidade. Portanto, a ASSR registrada é fruto de um circuito oscilatório específico. Sua reprodutibilidade entre os ensaios associada a estabilidade topográfica das respostas sugerem uma certa estabilidade dos circuitos que geram a resposta.

A escolha da frequência de 40 Hz foi baseada na maior resposta evocada em humanos se comparada a outras estudos previamente e pelo fato de envolver dipolos com topografia mais

cortical, ao contrário de frequência mais elevadas que topograficamente estão relacionadas ao tronco encefálico (HERDMAN *et al.*, 2002).

2.4.1.3 Avaliação do Sincronismo

Ao contrário dos potenciais relacionados a eventos, em que a energia do sinal depende apenas da integridade da via sensorial avaliada, no caso dos potenciais de regime permanente (*steady-state*) o sincronismo entre os osciladores gerado pelas modulações internas do circuito tem papel central (SOLIMAN *et al.*, 1993). Por esse motivo são respostas interessantes para investigação de patologias relacionadas ao sincronismo (JEFFERYS *et al.*, 2012; SPENCER, K M *et al.*, 2004; UHLHAAS; SINGER, 2006).

O estímulo auditivo gerador da ASSR aumenta a sincronia entre os osciladores associados a resposta e gera um aumento na energia do sinal na frequência da moduladora. A frequência carreadora (ruído branco) impacta nas regiões cocleares ativadas baseado no princípio da tonotopia que também está presente no córtex auditivo primário (OKAMOTO *et al.*, 2011).

A estimulação auditiva desencadeou um aumento do PLV, o que é interpretado como um aumento de sincronia dos circuitos oscilatórios geradores da ASSR (LACHAUX *et al.*, 1999). Há uma correlação entre o aumento do sincronismo e aumento da energia do sinal na frequência da ASSR. Baseado na faixa de frequência da ASSR (40 Hz) é possível afirmar que esse fenômeno não envolve apenas sincronismo de circuitos locais, mas fatores à distância, como condução por volume entre outros (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012; BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004). A ausência de micro registro limita a investigação do papel dos substratos neurais imediatamente adjacentes ao eletrodo na geração da resposta (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012).

2.4.2 Topografia Da ASSR

Os contatos com maior resposta em termos de incremento de energia e PLV na faixa de frequência da ASSR foram os localizados próximo ao córtex auditivo primário, como o plano temporal, porção posterior da ínsula, além da área sensitivo motora primária. Esse achado é compatível com os estudos utilizando magnetoencefalografia (ROSS; HERDMAN; PANTEV, 2005) e EEG (HERDMAN *et al.*, 2002).

Devido a natureza assimétrica das implantações não é possível inferir sobre lateralização da resposta com o estímulo bilateral. Segundo descrito na literatura, com estímulo unilateral é esperada uma resposta maior contralateral a orelha estimulada (HERDMAN *et al.*,

2002). Em estimulação simultânea bilateral há uma maior resposta no hemisfério cerebral direito (**Figura 45**).

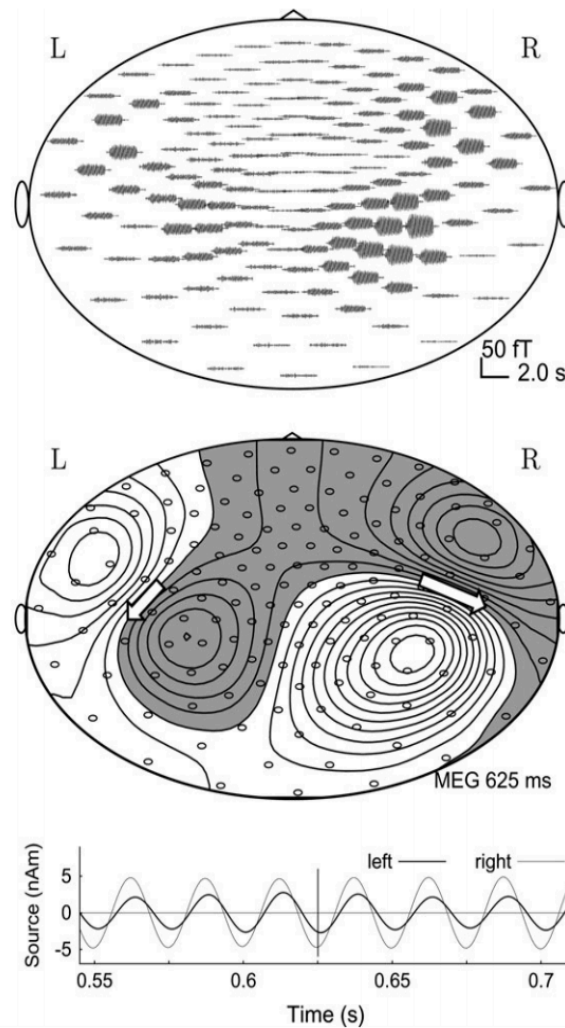


Figura 45. Dipolos da ASSR com Estimulação Biaural (bilateral). Estudo de MEG caracterizando os dipolos da ASSR em 40Hz com Estimulação Auditiva Bilateral. Imagem extraída de (ROSS; HERDMAN; PANTEV, 2005).

Investigando os componentes de latência média dos potenciais auditivos transitórios, que potencialmente estão envolvidos na gênese da ASSR (LIÉGEOIS-CHAUVEL *et al.*, 1994) identificaram que esses componentes eram detectáveis na região póstero-medial do giro temporal transversal e que provavelmente faziam parte de um circuito tálamo cortical. Até o momento de redação desse manuscrito, não identificamos estudos mensurando a ASSR nos eletrodos invasivos. Esse é, portanto, o primeiro trabalho com detecção direta da ASSR através de eletrodos invasivos.

Não é possível fazer inferências sobre a detecção do ASSR no lobo occipital pois esta topografia não foi registrada. Com o presente estudo é possível afirmar apenas sobre locais com detecção

2.4.3 Intervenção Através da Termocoagulação Parcial da EZ na ASSR

Apesar do volume da lesão por termocoagulação por radiofrequência ser relativamente pequeno, não é possível considerar que o efeito lesional seja apenas proporcional ao volume lesado. O edema citotóxico e a desconexão secundária à lesão axonal geram uma lesão efetiva maior do que a área identificada na ressonância magnética ou estimada pelo número de contatos termocoagulados (BOURDILLON; DEVAUX; *et al.*, 2018; BOURDILLON *et al.*, 2016; GUÉNOT, Marc *et al.*, 2004b).

Devido a limitações éticas, não foi possível prolongar de forma significativa o período de registro após a estimulação auditiva pós-ablação devido ao risco de infecção e outras complicações relacionadas ao procedimento. Também por razões éticas, não é factível não realizar a ressecção imediatamente subsequente a investigação invasiva, quando já existe um consenso clínico para abordagem cirúrgica. Com isso, não é possível avaliar diretamente o efeito isolado da termocoagulação sobre a frequência de crises nesses pacientes. A redução dos paroxismos interictais do registro pós-termocoagulação, a ausência de crises no período imediato pós lesão e o efeito de longo prazo da ressecção envolvendo a área termocoagulada são sinais indiretos de que parte da zona epileptogênica foi lesada suficientemente para interferir na epileptogênese. Visto que o objetivo do presente estudo não é avaliação prognóstica da termocoagulação, mas sim o comportamento da ASSR com a interferência na EZ, a intervenção foi efetiva.

A alta frequência média de crises com morbidade significativa pré termocoagulação (1,72 eventos/dia) foi um facilitador para avaliação dos resultados de curto prazo.

2.4.3.1 Efeito da Termocoagulação no LFP

O controle por imagem tardio dos pacientes que foram submetidos apenas à termocoagulação evidenciaram lesões de volume bem semelhante, reforçando a validade da estimativa do volume lesado nos pacientes que tiveram a ressecção imediatamente após a retirada dos eletrodos. Nesses casos, cabe salientar que a redução da atividade epileptiforme no registro pós-ablação é um elemento chave na opção por prosseguir com a ressecção. Portanto

mesmo que não exista controle por imagem nesses casos, foi observada resposta biológica à intervenção.

A análise da energia basal e durante a estimulação auditiva nas faixas de frequência do LFP, dos eletrodos utilizados para gerar a termocoagulação por RF, evidenciou um efeito lesional efetivo, com redução estatisticamente significativa da energia no período basal e pós estimulação auditiva em todas as faixas de frequência. A energia normalizada do sinal não apresentou alterações, uma vez que a lesão afeta de forma similar o tecido cerebral adjacente em ambos os períodos basal e de estimulação auditiva. A presença de atividade detectável apesar da redução significativa da energia se justifica por fenômenos como a condução por volume de áreas adjacentes que não foram lesadas (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012).

2.4.3.2 *Controle dos Vieses (Bias)*

O registro da atividade pré-termocoagulação após um período mínimo de 24 horas após a reintrodução ou ajuste de dose dos MACs e a persistência do mesmo tratamento farmacológico até os primeiros 90 dias pós-tratamento, reduzem o risco de vieses relacionados ao tratamento farmacológico. Tais medidas são necessárias, pois além de interferirem no controle de crises, os MAC podem interferir na geração da ASSR(COSI *et al.*, 1988; DRAKE JR. *et al.*, 1989).

A revisão dos registros de VEEG no período de 03 horas pré e pós estimulação auditiva, garantindo ausência de crises epiléticas no período, reduz o efeito da entropia do sistema como fator de confusão. Com esse intervalo, é possível determinar com boa segurança que os estímulos auditivos foram realizados no período interictal.

O período de horas entre os registros dos estímulos auditivos não está associado a alteração significativa da impedância dos eletrodos, permanecendo dentro de uma margem segura para estabilidade na detecção dos LFPs (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012).

A inspeção visual dos registros para identificação de artefatos e sua exclusão do registro impediram a contaminação nas diversas faixas de frequência analisadas.

2.4.3.3 *Efeito da Termocoagulação Parcial da EZ na Resposta da ASSR*

A comparação direta e isolada da energia do sinal do LFP em registros separados por um hiato temporal de várias horas, como o observado entre o período de estimulação auditiva pré e pós termocoagulação, habitualmente não é indicada pelo caráter dinâmico dos sistemas

neurais. Portanto, na comparação entre esses dois registros, a avaliação da energia normalizada pelo período basal reduz a interferência da variabilidade habitual do sistema como fator de confusão.

O uso de um limiar de aumento igual ou superior a 50% da energia na faixa de frequência da ASSR aumentou a especificidade da análise visto que não se observam, habitualmente, flutuações dessa magnitude no LFP fora do período de estimulação auditiva.

A associação de um valor mínimo de 0,2 para o PLV evitou que osciladores não sincronizados contaminassem de forma significativa a análise da energia do sinal.

A avaliação da energia normalizada pelo período basal das diversas faixas de frequência dos LFPs, no *trial* pré e pós-termocoagulação não evidenciou diferenças significativas nas faixas de frequência até 80 Hz (*Low Gamma*). A única faixa com alteração significativa da energia normalizada foi a *High-Gamma* (80-250Hz). A termocoagulação causou uma redução na energia normalizada de 80 a 250Hz portanto, a atividade em *High-Gamma* foi reduzida durante estimulação auditiva. A atividade na faixa *High-Gamma* está relacionada a sincronismo de circuitos locais e tem relação direta com a taxa de disparo neuronal (BUZSÁKI; DRAGUHN, 2004; BUZSÁKI; WANG, 2012).

As análises da energia normalizada pelo período basal e PLV, na faixa de frequência da ASSR de 40 Hz, permitem afirmar que a termocoagulação desencadeou um aumento estatisticamente significativo na energia do sinal da ASSR e seu sincronismo. Esse resultado reforça o descrito por (MATSUBARA *et al.*, 2018) em pacientes com ELT medial unilateral. Utilizando a MEG, os autores observaram uma redução da energia do sinal na frequência da ASSR na estimulação auditiva contralateral a EZ no período interictal. Uma provável explicação é um fenômeno similar ao proposto por (BEENHAKKER; HUGUENARD, 2009) onde circuitos epiléticos “sequestrariam” circuitos fisiológicos, como os do sono, para gerar crises epiléticas. Essa cooptação (*entrainment*) poderia prejudicar a geração da ASSR. Essa alteração também foi demonstrada no processo de ictogênese, (PINTO *et al.*, 2017) evidenciaram uma redução da sincronia (aumento da variância circular) e energia do sinal na frequência da ASSR em WARs procedendo a crise audiogênica. Nesse caso específico, o registro da ASSR foi realizado no colículo inferior, portanto, há evidência de um processo de modulação “*top-down*” em estruturas subcorticais particularmente do tronco encefálico.

O aumento da energia e sincronismo da ASSR foi mais significativo em indivíduos em que os circuitos da EZ envolviam o lobo temporal e em eletrodos localizados no hemisfério esquerdo. A predominância de resposta em epilepsias de lobo temporal, possivelmente está

relacionada com a função do lobo temporal no processamento auditivo (OKAMOTO *et al.*, 2011). A maior resposta em eletrodos localizados no hemisfério esquerdo e assimetria em relação a dominância hemisférica para linguagem são dados de difícil extrapolação. Primeiro pela divergência quanto a dominância hemisférica do processamento auditivo (SCHÖNWIESNER *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2021)e, em segundo lugar, pelo viés de amostragem gerado pelas implantações assimétricas dos contatos.

Os achados na avaliação da ASSR em pacientes com epilepsia no período interictal e resposta a manipulação da EZ podem justificar os déficits de processamento auditivo evidenciados em paciente com ELT no período interictal (HAN *et al.*, 2011; UHLHAAS; SINGER, 2006).

A redução da atividade restrita a faixa *High Gamma* associada ao aumento da energia e sincronismo da ASSR podem ser justificadas por uma redução da sincronia dos circuitos locais devido ao acoplamento (*entrainment*) com os circuitos à distância geradores ou não da ASSR (faixa *Low Gamma*). Ou seja, uma manifestação no LFP de uma maior conectividade com circuitos à distância secundária a redução de epileptogenicidade. Essa hipótese é reforçada pela menor conectividade à distância, observada no período interictal nos indivíduos com ELT (WAITES *et al.*, 2006).

2.4.4 Perspectivas Futuras

Há um esforço crescente para identificar novos métodos capazes de caracterizar os tecidos com epileptogenicidade relevante. A análise espectral do LFP de eletrodos profundos e o retardo temporal para o aparecimento da atividade epileptiforme se comparado a zona de início ictal foram utilizados por (BARTOLOMEI; CHAUVEL; WENDLING, 2008) para criar um índice de epileptogenicidade (EI). O mesmo grupo associou uma medida de conectividade entre áreas com o EI para melhorar a acurácia na detecção especialmente de ritmos ictais de frequência mais baixa. Foi criado então, o índice de conectividade e epileptogenicidade (cEI) (BALATSKAYA *et al.*, 2020). A análise de conectividade utilizou métodos não lineares e os resultados utilizando o cEI forem superiores a inspeção visual do registro neurofisiológico.

O passo seguinte nesse processo é, logicamente, a utilização de métodos automatizados para classificação das diversas áreas registradas. No estudo de (GRINENKO *et al.*, 2018), a análise espectral e de características não lineares foi utilizada para criar um classificador, gerado por de aprendizado de máquina, que se mostrou capaz de separar contatos localizados na EZ de áreas de propagação da crise epiléptica.

A grande maioria dessas análises depende do registro das crises epiléticas, obviamente tendo maior impacto no estudo da ictogênese se comparado à epileptogênese. Outra limitação é que os estudos, em geral, partem de pacientes com desfecho já definido para poder garantir a correta identificação da zona epileptogênica. Não há, portanto, estudos significativos de caráter prospectivo para validar a aplicação clínica desses métodos e estimar suas acurácia e razões de verossimilhança na identificação ZE.

A evidência de um comportamento dinâmico da ASSR em 40 Hz relacionado a manipulação da EZ, a caracterização topográfica aproximada e identificação de subgrupos de maior resposta demonstram um grande potencial para utilização em processos de sondagem ativa envolvendo epilepsia. O fato de a ASSR ser um estímulo não invasivo, de rápida execução e sem potencial epileptogênico em si, a tornam ainda mais interessante para sondagem.

A avaliação prospectiva da ASSR nos diversos estados entrópicos das redes neurais (interictal, pré-ictal, ictal e pós-ictal) é o próximo passo para definição sobre sua capacidade de predição de prognóstico ou mesmo como método auxiliar na previsão de crise epilética. Já existem dispositivos médicos cronicamente implantáveis capazes de realizar tal registro.

Especificamente na previsão de crises, não se espera que a ASSR seja uma ferramenta universal. O que se propõe é que ela faça parte de um conjunto de métodos de sondagem ativa, personalizados para os prováveis circuitos envolvidos na epileptogênese e ictogênese.

A sondagem ativa pode contribuir com parâmetros adicionais na elaboração de algoritmos de detecção, tratamento com sistema *closed-loop* para estimulação cerebral ou mesmo administração de fármacos. O estímulo auditivo para geração da ASSR pode ser utilizado como um atrator externo para o sistema dinâmico epilético (DA SILVA *et al.*, 2003; ENGEL, A K; FRIES; SINGER, 2001; MORAES *et al.*, 2019), com uma resposta estereotipada em situações fisiológicas e relativamente semelhante entre os indivíduos. Isso favoreceria a identificação de padrões desviantes de forma mais sensível e específica. Conjuntamente com outros métodos lineares e não-lineares de análise do LFP/EEG integrar um algoritmo capaz de gerar um alerta de detecção para transições críticas (SCHEFFER, Marten *et al.*, 2009) que levam a crises epiléticas ou predição prognóstica na resposta ao tratamento.

O surgimento de métodos de avaliação da atividade elétrica encefálica sem a restrição de amostragem espacial, tipicamente presente nos métodos de registro invasivo intracraniano, pode acelerar e potencializar ainda mais a utilização dos métodos de sondagem ativa. Infelizmente, ainda não há na literatura perspectivas para superar essa limitação. As soluções atuais caminham na direção da miniaturização e avaliação individualizada da atividade

neuronal, como observado com o uso do *UTAH array* ou eletrodos profundos com tetrodos para micro registro associados.

3 CONCLUSÕES

A ASSR gerada por estimulação auditiva com ruído branco modulado em amplitude em 40Hz é detectável através do LFP de eletrodos cerebrais profundos para investigação invasiva de epilepsia.

O giro temporal transversal, giro temporal superior em sua porção posterior, a ínsula em sua porção médio posterior e a área sensitivo-motora primária são topografias com alta probabilidade de detecção da ASSR em 40Hz através do LFP de eletrodos cerebrais profundos.

A lesão da EZ, com efeito suficiente para impactar na redução da frequência de crises, gera um aumento na energia da ASSR normalizada pelo período basal.

A termocoagulação também tem impacto no sincronismo de fase, mensurado através do PLV, que aumenta na avaliação pós-termocoagulação.

Os dados apontam que o aumento na energia e sincronismo são mais significativos em epilepsias focais que envolvem circuitos do lobo temporal.

O provável sequestro de circuitos envolvidos na gênese da ASSR pelos circuitos epiléticos é parcialmente revertido com a lesão da EZ.

A ASSR em 40 Hz tem potencial como método de sondagem ativa (*active probing*) da epileptogênese em seres humanos.

Como perspectiva futura se propõe a elaboração de um protocolo com múltiplos métodos de sondagem ativa personalizados de acordo com os circuitos neurais em investigação.

REFERÊNCIAS

- ALOMAR, S.; JONES, J.; MALDONADO, A.; GONZALEZ-MARTINEZ, J. The Stereo-Electroencephalography Methodology. **Neurosurgery Clinics of North America**, vol. 27, no. 1, p. 83–95, 2016. DOI 10.1016/j.nec.2015.08.003. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2015.08.003>.
- ALVIM, M. K. M.; COAN, A. C.; CAMPOS, B. M.; YASUDA, C. L.; OLIVEIRA, M. C.; MORITA, M. E.; CENDES, F. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, p. n/a-n/a, 2016. <https://doi.org/10.1111/epi.13334>.
- ANDRZEJAK, R. G.; CHICHARRO, D.; ELGER, C. E.; MORMANN, F. Seizure prediction: any better than chance? **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, Netherlands, vol. 120, no. 8, p. 1465–1478, Aug. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.05.019>.
- AZZENA, G. B.; CONTI, G.; SANTARELLI, R.; OTTAVIANI, F.; PALUDETTI, G.; MAURIZI, M. Generation of human auditory steady-state responses (SSRs). I: Stimulus rate effects. **Hear Res**, vol. 83, no. 1–2, p. 1–8, 1995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607975>.
- BACA, C. B.; VICKREY, B. G.; CAPLAN, R.; VASSAR, S. D.; BERG, A. T. Psychiatric and medical comorbidity and quality of life outcomes in childhood-onset epilepsy. **Pediatrics**, vol. 128, no. 6, p. e1532-43, 2011. DOI 10.1542/peds.2011-0245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123895>.
- BALATSKAYA, A.; ROEHRI, N.; LAGARDE, S.; PIZZO, F.; MEDINA, S.; WENDLING, F.; BÉNAR, C.-G.; BARTOLOMEI, F. The "Connectivity Epileptogenicity Index " (cEI), a method for mapping the different seizure onset patterns in StereoElectroEncephalography recorded seizures. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, Netherlands, vol. 131, no. 8, p. 1947–1955, Aug. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.029>.
- BANCAUD, J. Surgery of epilepsy based on stereotactic investigations--the plan of the SEEG investigation. **Acta neurochirurgica. Supplementum**, 1980. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8592-6_4.
- BANCAUD, J.; TALAIRACH, J. [Methodology of stereo EEG exploration and surgical intervention in epilepsy]. **Revue d'oto-neuro-ophtalmologie**, France, vol. 45, no. 4, p. 315–328, 1973. .
- BARRY, J. J.; ETTINGER, A. B.; FRIEL, P.; GILLIAM, F. G.; HARDEN, C. L.; HERMANN, B.; KANNER, A. M.; CAPLAN, R.; PLIOPLYS, S.; SALPEKAR, J.; DUNN, D.; AUSTIN, J.; JONES, J.; ADVISORY GROUP OF THE EPILEPSY FOUNDATION AS PART OF ITS MOOD, D. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. **Epilepsy Behav**, vol. 13 Suppl 1, p. S1-29, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.005>.
- BARTOLOMEI, F.; CHAUVEL, P.; WENDLING, F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. **Brain : a journal of neurology**, England, vol. 131, no. Pt 7, p. 1818–1830, Jul. 2008. <https://doi.org/10.1093/brain/awn111>.
- BARTOLOMEI, F.; LAGARDE, S.; WENDLING, F.; MCGONIGAL, A.; JIRSA, V.; GUYE, M.; BÉNAR, C. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. **Epilepsia**, vol. 58, no. 7, p. 1131–1147, 1 Jul. 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>.
- BEENHAKKER, M. P.; HUGUENARD, J. R. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? **Neuron**, vol. 62, no. 5, p.

612–632, 2009. DOI 10.1016/j.neuron.2009.05.015. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524522>.

BEHRENS, E.; ZENTNER, J.; VAN ROOST, D.; HUFNAGEL, A.; ELGER, C. E.; SCHRAMM, J. Subdural and depth electrodes in the presurgical evaluation of epilepsy. **Acta Neurochirurgica**, vol. 128, no. 1–4, p. 84–87, Mar. 1994. DOI 10.1007/BF01400656.

Available at: <http://link.springer.com/10.1007/BF01400656>. Accessed on: 21 Sep. 2019.

BELL, B.; LIN, J. J.; SEIDENBERG, M.; HERMANN, B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. **Nat Rev Neurol**, vol. 7, no. 3, p. 154–164, 2011.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>.

BERG, A. T.; MILLICHAP, J. J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy.

Continuum (Minneapolis), vol. 19, no. 3 Epilepsy, p. 571–597, 2013.

<https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e>.

BERGER, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. **Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**, vol. 87, no. 1, p. 527–570, 1929. DOI 10.1007/BF01797193. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01797193>.

BERNASCONI, A.; CENDES, F.; THEODORE, W. H.; GILL, R. S.; KOEPP, M. J.; HOGAN, R. E.; JACKSON, G. D.; FEDERICO, P.; LABATE, A.; ANNA, J.; VAUDANO, E.; BLÜMCKE, I.; RYVLIN, P.; BERNASCONI, N. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. **Epilepsia**, vol. 60, p. 1054–1068, 2019. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>. Accessed on: 10 Oct. 2020.

BERNHARDT, B. C.; BERNASCONI, N.; CONCHA, L.; BERNASCONI, A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome.

Neurology, vol. 74, no. 22, p. 1776–1784, 2010.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0f80a>.

BOURDILLON, P.; CUCHERAT, M.; ISNARD, J.; OSTROWSKY-COSTE, K.; CATENOIX, H.; GUÉNOT, M.; RHEIMS, S. Stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, vol. 59, no. 12, p. 2296–2304, 1 Dec. 2018.

<https://doi.org/10.1111/epi.14584>.

BOURDILLON, P.; DEVAUX, B.; JOB-CHAPRON, A. S.; ISNARD, J. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation. **Neurophysiologie Clinique**, vol. 48, no. 1, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.011>.

BOURDILLON, P.; ISNARD, J.; CATENOIX, H.; MONTAVONT, A.; RHEIMS, S.; RYVLIN, P.; OSTROWSKY-COSTE, K.; MAUGUIERE, F.; GUÉNOT, M. Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. **Epilepsia**, vol. 58, no. 1, p. 85–93, 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13616>.

BOURDILLON, P.; ISNARD, J.; CATENOIX, H.; MONTAVONT, A.; RHEIMS, S.; RYVLIN, P.; OSTROWSKY-COSTE, K.; MAUGUIERE, F.; GUÉNOT, M. Stereo-electroencephalography-Guided Radiofrequency Thermocoagulation: From In Vitro and In Vivo Data to Technical Guidelines. **World Neurosurgery**, vol. 94, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.06.095>.

BOURDILLON, P.; RYVLIN, P.; ISNARD, J.; MONTAVONT, A.; CATENOIX, H.; MAUGUIÈRE, F.; RHEIMS, S.; OSTROWSKY-COSTE, K.; GUÉNOT, M. Stereotactic Electroencephalography Is a Safe Procedure, Including for Insular Implantations. **World Neurosurgery**, vol. 99, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.025>.

- BRAGIN, A.; WILSON, C. L.; ENGEL JR., J. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. **Epilepsia**, vol. 41 Suppl 6, p. S144-52, 2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999536>.
- BROWN, R.; KOCAREV, L. A unifying definition of synchronization for dynamical systems. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, vol. 10, no. 2, p. 344–349, 31 May 2000. DOI 10.1063/1.166500. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.166500>.
- BUZSÁKI, G.; ANASTASSIOU, C. A.; KOCH, C. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 13, no. 6, p. 407–420, 2012. DOI 10.1038/nrn3241. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- BUZSÁKI, G.; DRAGUHN, A. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. **Science**, vol. 304, no. 5679, p. 1926 LP – 1929, 25 Jun. 2004. DOI 10.1126/science.1099745. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/304/5679/1926.abstract>.
- BUZSÁKI, G.; WANG, X.-J. Mechanisms of Gamma Oscillations. **Annual Review of Neuroscience**, vol. 35, no. 1, p. 203–225, 20 Jun. 2012. DOI 10.1146/annurev-neuro-062111-150444. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>.
- CARLEN, P. L.; SKINNER, F.; ZHANG, L.; NAUS, C.; KUSHNIR, M.; PEREZ VELAZQUEZ, J. L. The role of gap junctions in seizures. **Brain Research Reviews**, vol. 32, no. 1, p. 235–241, 2000. DOI [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00084-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00084-3). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017399000843>.
- CASCINO, G. D. Surgical treatment for epilepsy. **Epilepsy Research**, vol. 60, no. 2–3, p. 179–186, 1 Jul. 2004. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2004.07.003>.
- CASTRO, G. P.; MEDEIROS, D. de C.; GUARNIERI, L. de O.; MOURÃO, F. A. G.; PINTO, H.; PEREIRA, G. S.; MORAES, M. F. D. Wistar audiogenic rats display abnormal behavioral traits associated with artificial selection for seizure susceptibility. **Epilepsy & Behavior**, vol. 71, p. 243–249, 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.039>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505015005144>.
- CATENOIX, H.; BOURDILLON, P.; GUÉNOT, M.; ISNARD, J. The combination of stereo-EEG and radiofrequency ablation. **Epilepsy Research**, vol. 142, p. 117–120, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.012>.
- CATENOIX, H.; MAUGUIÈRE, F.; MONTAVONT, A.; RYVLIN, P.; GUÉNOT, M.; ISNARD, J. Seizures Outcome After Stereoelectroencephalography-Guided Thermocoagulations in Malformations of Cortical Development Poorly Accessible to Surgical Resection. **Neurosurgery**, 2015. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000723>.
- CHANG, W.-C.; KUDLACEK, J.; HLINKA, J.; CHVOJKA, J.; HADRAVA, M.; KUMPOST, V.; POWELL, A. D.; JANCA, R.; MATURANA, M. I.; KAROLY, P. J.; FREESTONE, D. R.; COOK, M. J.; PALUS, M.; OTAHAL, J.; JEFFERYS, J. G. R.; JIRUSKA, P. Loss of neuronal network resilience precedes seizures and determines the ictogenic nature of interictal synaptic perturbations. **Nature Neuroscience**, vol. 21, no. 12, p. 1742–1752, 2018. DOI 10.1038/s41593-018-0278-y. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0278-y>.
- CHOI, H.; SELL, R. L.; LENERT, L.; MUENNIG, P.; GOODMAN, R. R.; GILLIAM, F. G.; WONG, J. B. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. **JAMA**, vol. 300, no. 21, p. 2497–2505, 2008. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.771>.
- COSI, V.; CALLIECO, R.; GALIMBERTI, C. A.; MANNI, R.; TARTARA, A.; LANZI, G.; BALOTTIN, U.; PERUCCA, E. Effect of vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) on visual, brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in epileptic patients. **Eur Neurol**, vol. 28, no. 1, p. 42–46, 1988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3130253>.

- COSSU, M.; FUSCHILLO, D.; CASACELI, G.; PELLICCIA, V.; CASTANA, L.; MAI, R.; FRANCIONE, S.; SARTORI, I.; GOZZO, F.; NOBILI, L.; TASSI, L.; CARDINALE, F.; LO RUSSO, G. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: A retrospective study on 89 cases. **Journal of Neurosurgery**, vol. 123, no. 6, p. 1358–1367, 1 Dec. 2015. <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141968>. Accessed on: 25 Oct. 2020.
- CSICSVARI, J.; JAMIESON, B.; WISE, K. D.; BUZSÁKI, G. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. **Neuron**, United States, vol. 37, no. 2, p. 311–322, Jan. 2003. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01169-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01169-8).
- CUELLO ODERIZ, C.; VON ELLENRIEDER, N.; DUBEAU, F.; EISENBERG, A.; GOTMAN, J.; HALL, J.; HINCAPIÉ, A. S.; HOFFMANN, D.; JOB, A. S.; KHOO, H. M.; MINOTTI, L.; OLIVIER, A.; KAHANE, P.; FRAUSCHER, B. Association of Cortical Stimulation-Induced Seizure with Surgical Outcome in Patients with Focal Drug-Resistant Epilepsy. **JAMA Neurology**, vol. 76, no. 9, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1464>.
- DA SILVA, F. L.; BLANES, W.; KALITZIN, S. N.; PARRA, J.; SUFFCZYNSKI, P.; VELIS, D. N. Epilepsies as Dynamical Diseases of Brain Systems: Basic Models of the Transition Between Normal and Epileptic Activity. **Epilepsia**, vol. 44, no. s12, p. 72–83, 2003. DOI <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2003.12005.x>. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0013-9580.2003.12005.x>.
- DE TISI, J.; BELL, G. S.; PEACOCK, J. L.; MCEVOY, A. W.; HARKNESS, W. F. J.; SANDER, J. W.; DUNCAN, J. S. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. **Lancet (London, England)**, vol. 378, no. 9800, p. 1388–95, 15 Oct. 2011. DOI 10.1016/S0140-6736(11)60890-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000136>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- DEGIORGIO, C. M.; SCHACHTER, S. C.; HANDFORTH, A.; SALINSKY, M.; THOMPSON, J.; UTHMAN, B.; REED, R.; COLLINS, S.; TECOMA, E.; MORRIS, G. L.; VAUGHN, B.; NARITOKU, D. K.; HENRY, T.; LABAR, D.; GILMARTIN, R.; LABINER, D.; OSORIO, I.; RISTANOVIC, R.; JONES, J.; ... HECK, C. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. **Epilepsia**, vol. 41, no. 9, p. 1195–1200, 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999559>.
- DESIKAN, R. S.; SÉGONNE, F.; FISCHL, B.; QUINN, B. T.; DICKERSON, B. C.; BLACKER, D.; BUCKNER, R. L.; DALE, A. M.; MAGUIRE, R. P.; HYMAN, B. T.; ALBERT, M. S.; KILLIANY, R. J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, vol. 31, no. 3, p. 968–980, 2006. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906000437>.
- DOMINGUEZ LUIS GARCIA; WENNERBERG, R. A.; GAETZ, W.; CHEYNE, D.; SNEAD, O. C.; VELAZQUEZ, J. L. P. Enhanced Synchrony in Epileptiform Activity? Local versus Distant Phase Synchronization in Generalized Seizures. **The Journal of Neuroscience**, vol. 25, no. 35, p. 8077 LP – 8084, 31 Aug. 2005. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1046-05.2005. Available at: <http://www.jneurosci.org/content/25/35/8077.abstract>.
- DRAKE JR., M. E.; PAKALNIS, A.; PADAMADAN, H.; HIETTER, S. A.; BROWN, M. Effect of anti-epileptic drug monotherapy and polypharmacy on visual and auditory evoked potentials. **Electromyogr Clin Neurophysiol**, vol. 29, no. 1, p. 55–58, 1989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702959>.
- DUMAS DE LA ROQUE, A.; OPPENHEIM, C.; CHASSOUX, F.; RODRIGO, S.; BEUVON, F.; DAUMAS-DUPORT, C.; DEVAUX, B.; MEDER, J.-F. Diffusion tensor imaging of partial intractable epilepsy. **European Radiology**, vol. 15, no. 2, p. 279–285,

2005. DOI 10.1007/s00330-004-2578-8. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2578-8>.

DUNCAN, J. S. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, vol. 6, no. 10, p. 537–550, 14 Oct. 2010. DOI 10.1038/nrneurol.2010.131. Available at: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2010.131>. Accessed on: 21 Sep. 2019.

ENGEL JR., J.; MCDERMOTT, M. P.; WIEBE, S.; LANGFITT, J. T.; STERN, J. M.; DEWAR, S.; SPERLING, M. R.; GARDINER, I.; ERBA, G.; FRIED, I.; JACOBS, M.; VINTERS, H. V.; MINTZER, S.; KIEBURTZ, K.; EARLY RANDOMIZED SURGICAL EPILEPSY TRIAL STUDY, G. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. **JAMA**, vol. 307, no. 9, p. 922–930, 2012. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.220>.

ENGEL, A. K.; FRIES, P.; SINGER, W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. **Nat Rev Neurosci**, vol. 2, no. 10, p. 704–716, 2001. DOI 10.1038/35094565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584308>.

ENGEL, A. K.; KONIG, P.; KREITER, A. K.; SINGER, W. Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. **Science**, vol. 252, no. 5009, p. 1177 LP – 1179, 24 May 1991. DOI 10.1126/science.252.5009.1177. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/252/5009/1177.abstract>.

ENGEL, J. Jr. Outcome with respect to Epileptic Seizures. *In*: ENGEL, J. Jr. (ed.). **Surgical treatment of the epilepsies**. 2nd ed. New York: Raven Press, 2003. p. 615.

ENGEL, J. Jr.; WILLIAMSON, P. D.; WIESER, H.-G. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *In*: JR., J. E.; PEDLEY, T.; AICARDI, J. (eds.). **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2008. p. 2479–2486.

ENGEL, J.; WIEBE, S.; FRENCH, J.; SPERLING, M.; WILLIAMSON, P.; SPENCER, D.; GUMNIT, R.; ZAHN, C.; WESTBROOK, E.; ENOS, B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neuro. **Neurology**, vol. 60, no. 4, p. 538–547, 2003a. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d>.

ENGEL, J.; WIEBE, S.; FRENCH, J.; SPERLING, M.; WILLIAMSON, P.; SPENCER, D.; GUMNIT, R.; ZAHN, C.; WESTBROOK, E.; ENOS, B. Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neuro. **Neurology**, vol. 60, no. 4, p. 538–547, 2003b. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055086.35806.2d>.

ENGEL, Jerome. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. **Neurology**, 2016. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003407>.

ENGLLOT, D. J. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. **Epilepsy and Behavior**, vol. 80, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041>.

FERNANDES, J. G.; SCHMIDT, M. I.; TOZZI, S.; SANDER, J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. **Epilepsia**, vol. 33, no. Suppl 3, p. S132, 1992. .

FISHER, R S; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JR., J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, vol. 46, no. 4, p. 470–472, 2005. DOI 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816939>.

FISHER, Robert S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A.; CROSS, J. H.; ELGER, C. E.; ENGEL, J.; FORSGREN, L.; FRENCH, J. A.; GLYNN, M.; HESDORFFER,

- D. C.; LEE, B. I.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; SCHEFFER, I. E.; TOMSON, T.; WATANABE, M.; WIEBE, S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, vol. 55, no. 4, p. 475–482, 1 Apr. 2014. DOI 10.1111/epi.12550. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12550>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- FISHER, Robert S; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, United States, vol. 58, no. 4, p. 522–530, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
- FOERSTER, O.; ALTENBURGER, H. Elektrobiologische Vorgänge an der menschlichen Hirnrinde. **Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde**, vol. 135, no. 5, p. 277–288, 1935. DOI 10.1007/BF01732786. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01732786>.
- FREESTONE, D. R.; KAROLY, P. J.; COOK, M. J. A forward-looking review of seizure prediction. **Current Opinion in Neurology**, vol. 30, no. 2, p. 167–173, Apr. 2017. DOI 10.1097/WCO.0000000000000429. Available at: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00019052-201704000-00009>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- FRENCH, J. A. Refractory epilepsy: clinical overview. **Epilepsia**, vol. 48 Suppl 1, p. 3–7, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>.
- GALAMBOS, R.; MAKEIG, S.; TALMACHOFF, P. J. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. **Proc Natl Acad Sci U S A**, vol. 78, no. 4, p. 2643–2647, 1981. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6941317>.
- GARCIA-CAIRASCO, N.; DORETTO, M. C.; PRADO, R. P.; JORGE, B. P. D.; TERRA, V. C.; OLIVEIRA, J. A. C. New insights into behavioral evaluation of audiogenic seizures. A comparison of two ethological methods. **Behavioural Brain Research**, vol. 48, no. 1, p. 49–56, 1992. DOI [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(05\)80138-X](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(05)80138-X). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643280580138X>.
- GARCIA-CAIRASCO, N.; UMEOKA, E. H. L.; CORTES DE OLIVEIRA, J. A. The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives. **Epilepsy & behavior : E&B**, United States, vol. 71, no. Pt B, p. 250–273, Jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.001>.
- GASTAUT, H.; CAVENESS, W.; LANDOLT, H.; DEHAAS, A.; MCNAUGHTON, F.; MAGNUS, O.; MERLIS, J.; POND, D.; RADERMECKER, J.; VANLEEUVEN, W. A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. **Epilepsia**, vol. 5, no. 4, p. 297–306, 1964. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1964.tb03337.x>. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1964.tb03337.x>.
- GEORGE, R.; SALINSKY, M.; KUZNIECKY, R.; ROSENFELD, W.; BERGEN, D.; TARVER, W. B.; WERNICKE, J. F. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. **Epilepsia**, vol. 35, no. 3, p. 637–643, 1994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8026410>.
- GONZALEZ-MARTINEZ, J.; CHAUVEL, P. **Intracranial Monitoring : Stereo-Electroencephalography Recording**. Seventh Ed. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. DOI 10.1016/B978-0-323-28782-1.00072-1. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28782-1.00072-1>.
- GRINENKO, O.; LI, J.; MOSHER, J. C.; WANG, I. Z.; BULACIO, J. C.; GONZALEZ-MARTINEZ, J.; NAIR, D.; NAJM, I.; LEAHY, R. M.; CHAUVEL, P. A fingerprint of the

- epileptogenic zone in human epilepsies. **Brain**, vol. 141, no. 1, 2018. <https://doi.org/10.1093/brain/awx306>.
- GUÉNOT, M.; ISNARD, J.; CATENOIX, H.; MAUGUIÈRE, F.; SINDOU, M. SEEG-guided RF-thermocoagulation of epileptic foci: a therapeutic alternative for drug-resistant non-operable partial epilepsies. **Advances and technical standards in neurosurgery**, vol. 36, p. 61–78, 2011. DOI 10.1007/978-3-7091-0179-7_4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21197608/>. Accessed on: 25 Oct. 2020.
- GUÉNOT, Marc; ISNARD, J.; RYVLIN, P.; FISCHER, C.; MAUGUIÈRE, F.; SINDOU, M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: Feasibility, safety, and preliminary results. **Epilepsia**, 2004a. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17704.x>.
- GUÉNOT, Marc; ISNARD, J.; RYVLIN, P.; FISCHER, C.; MAUGUIÈRE, F.; SINDOU, M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: Feasibility, safety, and preliminary results. **Epilepsia**, vol. 45, no. 11, p. 1368–1374, Nov. 2004b. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17704.x>. Accessed on: 25 Oct. 2020.
- HAMM, J. P.; GILMORE, C. S.; CLEMENTZ, B. A. Augmented gamma band auditory steady-state responses: support for NMDA hypofunction in schizophrenia. **Schizophr Res**, vol. 138, no. 1, p. 1–7, 2012. DOI 10.1016/j.schres.2012.04.003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542616>.
- HAN, M. W.; AHN, J. H.; KANG, J. K.; LEE, E. M.; LEE, J. H.; BAE, J. H.; CHUNG, J. W. Central auditory processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, vol. 20, no. 2, p. 370–374, 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.032>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505010007778>.
- HECK, C. N.; KING-STEPHENS, D.; MASSEY, A. D.; NAIR, D. R.; JOBST, B. C.; BARKLEY, G. L.; SALANOVA, V.; COLE, A. J.; SMITH, M. C.; GWINN, R. P.; SKIDMORE, C.; VAN NESS, P. C.; BERGEY, G. K.; PARK, Y. D.; MILLER, I.; GELLER, E.; RUTECKI, P. A.; ZIMMERMAN, R.; SPENCER, D. C.; ... MORRELL, M. J. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. **Epilepsia**, vol. 55, no. 3, p. 432–441, 1 Mar. 2014. DOI 10.1111/epi.12534. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.12534>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- HERDMAN, A. T.; LINS, O.; VAN ROON, P.; STAPELLES, D. R.; SCHERG, M.; PICTON, T. W. Intracerebral Sources of Human Auditory Steady-State Responses. **Brain Topography**, vol. 15, no. 2, p. 69–86, 2002. DOI 10.1023/A:1021470822922. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1021470822922>.
- HOSAIN, S.; NIKALOV, B.; HARDEN, C.; LI, M.; FRASER, R.; LABAR, D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. **J Child Neurol**, vol. 15, no. 8, p. 509–512, 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961788>.
- IMMONEN, A.; JUTILA, L.; MURAJA-MURRO, A.; MERVAALA, E.; AIKIA, M.; LAMUSUO, S.; KUIKKA, J.; VANNINEN, E.; ALAFUZOFF, I.; IKONEN, A.; VANNINEN, R.; VAPALAHTI, M.; KALVIAINEN, R. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with MRI-negative temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, vol. 51, no. 11, p. 2260–2269, 2010. DOI 10.1111/j.1528-1167.2010.02720.x. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175607>.
- ISNARD, J.; TAUSSIG, D.; BARTOLOMEI, F.; BOURDILLON, P.; CATENOIX, H.; CHASSOUX, F.; CHIPAUX, M.; CLÉMENCEAU, S.; COLNAT-COULBOIS, S.; DENUELLE, M.; DERREY, S.; DEVAUX, B.; DORFMÜLLER, G.; GILARD, V.; GUENOT, M.; JOB-CHAPRON, A. S.; LANDRÉ, E.; LEBAS, A.; MAILLARD, L.; ... SAULEAU, P. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG).

Neurophysiologie Clinique, vol. 48, no. 1, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>.

JASP TEAM. JASP (Version 0.14.1)[Computer software]. 2020. Available at: <https://jasp-stats.org/>.

JASPER, H.; KERSHMAN, J. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CLASSIFICATION OF THE EPILEPSIES. **Archives of Neurology & Psychiatry**, vol. 45, no. 6, p. 903–943, 1 Jun. 1941. DOI 10.1001/archneurpsyc.1941.02280180015001. Available at:

<https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1941.02280180015001>.

JEFFERYS, J. G. R.; JURUSKA, P.; DE CURTIS, M.; AVOLI, M. Limbic Network Synchronization and Temporal Lobe Epilepsy. *In*: NOEBELS, J. L.; AVOLI, M.;

ROGAWSKI, M. A.; OLSEN, R. W.; DELGADO-ESCUETA, A. v (eds.). **Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies**. 4th ed. Bethesda (MD): [s. n.], 2012. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22787650>.

JEHI, L. The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. **Epilepsy currents**, vol. 18, no. 1, p. 12–16, 2018. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.1.12>.

JIRUSKA, P.; DE CURTIS, M.; JEFFERYS, J. G.; SCHEVON, C. A.; SCHIFF, S. J.;

SCHINDLER, K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. **J Physiol**, vol. 591, no. Pt 4, p. 787–797, 2013. DOI

10.1113/jphysiol.2012.239590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23184516>.

JONES, J. E.; HERMANN, B. P.; BARRY, J. J.; GILLIAM, F. G.; KANNER, A. M.;

MEADOR, K. J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. **Epilepsy Behav**, vol. 4 Suppl 3, p. S31-8, 2003. .

KALITZIN, S.; VELIS, D.; SUFFCZYNSKI, P.; PARRA, J.; DA SILVA, F. L. Electrical brain-stimulation paradigm for estimating the seizure onset site and the time to ictal transition in temporal lobe epilepsy. **Clinical Neurophysiology**, Netherlands, vol. 116, no. 3, p. 718–728, Mar. 2005. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.021>. Available at:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245704004171>.

KAROLY, P. J.; UNG, H.; GRAYDEN, D. B.; KUHLMANN, L.; LEYDE, K.; COOK, M. J.; FREESTONE, D. R. The circadian profile of epilepsy improves seizure forecasting. **Brain**,

vol. 140, no. 8, p. 2169–2182, 1 Aug. 2017. DOI 10.1093/brain/awx173. Available at:

<https://doi.org/10.1093/brain/awx173>.

KATZ, J. S.; ABEL, T. J. Stereoelectroencephalography Versus Subdural Electrodes for Localization of the Epileptogenic Zone: What Is the Evidence? **Neurotherapeutics**, vol. 16, no. 1, 2019. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00703-2>.

KEENE, D. L. D. L.; WHITING, S.; VENTUREYRA, E. C. G. E. C. G.

Electrocorticography. **Epileptic Disorders**, vol. 2, no. 1, p. 57–64, 13 Apr. 2000. Available at: [http://www.jle.com/en/revues/epd/e-](http://www.jle.com/en/revues/epd/e-docs/electrocorticography_110192/article.phtml?tab=texte)

[docs/electrocorticography_110192/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/en/revues/epd/e-docs/electrocorticography_110192/article.phtml?tab=texte). Accessed on: 11 Oct. 2020.

KLEIN, A.; TOURVILLE, J. 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol . **Frontiers in Neuroscience** , vol. 6, p. 171, 2012. Available at:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2012.00171>.

KOKKINOS, V.; ALARCÓN, G.; SELWAY, R. P.; VALENTÍN, A. Role of single pulse electrical stimulation (SPES) to guide electrode implantation under general anaesthesia in

presurgical assessment of epilepsy. **Seizure - European Journal of Epilepsy**, vol. 22, no. 3, p. 198–204, 1 Apr. 2013. DOI 10.1016/j.seizure.2012.12.012. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.12.012>.

KOZONO, N.; HONDA, S.; TADA, M.; KIRIHARA, K.; ZHAO, Z.; JINDE, S.; UKA, T.;

YAMADA, H.; MATSUMOTO, M.; KASAI, K.; MIHARA, T. Auditory Steady State

Response; nature and utility as a translational science tool. **Scientific Reports**, vol. 9, no. 1, 1

- Dec. 2019. DOI 10.1038/s41598-019-44936-3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186500/>. Accessed on: 17 Aug. 2020.
- KUHLMANN, L.; KAROLY, P.; FREESTONE, D. R.; BRINKMANN, B. H.; TEMKO, A.; BARACHANT, A.; LI, F.; TITERICZ JR., G.; LANG, B. W.; LAVERY, D.; ROMAN, K.; BROADHEAD, D.; DOBSON, S.; JONES, G.; TANG, Q.; IVANENKO, I.; PANICHEV, O.; PROIX, T.; NÁHLÍK, M.; ... COOK, M. J. Epilepsyecosystem.org: crowd-sourcing reproducible seizure prediction with long-term human intracranial EEG. **Brain**, vol. 141, no. 9, p. 2619–2630, 1 Sep. 2018. DOI 10.1093/brain/awy210. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awy210>.
- KUHLMANN, L.; LEHNERTZ, K.; RICHARDSON, M. P.; SCHELTER, B.; ZAVERI, H. P. Seizure prediction — ready for a new era. **Nature Reviews Neurology**, vol. 14, no. 10, p. 618–630, 2018. DOI 10.1038/s41582-018-0055-2. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0055-2>.
- KURUVILLA, A.; FLINK, R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: Useful or not? **Seizure**, vol. 12, no. 8, p. 577–584, 1 Dec. 2003. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(03\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(03)00095-5). Accessed on: 11 Oct. 2020.
- KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J.; ALLEN HAUSER, W.; MATHERN, G.; MOSHE, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, vol. 51, no. 6, p. 1069–1077, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- KWAN, Patrick; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J.; ALLEN HAUSER, W.; MATHERN, G.; MOSHE, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J.; MOSHÉ, S. L.; PERUCCA, E.; WIEBE, S.; FRENCH, J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, vol. 51, no. 6, p. 1069–1077, 3 Nov. 2009. DOI 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- KWON, O.-Y.; PARK, S.-P. Depression and anxiety in people with epilepsy. **Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)**, vol. 10, no. 3 ed. 2014/07/03, p. 175–188, Jul. 2014. DOI 10.3988/jcn.2014.10.3.175. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045369>.
- LACHAUX, J. P.; RODRIGUEZ, E.; MARTINERIE, J.; VARELA, F. J. Measuring phase synchrony in brain signals. **Hum Brain Mapp**, vol. 8, no. 4, p. 194–208, 1999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619414>.
- LE VAN QUYEN, M.; NAVARRO, V.; MARTINERIE, J.; BAULAC, M.; VARELA, F. J. Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis. **Epilepsia**, vol. 44 Suppl 1, p. 30–43, 2003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14641559>.
- LENNOX, W. G. **Science and seizures; new light on epilepsy and migraine**. Oxford, England: Harper, 1941.
- LHATOO, S. D.; KAHANE, P.; LÜDERS, H. O. **Invasive Studies of the Human Epileptic Brain: Principles and Practice**. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2019. <https://doi.org/9780198714668>.
- LI, L. M.; CENDES, F.; ANDERMANN, F.; WATSON, C.; FISH, D. R.; COOK, M. J.; DUBEAU, F.; DUNCAN, J. S.; SHORVON, S. D.; BERKOVIC, S. F.; FREE, S.; OLIVIER, A.; HARKNESS, W.; ARNOLD, D. L. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. **Brain**, vol. 122, no. 5, p. 799–805, 1999. Available at: <http://brain.oxfordjournals.org/content/122/5/799.abstract>.
- LIÉGEOIS-CHAUVEL, C.; MUSOLINO, A.; BADIÉ, J. M.; MARQUIS, P.; CHAUVEL, P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of

- the middle latency components. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials**, vol. 92, no. 3, p. 204–214, 1 May 1994. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90064-7](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90064-7). Accessed on: 31 Aug. 2020.
- LLINÁS, R. R.; STERIADE, M. Bursting of Thalamic Neurons and States of Vigilance. **Journal of Neurophysiology**, vol. 95, no. 6, p. 3297–3308, 1 Jun. 2006. DOI 10.1152/jn.00166.2006. Available at: <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2006>.
- LOWEL, S.; SINGER, W. Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. **Science**, vol. 255, no. 5041, p. 209 LP – 212, 10 Jan. 1992. DOI 10.1126/science.1372754. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/255/5041/209.abstract>.
- LUDERS, H. O.; NAJM, I.; NAIR, D.; WIDDESS-WALSH, P.; BINGMAN, W. The epileptogenic zone: general principles. **Epileptic Disord**, vol. 8 Suppl 2, p. S1-9, 2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012067>.
- MARINO JR, R.; CUKIERT, A.; PINHO, E.; PINHO, E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. **Arq Neuropsiquiatr**, vol. 44, no. 2, p. 243–254, 1986. .
- MARTINS DA SILVA, A.; LEAL, B. Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives—A narrative review. **Seizure - European Journal of Epilepsy**, vol. 50, p. 209–218, 1 Aug. 2017. DOI 10.1016/j.seizure.2017.04.001. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.001>.
- MATSUBARA, T.; OGATA, K.; HIRONAGA, N.; KIKUCHI, Y.; UEHARA, T.; CHATANI, H.; MITSUDO, T.; SHIGETO, H.; TOBIMATSU, S. Altered neural synchronization to pure tone stimulation in patients with mesial temporal lobe epilepsy: An MEG study. **Epilepsy & behavior : E&B**, vol. 88, p. 96–105, 1 Nov. 2018. DOI 10.1016/j.yebeh.2018.08.036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30243112>. Accessed on: 30 Sep. 2019.
- MATSUBARA, T.; OGATA, K.; HIRONAGA, N.; UEHARA, T.; MITSUDO, T.; SHIGETO, H.; MAEKAWA, T.; TOBIMATSU, S. Monaural 40-Hz auditory steady-state magnetic responses can be useful for identifying epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy. **Clinical Neurophysiology**, vol. 130, no. 3, p. 341–351, Mar. 2019. DOI 10.1016/j.clinph.2018.11.026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30669010>. Accessed on: 30 Sep. 2019.
- MCGONIGAL, A.; BARTOLOMEI, F.; RÉGIS, J.; GUYE, M.; GAVARET, M.; FONSECA, A. T. da; DUFOUR, H.; FIGARELLA-BRANGER, D.; GIRARD, N.; PÉRAGUT, J. C.; CHAUVEL, P. Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of MRI-negative epilepsy. **Brain**, vol. 130, no. 12, p. 3169–3183, 2007. <https://doi.org/10.1093/brain/awm218>.
- MEDEIROS, D. de C.; MORAES, M. F. D. Focus on desynchronization rather than excitability: A new strategy for intraencephalic electrical stimulation. **Epilepsy & Behavior**, vol. 38, p. 32–36, 2014. DOI 10.1016/j.yebeh.2013.12.034. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.034>.
- MEDINA VILLALON, S.; PAZ, R.; ROEHRI, N.; LAGARDE, S.; PIZZO, F.; COLOMBET, B.; BARTOLOMEI, F.; CARRON, R.; BÉNAR, C. G. EpiTools, A software suite for presurgical brain mapping in epilepsy: Intracerebral EEG. **Journal of Neuroscience Methods**, vol. 303, p. 7–15, 1 Jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.03.018>. Accessed on: 24 Jul. 2020.
- MEEREN, H. K. M.; PIJN, J. P. M.; VAN LUIJTELAAR, E. L. J. M.; COENEN, A. M. L.; LOPES DA SILVA, F. H. Cortical Focus Drives Widespread Corticothalamic Networks during Spontaneous Absence Seizures in Rats. **The Journal of Neuroscience**, vol. 22, no. 4, p. 1480 LP – 1495, 15 Feb. 2002. DOI 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002. Available at: <http://www.jneurosci.org/content/22/4/1480.abstract>.

- MELNYNYTE, S.; PIPINIS, E.; GENYTE, V.; VOICIKAS, A.; RIHS, T.; GRISKOVA-BULANOVA, I. 40 Hz Auditory Steady-State Response: The Impact of Handedness and Gender. **Brain Topography**, vol. 31, no. 3, p. 419–429, 1 May 2018. DOI 10.1007/s10548-017-0611-x. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10548-017-0611-x>. Accessed on: 17 Aug. 2020.
- MILLER, J. W.; HAKIMIAN, S. Surgical treatment of epilepsy. **Continuum (Minneapolis)**, vol. 19, no. 3 Epilepsy, p. 730–742, 2013. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431398.69594.97>.
- MILLER, R. Theory of the normal waking EEG: From single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. **International Journal of Psychophysiology**, vol. 64, no. 1, p. 18–23, 1 Apr. 2007. DOI 10.1016/J.IJPSYCHO.2006.07.009. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167876006002157>. Accessed on: 28 Sep. 2019.
- MORAES, M. F. D.; DE CASTRO MEDEIROS, D.; MOURAO, F. A. G.; CANCADO, S. A. V.; COTA, V. R. Epilepsy as a dynamical system, a most needed paradigm shift in epileptology. **Epilepsy and Behavior**, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106838>.
- MORMANN, F.; ANDRZEJAK, R. G.; ELGER, C. E.; LEHNERTZ, K. Seizure prediction: the long and winding road. **Brain : a journal of neurology**, England, vol. 130, no. Pt 2, p. 314–333, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1093/brain/awl241>.
- MORRIS 3RD, G. L.; GLOSS, D.; BUCHHALTER, J.; MACK, K. J.; NICKELS, K.; HARDEN, C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, vol. 81, no. 16, p. 1453–1459, 2013. DOI 10.1212/WNL.0b013e3182a393d1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986299>.
- MORRIS 3RD, G. L.; MUELLER, W. M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. **Neurology**, vol. 53, no. 8, p. 1731–1735, 1999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10563620>.
- MULLIN, J. P.; SHRIVER, M.; ALOMAR, S.; NAJM, I.; BULACIO, J.; CHAUVEL, P.; GONZALEZ-MARTINEZ, J. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. **Epilepsia**, vol. 57, no. 3, p. 386–401, 2016. <https://doi.org/10.1111/epi.13298>.
- MURRAY, C. J. L.; VOS, T.; LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FLAXMAN, A. D.; MICHAUD, C.; EZZATI, M.; SHIBUYA, K.; SALOMON, J. A.; ABDALLA, S.; ABOYANS, V.; ABRAHAM, J.; ACKERMAN, I.; AGGARWAL, R.; AHN, S. Y.; ALI, M. K.; ALMAZROA, M. A.; ALVARADO, M.; ANDERSON, H. R.; ... LOPEZ, A. D. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, vol. 380, no. 9859, p. 2197–2223, 2012. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
- NAJM, I. M. **Evaluation of Patients for Epilepsy Surgery GOALS OF PRESURGICAL EVALUATION OF PATIENTS**. Seventh Ed. [S. l.]: Elsevier Inc., 2017. DOI 10.1016/B978-0-323-28782-1.00064-2. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28782-1.00064-2>.
- NIEDERMEYER, E.; LOPES DA SILVA, F. H. **Electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

- NILSEN, K. E.; KELSO, A. R. C.; COCK, H. R. Antiepileptic Effect of Gap-junction Blockers in a Rat Model of Refractory Focal Cortical Epilepsy. **Epilepsia**, vol. 47, no. 7, p. 1169–1175, 1 Jul. 2006. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00540.x>. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00540.x>.
- NUNEZ, P. L.; SILBERSTEIN, R. B.; SHI, Z.; CARPENTER, M. R.; SRINIVASAN, R.; TUCKER, D. M.; DORAN, S. M.; CADUSCH, P. J.; WIJESINGHE, R. S. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. **Clinical Neurophysiology**, vol. 110, no. 3, p. 469–486, 1999. DOI [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(98\)00043-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(98)00043-1). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245798000431>.
- NUNEZ, P. L.; SRINIVASAN, R.; WESTDORP, A. F.; WIJESINGHE, R. S.; TUCKER, D. M.; SILBERSTEIN, R. B.; CADUSCH, P. J. EEG coherency: I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, vol. 103, no. 5, p. 499–515, 1997. DOI [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00066-7). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013469497000667>.
- OKAMOTO, H.; STRACKE, H.; BERMUDEZ, P.; PANTEV, C. Sound processing hierarchy within human auditory cortex. **Journal of Cognitive Neuroscience**, vol. 23, no. 8, p. 1855–1863, Aug. 2011. DOI 10.1162/jocn.2010.21521. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20521859/>. Accessed on: 17 Aug. 2020.
- OTTMAN, R.; HIROSE, S.; JAIN, S.; LERCHE, H.; LOPES-CENDES, I.; NOEBELS, J. L.; SERRATOSA, J.; ZARA, F.; SCHEFFER, I. E. Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. **Epilepsia**, vol. 51, no. 4, p. 655–670, 1 Apr. 2010. DOI 10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2009.02429.x>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- PALMINI, A.; GAMBARDELLA, A.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; DA COSTA, J. C.; OLIVIER, A.; TAMPIERI, D.; GLOOR, P.; QUESNEY, F.; ANDERMANN, E.; PAGLIOLI, E.; PAGLIOLI-NETO, E.; ANDERMANN, L. C.; LEBLANC, R.; KIM, H.-I. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. **Annals of Neurology**, vol. 37, no. 4, p. 476–487, 1 Apr. 1995. DOI <https://doi.org/10.1002/ana.410370410>. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.410370410>.
- PANEBIANCO, M.; RIGBY, A.; WESTON, J.; MARSON, A. G. Vagus nerve stimulation for partial seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002896.pub2>.
- PENFIELD, W.; JASPER, H. H. EPILEPSY AND THE FUNCTIONAL ANATOMY OF THE HUMAN BRAIN. **Southern Medical Journal**, Boston, ed. 1st, p. 896 p., 1954. <https://doi.org/10.1097/00007611-195407000-00024>.
- PETSCHKE, H.; POCKBERGER, H.; RAPPELSBERGER, P. On the search for the sources of the electroencephalogram. **Neuroscience**, vol. 11, no. 1, p. 1–27, 1984. DOI [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90212-4](https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90212-4). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0306452284902124>.
- PFURTSCHELLER, G.; LOPES DA SILVA, F. H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. **Clin Neurophysiol**, vol. 110, no. 11, p. 1842–1857, 1999. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576479>.
- PICCIOTTI, P. M.; GIANNANTONIO, S.; PALUDETTI, G.; CONTI, G. Steady state auditory evoked potentials in normal hearing subjects: Evaluation of threshold and testing time. **Orl**, vol. 74, no. 6, p. 310–314, 2013. DOI 10.1159/000345497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258317>.
- PINTO, H. AVALIAÇÃO DA VIA ACÚSTICA ATRAVÉS DE RESPOSTAS AUDITIVAS EVOCADAS EM REGIME PERMANENTE NOS RATOS WISTAR AUDIOGÊNICOS.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 71f, no. 71, 2014. .

PINTO, H.; CARVALHO, V. R.; MEDEIROS, D. de C.; ALMEIDA, A. F. S.; MENDES, E. M. A. M.; MORAES, M. F. D. Auditory processing assessment suggests that Wistar audiogenic rat neural networks are prone to entrainment. **Neuroscience**, vol. 347, p. 48–56, 7 Apr. 2017. DOI 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.01.043. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452217300635?via%3Dihub>.

Accessed on: 30 Sep. 2019.

RAMSAY, R. E.; UTHMAN, B. M.; AUGUSTINSSON, L. E.; UPTON, A. R.; NARITOKU, D.; WILLIS, J.; TREIG, T.; BAROLAT, G.; WERNICKE, J. F. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. **Epilepsia**, vol. 35, no. 3, p. 627–636, 1994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8026409>.

ROESSLER, K.; HEYNOLD, E.; BUCHFELDER, M.; STEFAN, H.; HAMER, H. M. Current value of intraoperative electrocorticography (iopECoG). **Epilepsy & Behavior**, vol. 91, p. 20–24, 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.053>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505018302506>.

ROSS, B.; HERDMAN, A. T.; PANTEV, C. Right Hemispheric Laterality of Human 40 Hz Auditory Steady-state Responses. **Cerebral Cortex**, vol. 15, no. 12, p. 2029–2039, 1 Dec. 2005. DOI 10.1093/cercor/bhi078. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi078>.

RUDZINSKI, L. A.; MEADOR, K. J. Epilepsy and neuropsychological comorbidities.

Continuum (Minneap Minn), vol. 19, no. 3 Epilepsy, p. 682–696, 2013. DOI 10.1212/01.CON.0000431382.06438.cd. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739104>.

SALANOVA, V.; WITT, T.; WORTH, R.; HENRY, T. R.; GROSS, R. E.; NAZZARO, J. M.; LABAR, D.; SPERLING, M. R.; SHARAN, A.; SANDOK, E.; HANDFORTH, A.; STERN, J. M.; CHUNG, S.; HENDERSON, J. M.; FRENCH, J.; BALTUCH, G.; ROSENFELD, W. E.; GARCIA, P.; BARBARO, N. M.; ... SANTE STUDY GROUP, F. the S. S. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. **Neurology**, vol. 84, no. 10, p. 1017–25, 10 Mar. 2015. DOI 10.1212/WNL.0000000000001334. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663221>. Accessed on: 21 Sep. 2019.

SANNITA, W. G. Stimulus-specific oscillatory responses of the brain: a time/frequency-related coding process. **Clinical Neurophysiology**, vol. 111, no. 4, p. 565–583, 2000. DOI [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00271-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00271-0). Available at:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245799002710>.

SANTARELLI, R.; MAURIZI, M.; CONTI, G.; OTTAVIANI, F.; PALUDETTI, G.; PETTOROSSO, V. E. Generation of human auditory steady-state responses (SSRs). II: Addition of responses to individual stimuli. **Hear Res**, vol. 83, no. 1–2, p. 9–18, 1995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607994>.

SARAT CHANDRA, P.; SUBIANTO, H.; BAJAJ, J.; GIRISHAN, S.; DODDAMANI, R.; RAMANUJAM, B.; CHOUHAN, M. S.; GARG, A.; TRIPATHI, M. M.; BAL, C. S.; SARKAR, C.; DWIVEDI, R.; SAPRA, S.; TRIPATHI, M. M. Endoscope-assisted (with robotic guidance and using a hybrid technique) interhemispheric transcallosal hemispherotomy: A comparative study with open hemispherotomy to evaluate efficacy, complications, and outcome. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, 2019. <https://doi.org/10.3171/2018.8.PEDS18131>.

SCARLATELLI-LIMA, A. v; MAGALHÃES, L. H. M.; DORETTO, M. C.; MORAES, M. F. D. Assessment of the seizure susceptibility of Wistar Audiogenic rat to electroshock,

- pentylentetrazole and pilocarpine. **Brain Research**, vol. 960, no. 1, p. 184–189, 2003. DOI [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)03831-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)03831-3). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899302038313>.
- SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLLY, M. B.; FRENCH, J.; GUILHOTO, L.; HIRSCH, E.; JAIN, S.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D. R.; PERUCCA, E.; TOMSON, T.; WIEBE, S.; ZHANG, Y.-H.; ZUBERI, S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, vol. 58, no. 4, p. 512–521, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- SCHEFFER, M.; BASCOMPTE, J.; BROCK, W. A.; BROVKIN, V.; CARPENTER, S. R.; DAKOS, V.; HELD, H.; VAN NES, E. H.; RIETKERK, M.; SUGIHARA, G. Early-warning signals for critical transitions. **Nature**, vol. 461, no. 7260, p. 53–59, 2009. DOI 10.1038/nature08227. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature08227>.
- SCHÖNWIESNER, M.; KRUMBHOLZ, K.; RÜBSAMEN, R.; FINK, G. R.; VON CRAMON, D. Y. Hemispheric Asymmetry for Auditory Processing in the Human Auditory Brain Stem, Thalamus, and Cortex. **Cerebral Cortex**, vol. 17, no. 2, p. 492–499, 1 Feb. 2007. DOI 10.1093/cercor/bhj165. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj165>.
- SERLETIS, D.; BULACIO, J.; BINGAMAN, W.; NAJM, I.; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, J. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: A prospective study of 200 patients. **Journal of Neurosurgery**, 2014. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS132306>.
- SHORVON, S. D. Historical introduction: the causes of epilepsy in the pre-molecular era (1860–1960). In: SHORVON, S. D.; ANDERMANN, F.; GUERRINI, R. (eds.). **The Causes of Epilepsy**. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. p. 1–20. DOI 10.1017/CBO9780511921001.003. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511921001%23c11447-1-1/type/book_part. Accessed on: 22 Jul. 2021.
- SILLANPAA, M.; SHINNAR, S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. **N Engl J Med**, vol. 363, no. 26, p. 2522–2529, 2010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911610>.
- SOLIMAN, S.; MOSTAFA, M.; KAMAL, N.; RAAFAT, M.; HAZZAA, N. Auditory evoked potentials in epileptic patients. **Ear Hear**, vol. 14, no. 4, p. 235–241, 1993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8104832>.
- SPENCER, K. M.; NESTOR, P. G.; PERLMUTTER, R.; NIZNIKIEWICZ, M. A.; KLUMP, M. C.; FRUMIN, M.; SHENTON, M. E.; MCCARLEY, R. W. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci U S A**, vol. 101, no. 49, p. 17288–17293, 2004. DOI 10.1073/pnas.0406074101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546988>.
- SPENCER, K. M.; SALISBURY, D. F.; SHENTON, M. E.; MCCARLEY, R. W. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. **Biol Psychiatry**, vol. 64, no. 5, p. 369–375, 2008. DOI 10.1016/j.biopsych.2008.02.021. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400208>.
- SPENCER, S.; HUH, L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. **The Lancet Neurology**, 2008. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70109-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70109-1).
- SPENCER, S. S.; SPENCER, D. D.; WILLIAMSON, P. D.; SASS, K.; NOVELLY, R. A.; MATTSON, R. H. Corpus callosotomy for epilepsy: I. Seizure effects. **Neurology**, 1988. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.1.19>.
- SPERLING, M. R.; FELDMAN, H.; KINMAN, J.; LIPORACE, J. D.; O'CONNOR, M. J. Seizure control and mortality in epilepsy. **Annals of Neurology**, vol. 46, no. 1, p. 45–50, 1999. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199907\)46:1<45::AID-ANA8>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199907)46:1<45::AID-ANA8>3.0.CO;2-I).

- STAM, C. J.; VAN DIJK, B. W. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. **Physica D: Nonlinear Phenomena**, vol. 163, no. 3, p. 236–251, 2002. DOI [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(01\)00386-4](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(01)00386-4). Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167278901003864>.
- STERIADE, M. Impact of Network Activities on Neuronal Properties in Corticothalamic Systems. **Journal of Neurophysiology**, vol. 86, no. 1, p. 1–39, 2001. DOI 10.1152/jn.2001.86.1.1. Available at: <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.1>.
- STERIADE, Mircea; CONTRERAS, D. Spike-Wave Complexes and Fast Components of Cortically Generated Seizures. I. Role of Neocortex and Thalamus. **Journal of Neurophysiology**, vol. 80, no. 3, p. 1439–1455, 1 Sep. 1998. DOI 10.1152/jn.1998.80.3.1439. Available at: <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.3.1439>.
- STROGATZ, S. H. Exploring complex networks. **Nature**, vol. 410, no. 6825, p. 268–276, 2001. DOI 10.1038/35065725. Available at: <https://doi.org/10.1038/35065725>.
- SUN, F. T.; MORRELL, M. J. The RNS System: Responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. **Expert Review of Medical Devices**, 2014. <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.947274>.
- TALAIRACH, J.; BANCAUD, J.; BONIS, A.; SZIKLA, G.; TOURNOUX, P. Functional stereotaxic exploration of epilepsy. **Confinia neurologica**, Switzerland, vol. 22, p. 328–331, 1962. <https://doi.org/10.1159/000104378>.
- TALAIRACH, J.; BANCAUD, J.; BONIS, A.; TOURNOUX, P.; SZIKLA, G.; MOREL, P. [Functional stereotaxic investigations in epilepsy. Methodological remarks concerning a case]. **Revue neurologique**, vol. 105, p. 119–30, Aug. 1961a. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13919300>. Accessed on: 11 Mar. 2018.
- TALAIRACH, J.; BANCAUD, J.; BONIS, A.; TOURNOUX, P.; SZIKLA, G.; MOREL, P. [Functional stereotaxic investigations in epilepsy. Methodological remarks concerning a case]. **Revue neurologique**, vol. 105, p. 119–30, Aug. 1961b. .
- TELLEZ-ZENTENO, J. F.; DHAR, R.; WIEBE, S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. **Brain**, vol. 128, no. Pt 5, p. 1188–1198, 2005. DOI 10.1093/brain/awh449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758038>.
- TELLEZ-ZENTENO, J. F.; HERNANDEZ-RONQUILLO, L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Res Treat**, vol. 2012, p. 630853, 2012. DOI 10.1155/2012/630853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22957234>.
- THURMAN, D. J.; LOGROSCINO, G.; BEGHI, E.; HAUSER, W. A.; HESDORFFER, D. C.; NEWTON, C. R.; SCORZA, F. A.; SANDER, J. W.; TOMSON, T. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia**, vol. 58, no. 1, p. 17–26, 1 Jan. 2017. DOI 10.1111/epi.13604. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/epi.13604>. Accessed on: 21 Sep. 2019.
- TRUCCOLO, W.; DONOGHUE, J. A.; HOCHBERG, L. R.; ESKANDAR, E. N.; MADSEN, J. R.; ANDERSON, W. S.; BROWN, E. N.; HALGREN, E.; CASH, S. S. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. **Nat Neurosci**, vol. 14, no. 5, p. 635–641, 2011. DOI 10.1038/nn.2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441925>.
- UHLHAAS, P. J.; SINGER, W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. **Neuron**, vol. 52, no. 1, p. 155–168, 2006. DOI 10.1016/j.neuron.2006.09.020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015233>.
- VALENTÍN, A.; ALARCÓN, G.; HONAVAR, M.; GARCÍA SEOANE, J. J.; SELWAY, R. P.; POLKEY, C. E.; BINNIE, C. D. Single pulse electrical stimulation for identification of structural abnormalities and prediction of seizure outcome after epilepsy surgery: a

prospective study. **The Lancet Neurology**, vol. 4, no. 11, p. 718–726, 1 Nov. 2005. DOI 10.1016/S1474-4422(05)70200-3. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70200-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70200-3).

VAN PUTTEN, M. J. A. M. Nearest Neighbor Phase Synchronization as a Measure to Detect Seizure Activity from Scalp EEG Recordings. **Journal of Clinical Neurophysiology**, vol. 20, no. 5, 2003. Available at: https://journals.lww.com/clinicalneuropsych/Fulltext/2003/09000/Nearest_Neighbor_Phase_Synchronization_as_a.4.aspx.

VARELA, F.; LACHAUX, J.-P.; RODRIGUEZ, E.; MARTINERIE, J. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 2, no. 4, p. 229–239, 2001. DOI 10.1038/35067550. Available at: <https://doi.org/10.1038/35067550>.

VON KROSIGK, M.; BAL, T.; MCCORMICK, D. A. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. **Science**, vol. 261, no. 5119, p. 361 LP – 364, 16 Jul. 1993. DOI 10.1126/science.8392750. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/261/5119/361.abstract>.

WAITES, A. B.; BRIELLMANN, R. S.; SALING, M. M.; ABBOTT, D. F.; JACKSON, G. D. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. **Annals of Neurology**, vol. 59, no. 2, p. 335–343, 1 Feb. 2006. DOI <https://doi.org/10.1002/ana.20733>. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.20733>.

WANG, X.-D.; XU, H.; YUAN, Z.; LUO, H.; WANG, M.; LI, H.-W.; CHEN, L. Brain Hemispheres Swap Dominance for Processing Semantically Meaningful Pitch . **Frontiers in Human Neuroscience** , vol. 15, p. 29, 2021. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2021.621677>.

WELLMER, J.; VON DER GROEBEN, F.; KLARMANN, U.; WEBER, C.; ELGER, C. E.; URBACH, H.; CLUSMANN, H.; VON LEHE, M. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. **Epilepsia**, vol. 53, no. 8, p. 1322–1332, 1 Aug. 2012. DOI 10.1111/j.1528-1167.2012.03545.x. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2012.03545.x>. Accessed on: 21 Sep. 2019.

WIEBE, S.; BLUME, W. T.; GIRVIN, J. P.; ELIASZIW, M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. **New England Journal of Medicine**, vol. 345, no. 5, p. 311–318, 2001. .

WYLLIE, E.; COMAIR, Y. G.; KOTAGAL, P.; BULACIO, J.; BINGAMAN, W.; RUGGIERI, P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. **Annals of Neurology**, 1998. <https://doi.org/10.1002/ana.410440507>.

ZACCARA, G.; GIOVANNELLI, F.; GIORGI, F. S.; FRANCO, V.; GASPARINI, S.; BENEDETTO, U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2245-z>.

ZACCARA, G.; SCHMIDT, D. Antiepileptic Drugs in Clinical Development: Differentiate or Die? **Current Pharmaceutical Design**, vol. 23, no. 37, p. 5593–5605, 9 Feb. 2017. DOI 10.2174/1381612823666170809100524. Available at: <http://www.eurekaselect.com/154779/article>. Accessed on: 21 Sep. 2019.

ZACCARA, G.; SCHMIDT, D. Antiepileptic Drugs in Clinical Development: Differentiate or Die? **Current Pharmaceutical Design**, vol. 23, no. 37, p. 5593–5605, 9 Feb. 2018. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170809100524>.

ZHANG, L.; PENG, W.; ZHANG, Z.; HU, L. Distinct features of auditory steady-state responses as compared to transient event-related potentials. **PLoS One**, vol. 8, no. 7, p. e69164, 2013. DOI 10.1371/journal.pone.0069164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874901>.