UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
Departamento de Cirurgia e Anatomia

CAIO CÉSAR MARCONATO SIMÕES MATIAS

Efeitos adversos produzidos pela estimulação cerebral profunda aguda do núcleo subtalâmico e suas correlações com características neuroanatômicas, localização do eletrodo e parâmetros de estimulação

Ribeirão Preto
2016

CAIO CÉSAR MARCONATO SIMÕES MATIAS

Efeitos adversos produzidos pela estimulação cerebral profunda aguda do núcleo subtalâmico e suas correlações com características neuroanatômicas, localização do eletrodo e parâmetros de estimulação

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Medicina
Área de concentração: Clínica cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Junior

Co-orientador: Prof. Dr. André Guelman Gomes Machado

"Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)"

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação da Publicação

Matias, Caio César Marconato Simões.

Efeitos adversos produzidos pela estimulação cerebral profunda aguda do núcleo subtalâmico e suas correlações com características neuroanatômicas, localização do eletrodo e parâmetros de estimulação/ Caio César Marconato Simões Matias; orientador Carlos Gilberto Carlotti Junior; co-orientador André Guelman Gomes Machado. – Ribeirão Preto, 2016.

77 f. : il.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

1. Estimulação cerebral profunda, 2. Efeitos adversos,
3. Núcleo subtalâmico, 4. Localização do eletrodo,
5. Parâmetros de estimulação, 6. Doença de Parkinson.

MATIAS, C. C. M. S.

Efeitos adversos produzidos pela estimulação cerebral profunda aguda do núcleo subtalâmico e suas correlações com características neuroanatômicas, localização do eletrodo e parâmetros de estimulação.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina, pelo Programa de Clínica Cirúrgica, Departamento de Cirugia e Anatomia, Divisão de Neurocirurgia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Sara, minha inspiração para ir mais longe.

Ao Francisco, meu grande fruto.

Aos meus pais e minha irmã, meus grandes exemplos.

AGRADECIMENTOS

À Sara, por todo o amor, paciência e por sempre me estimular a chegar mais longe.

Aos meus pais, por tudo que me proporcionaram para chegar até aqui.

Ao Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Jr, pela orientação, confiança e pelo apoio.

Ao Prof. Dr. André Machado, pelo exemplo, pela paciência e por todos os ensinamentos.

À Sra. Juliana Pischiottin da Silva Moraes, por toda ajuda ao longo pós-graduação.

RESUMO

MATIAS, C. C. M. S. **Efeitos adversos produzidos pela estimulação cerebral profunda aguda do núcleo subtalâmico e suas correlações com características neuroanatômicas, localização do eletrodo e parâmetros de estimulação.** 2016. 75 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (NST) é um tratamento bem estabelecido para os sintomas refratários à medicação em paciente com doença de Parkinson avançada. Além do procedimento de implante, a programação dos eletrodos é uma etapa fundamental para atingir os resultados desejados. A primeira etapa da programação é estabelecer os limiares para efeitos adversos. Contudo, a correlação entre a localização do eletrodo e o limiar para efeitos adversos associados à estimulacao das estruturas adjacentes ainda não é bem estabelecida. Características neuroanatômicas e a localização dos eletrodos foram identificadas utilizando-se um programa de planejamento de cirurgia estereotáxica, enquanto os parâmetros de estimulação e os efeitos adversos foram obtidos dos prontuários médicos. As correlações entre estas variáveis foram testadas através de análises univariadas e análises multivariadas. Estimulação monopolar produziu efeitos adversos capsulares (EA-C) em 208 dos 316 contatos (65,8%) e efeitos adversos não-capsulares (EA-NC) em 223 dos 316 contatos (70,6%). A ocorrência de EA-C esteve associada com o número do contato (p = 0,009) e com a coordenada "Z" (p = 0,03), enquanto o limiar de voltagem para EA-C esteve correlacionado com o ângulo da cápsula interna (p = 0,035). A ocorrência de EA-NC esteve associada com o número do contato (p = 0,005), "X" (p = 0,03), "Y" (p = 0,004) e com a distância para o núcleo rubro (p = 0,001 e p = 0,003). Houve correlação entre o limiar de voltagem para EA-NC e o ângulo da cápsula interna (p = 0,006), o ângulo coronal do eletrodo (p = 0,02), "X" (p = 0,001), "Y" (p < 0,001), "Z" (p < 0,001) e com as distâncias para a cápsula interna (p = 0,02) e para o núcleo rubro (p = 0,004 e p < 0,001). EA-C estiveram associados com os contatos mais distais do eletrodo e com localização mais profunda, bem como com maior angulação da cápsula interna. EA-NC estiveram associados com os contatos mais distais do eletrodo, localizados mais medial, posterior e inferiormente e mais próximos do núcleo rubro. Ademais, houve associação entre EA-NC e eletrodos implantados com maior ângulo coronal, bem como com maior angulação da cápsula interna. Estes achados poderão ser úteis no desenvolvimento de novas estratégias para o planejamento do implante de eletrodos de estimulação cerebral profunda.

Palavras-chave: Estimulação cerebral profunda. Efeitos adversos. Núcleo subtalâmico. Localização do eletrodo. Parâmetros de estimulação. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

MATIAS, C. C. M. S. **Side effects produced by acute deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and their correlations with neuroanatomic characteristics, electrode location and stimulation parameters.** 2016. 75 f. Thesis (Doctorate) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is a well-established treatment for medically refractory motor symptoms of patients with advanced Parkinson's disease. Programming of the device is as relevant to patient outcome as accurate implantation of the electrodes. The first step of DBS programming is to identify the thresholds to side effects. However, the relationship between lead location and the threshold to adverse effects is not fully understood. Anatomical measurements and electrode location were evaluated on a stereotactic surgical planning software, whereas stimulation parameters and side effects were obtained from medical records. Correlations among these variables were tested using univariate and multivariable analyses. Monopolar stimulation elicited capsular side effects (CSEs) in 208 of 316 contacts (65.8%) and noncapsular side effects (NCSEs) in 223 of 316 contacts (70.6%). The occurrence of CSEs was correlated with contact number (p = 0,009) and with the "Z" coordinate (p = 0,03), whereas voltage threshold to CSEs exhibited correlation with the internal capsule angle (p = 0,035). The occurrence of NCSEs was correlated with contact number (p = 0,005), "X" (p = 0,03), "Y" (p = 0,004), and the distance to the red nucleus (p = 0,001 and p = 0,003). There was correlation between voltage threshold to NCSEs and the internal capsule angle (p = 0,006), electrode's coronal angle (p = 0,02), "X" (p = 0,001), "Y" (p < 0,001), "Z" (p < 0,001), and the distances to the internal capsule (p = 0,02) and to the red nucleus (p = 0,004 and p < 0,001). CSEs were associated with more distally contacts, with deeper localization, as well as with greater internal capsule angles. NCSEs were associated with more distally contacts, with localization more medial, posterior and inferior, and closer to the red nucleus. Moreover, there was a correlation between NCSEs and electrodes implanted with greater coronal angles, as well as with greater internal capsule angles. These findings can be useful to inform novel targeting strategies for deep brain stimulation lead implantation.

Keywords: Deep brain stimulation. Side effects. Subthalamic nucleus. Electrode location. Stimulation parameters. Parkinson's disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagens de RM ponderadas em T1 mostrando a comissura anterior (CA) e a comissura posterior (CP) em cortes sagital (A) e axial (B) 20

Figura 2 - Pontos de referência para localização direta dos núcleos subtalâmico (NST) e globo pálido (GP). (A) Núcleo subtalâmico, corte coronal. (B) Núcleo subtalâmico e núcleo rubro (NR), corte axial. (C) Trato óptico (TO), corte axial. (D) Globo pálido e cápsula interna (CI), corte axial 21

Figura 3 - TC pós-operatória mostrando os ângulos do eletrodo. A linha tracejada em azul representa a trajetória virtual do eletrodo. (A) Ângulo coronal (α). (B) Ângulo sagital (β). CA: comissura anterior. CP: Comissura posterior 34

Figura 4 - Representação do eletrodo no espaço tridimensional juntamente com suas projeções nos planos coronal e sagital 35

Figura 5 - Triângulos retângulos obtidos de cortes coronais. α: ângulo coronal; hip_{cor}: hipotenusa no corte coronal; sen: seno; cos: cosseno; X: coordenada X; Z: coordenada Z ... 36

Figura 6 - Triângulos retângulos obtidos de cortes sagitais. CA: comissura anterior; CP: comissura posterior; PMC: ponto médio comissural; β: ângulo sagital; hip_{sag}: hipotenusa no corte sagital; sen: seno; cos: cosseno; X: coordenada X; Y: coordenada Y 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estruturas anatômicas e ângulos do eletrodo 40

Tabela 2 - Coordenadas dos contatos e distância para estruturas anatômicas adjacentes 41

Tabela 3 - Proporção de contatos que produziram efeitos adversos durante a revisão monopolar 43

Tabela 4 - Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas dos eletrodos, distância para estruturas adjacentes e ocorrência versus não-ocorrência de efeitos adversos capsulares 44

Tabela 5 - Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas do eletrodo, distância para estruturas adjacentes e limiar para efeitos adversos capsulares 45

Tabela 6 - Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas dos eletrodos, distância para estruturas adjacentes e ocorrência versus não-ocorrência de efeitos adversos não-capsulares 47

Tabela 7 - Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas do eletrodo, distância para estruturas adjacentes e limiar para efeitos adversos não-capsulares 49

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	Comissura anterior
CI	Cápsula interna
EA-C	Efeitos adversos capsulares
EA-NC	Efeitos adversos não capsulares
GP	Globo pálido
GPi	Globo pálido interno
PMC	Ponto médio-comissural
CP	Comissura posterior
LP	Largura de pulso
RM	Ressonância magnética
NR	Núcleo rubro
NST	Núcleo subtalâmico
TC	Tomografia computadorizada
NVI	Núcleo ventral intermedio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14
1.1 Achados clínicos da doença de Parkinson 14
1.1.1 Sintomas motores 14
1.1.2 Sintomas não-motores 15
1.2 Tratamento da doença de Parkinson 16
1.3 Mecanismo de ação da estimulação cerebral profunda 17
1.4 Procedimento Cirúrgico 18
1.4.1 Colocação do arco 19
1.4.2 Planejamento (localização direta e indireta) 19
1.4.3 Micro-registro 22
1.4.4 Macroestimulação 23
1.4.5 Implante do gerador de pulso 23
1.4.6 Complicações do procedimento cirúrgico 24
1.4.6.1 Hemorragia intracraniana 24
1.4.6.2 Infecção e complicações relacionadas ao equipamento 25
1.5 Programação do estimulador cerebral profundo 25
1.5.1 Polaridade do Eletrodo 26
1.5.2 Amplitude 26
1.5.3 Largura de Pulso 26
1.5.4 Frequência 27
1.6 Objetivos do tratamento cirúrgico 27

2 OBJETIVOS 30

3 MÉTODOS 32
3.1 Casuística e procedimento cirúrgico 32
3.2 Efeitos adversos 32
3.3 Estruturas anatômicas e coordenadas dos eletrodos 33
3.4 Distância para estruturas anatômicas adjacentes 38
3.5 Análise estatística 38

4 RESULTADOS 40
4.1 Resultados gerais 40

4.2 Efeitos adversos capsulares 42
4.3 Efeitos adversos não-capsulares 46

5 DISCUSSÃO 51
5.1 Efeitos adversos capsulares 52
5.2 Efeitos adversos não-capsulares 53

6 CONCLUSÃO 57

7 REFERÊNCIAS 59

8 ANEXOS 66

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A descrição de sintomas da doença de Parkinson pode ser encontrada na literatura ao longo da história, como por exemplo na obra *Henry VI* de William Shakespeare, datada do século XVI (FINGER, 1994). Mas foi em 1817, que James Parkinson descreveu uma síndrome caracterizada por tremor de repouso, festinação da marcha, alterações posturais e "potência muscular diminuída" em *An Essay on the Shaking Palsy*, a qual mais tarde receberia o nome de doença de Parkinson em sua homenagem (MCHENRY LC, 1958). A doença de Parkinson é uma das mais frequentes síndromes neurodegenerativas, com prevalência menor apenas que a da doença de Alzheimer (DANILA *et al.*, 2014). Anualmente, cerca de 8 a 17 novos casos da doença de Parkinson são diagnosticados por 100.000 indivíduos (FALL *et al.*, 1996; MORENS *et al.*, 1996; TWELVES *et al.*, 2003). A prevalência aumenta com a idade e estima-se que cerca de 3% da população acima de 65 anos de idade tenha doença de Parkinson (BARBOSA *et al.*, 2006). Em relação ao gênero, homens apresentam um risco 1,5 vezes maior de desenvolver doença de Parkinson do que mulheres (DE LAU e BRETELER, 2006).

1.1 Achados clínicos da doença de Parkinson

1.1.1 Sintomas motores

A doença de Parkinson é caracterizada pelo início insidioso e assimétrico de bradicinesia, rigidez ou tremor de repouso. Entretanto, é necessário para o diagnóstico que bradicinesia esteja presente juntamente com pelo menos rigidez ou tremor de repouso (HUGHES *et al.*, 1992).

Define-se bradicinesia como a lentificação para se iniciar movimentos voluntários ou lentificação que ocorre durante a execução de movimentos voluntários. A bradicinesia pode se apresentar como redução da amplitude ou da frequência do balanço do braço, bem como redução da mímica facial (hipomimia), do volume e clareza da voz (hipofonia) ou através da redução da destreza para movimentos finos e da diminuição progressiva do tamanho da letra (micrografia).

Outro sintoma da doença de Parkinson é a rigidez, que pode ser descrita como um aumento involuntário do tônus muscular durante todo o movimento articular, independentemente da velocidade e direção do movimento. Frequentemente, a sensação de pequenos solavancos é percebida pelo examinador durante a movimentação, caracterizando o fenômeno de roda denteada.

O tremor de repouso é o sintoma mais típico da doença de Parkinson e pode ser observado em até 80% dos pacientes na avaliação inicial (BROOKS, 2002). Incialmente, afeta apenas um dos membros superiores, porém em estágios mais tardios acomete também o membro superior contra-lateral. Tipicamente, o tremor parkinsoniano apresenta-se com uma frequência de 4 a 6 Hz (LANG e LOZANO, 1998), e devido às suas características, normalmente é descrito como tremor do tipo "rolar pílulas". Além dos membros superiores, o tremor também pode ser observado na cabeça, na mandíbula, nos lábios, na voz e nos membros inferiores.

Indivíduos com doença de Parkinson podem apresentar ainda outros sintomas motores tais como instabilidade postural e distúrbios de marcha. Com a progressão da doença, estes pacientes referem uma sensação de instabilidade, resultando muitas vezes em quedas. Além da perda do balanço dos membros, nota-se uma movimentação em bloco com múltiplos pequenos passos para completar uma volta de 180 graus. Ocorre ainda o fenômeno de congelamento da marcha, caracterizado pela dificuldade ou hesitação em iniciar a marcha ou mudar de direção.

1.1.2 Sintomas não-motores

Além dos sintomas motores, a doença de Parkinson está associada a sintomas não-motores, especialmente em estágios avançados. Exemplos desses sintomas são declínio cognitivo, depressão, ansiedade, alucinações, hipotensão ortostática e impotência (FASANO *et al.*, 2012). Sintomas não-motores podem ser mais incapacitantes que os motores e sua ocorrência pode ser agravada pelo tratamento farmacológico.

Depressão e ansiedade são os sintomas não-motores mais comuns da doença de Parkinson e podem anteceder o aparecimento de sintomas motores. Quando presentes, alucinações ocorrem em estágios avançados da doença. Entretanto, a sua presença em estágios precoces pode ser

secundária a outras síndromes parkinsonianas, como por exemplo a demência dos corpos de Lewy, ou tratar-se de uma complicação do tratamento dopaminérgico.

Pacientes com doença de Parkinson apresentam um risco 6 vezes maior de desenvolver demência do que indivíduos controles pareados pela idade (AARSLAND *et al.*, 2001). Porém, demência precoce é incomum e constitui um sinal de alerta. Nesses casos o diagnóstico deve ser revisto, pois estes pacientes têm uma chance maior de possuir outra síndrome parkinsoniana como paralisia supranuclear progressiva, degeneração ganglionar córtico-basal ou demência de corpos de Lewy.

1.2 Tratamento da doença de Parkinson

O tratamento inicial da doença de Parkinson é medicamentoso. Desde o surgimento da levodopa na década de 60, houve um grande avanço farmacológico e, atualmente, inúmeras drogas estão disponíveis e podem ser usadas como monoterapia ou em diferentes combinações nos diferentes estágios da doença. Entretanto, apesar de todas as opções farmacológicas, os sintomas podem se tornar refratários às medicações conforme a doença de Parkinson progride. Além disso, complicações motoras da farmacoterapia prolongada como flutuações dos sintomas e surgimento de discinesias podem ocorrer, causando um grande impacto nas atividades diárias e na redução da qualidade de vida (OLANOW *et al.*, 2001). Nesta etapa o tratamento cirúrgico, como por exemplo os procedimentos lesionais e a estimulação cerebral profunda, surge como uma importante ferramenta adicional no controle dos sintomas destes pacientes.

Os procedimentos lesionais continuam sendo uma importante ferramenta para o neurocirurgião e uma ótima opção para alguns pacientes. A lesão de alvos subcorticais pode ser realizada através de radiofrequência ou através de radiocirurgia em alguns pacientes selecionados. A estimulação cerebral profunda é o procedimento cirúrgico preferencial para o controle dos movimentos involuntários devido à sua segurança e ajustabilidade. Os efeitos da estimulação elétrica são reversíveis. Se o resultado não é o desejado, o gerador de pulso pode ser desligado e os eletrodos podem ser reposicionados. Já os efeitos dos procedimentos ablativos são irreversíveis e existe o risco de efeitos adversos a longo prazo (GREGORY, 2002). A estimulação cerebral profunda também tem suas limitações. Por exemplo, o implante de estimuladores cerebrais pode ser limitado pelos elevados custos do material, especialmente em países em desenvolvimento. Além disso, visitas frequentes para programações podem ser

necessárias até que o resultado ideal seja conseguido. Pacientes e famílias que moram longe de centros especializados nesse tipo de tratamento podem não conseguir manter um seguimento adequado. E, por fim, o sistema de estimulação cerebral profunda, depois de implantado, pode apresentar falhas ou quebras do equipamento, havendo a necessidade de novo procedimento cirúrgico para a sua substituição.

1.3 Mecanismo de ação da estimulação cerebral profunda

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos da estimulação cerebral profunda nos elementos neurais ainda não foram elucidados completamente e constituem um frequente tópico de debate. Entretanto, alguns conceitos básicos já bem definidos auxiliam na compreensão dos efeitos clínicos da oriundos da estimulação cerebral. Os sistemas de estimulação cerebral profunda geram uma corrente, um fluxo de cargas elétricas, que se movem do polo negativo (cátodo) para o polo positivo (ânodo). Essa corrente cria um campo elétrico capaz de modificar a distribuição de cargas no tecido nervoso, a qual modifica o potencial de membrana dos neurônios, despolarizando a membrana celular.

Os elementos neurais respondem de maneira diferente a um mesmo pulso elétrico. Axônios são mais responsivos que corpos celulares. Ademais, axônios com maior diâmetro possuem um limiar para estimulação menor do que axônios de menor diâmetro e, portanto, são ativados mais facilmente (MCINTYRE e GRILL, 1999). A corrente necessária para gerar um potencial de ação é diretamente proporcional à distância para o eletrodo estimulador (STONEY *et al.*, 1968). O aumento da distância entre um axônio e o eletrodo aumenta o limiar para iniciar um potencial de ação. Consequentemente, axônios localizados mais próximos do eletrodo são mais afetados por um estímulo elétrico.

Várias teorias foram propostas para explicar o mecanismo de ação da estimulação cerebral profunda, como por exemplo uma ação inibitória local, a modulação da transmissão sináptica e o "engarrafamento" dos circuitos cerebrais (BENABID *et al.*, 1987; DOSTROVSKY *et al.*, 2000; MONTGOMERY e BAKER, 2000). É importante ressaltar que essas teorias não são necessariamente mutuamente exclusivas e que os efeitos da estimulação podem resultar de uma combinação delas. A hipótese de uma ação inibitória local originou-se da observação que estimulação em altas frequências e lesões cirúrgicas produzem efeitos clínicos semelhantes (BENABID *et al.*, 1987). A teoria da modulação da transmissão sináptica (VITEK, 2002) afirma

que a estimulação cerebral profunda ativa fibras aferentes, próximas ao eletrodo, resultando na liberação de neurotransmissores no local estimulado. Se o neurotransmissor liberado foi inibitório, como por exemplo o ácido gama-amino-butírico (GABA) (DOSTROVSKY *et al.*, 2000), ocorre redução da atividade neuronal local. Por outro lado, observa-se aumento desta atividade se houver liberação de um neurotransmissor excitatório, como o glutamato (LEE *et al.*, 2004).

Outro possível mecanismo é que a estimulação produza uma liberação contínua de neurotransmissores na fenda sináptica que por fim se esgotam, causando uma depleção do neurotransmissor (LOZANO e MAHANT, 2004). Como consequência, a transmissão neuronal estaria bloqueada naquela via particular. Outra teoria bastante difundida é a teoria do "engarramento" dos circuitos cerebrais. Em condições patológicas, os circuitos cerebrais possuem padrões anormais de disparo neuronal com aumento da sincronização e das oscilações rítmicas, que podem ser responsáveis pela produção de movimentos anormais (MONTGOMERY e BAKER, 2000). Esta teoria sugere que a estimulação cerebral profunda substitui esse padrão anormal por uma frequência elevada e tônica de disparos neuronais. Este novo padrão também é anormal, porém de acordo com esta teoria, estruturas localizadas a jusante no circuito seriam incapazes de reconhecê-lo, resultando numa lesão funcional.

1.4 Procedimento Cirúrgico

Os eletrodos do sistema de estimulação cerebral profunda podem ser implantados com o auxílio de um arco de estereotaxia ou através de sistemas sem arco, os chamados sistemas *frameless*. Existem vários sistemas de esterotaxia que utilizam arco, tais como o arco de Leksell (Elekta, Estocolmo, Suécia), e o arco CRW (Integra Radionics, Burlington, EUA), por exemplo. Também existem diferentes sistemas *frameless* disponíveis, entre eles o sistema WayPoint (FHC Inc., Bowdoin, EUA) e o sistema Nexframe (Medtronic, Minneapolis, EUA). Alguns estudos avaliaram os resultados de estimulação cerebral profunda com os dois tipos de sistemas (HENDERSON, 2004; HOLLOWAY *et al.*, 2005; BURCHIEL *et al.*, 2013) e sugerem que não há diferença significativa. A decisão sobre uma técnica ou outra depende da experiência pessoal do neurocirurgião, e peculiaridades de cada paciente, como a tolerabilidade da instalação do arco, assim como disponibilidade e custo. A técnica descrita abaixo será focada no sistema baseado em arcos de estereotaxia.

1.4.1 Colocação do arco

A colocação do arco com anestesia local apenas é bem tolerada pela maioria dos pacientes, porém sedação pode ser necessária para alguns indivíduos. O paciente pode estar sentado ou em posição supina e o cabelo pode ser raspado por completo ou apenas em pequenas áreas, nas quais as incisões serão feitas. O arco é então centrado na cabeça e alinhado com a linha canto-meatal, que é aproximadamente paralela à linha intercomissural. A colocação simétrica do arco de estereotaxia pode não ser possível em alguns pacientes com craniotomias prévias ou defeitos cranianos. Contudo, os programas de planejamento estereotáxico atuais permitem compensação para algum grau de rotação do arco, corrigindo pequenas assimetrias do posicionamento. Após a colocação do arco de estereotaxia, as imagens (tomografia computadorizada [TC] do crânio e/ou ressonância magnética [RM]) são adquiridas com a caixa de fiduciais acoplada ao arco e então são lançadas no programa de planejamento.

1.4.2 Planejamento (localização direta e indireta)

O planejamento pré-operatório é realizado através da localização direta e indireta do alvo. A localização direta consiste em selecionar o alvo anatômico diretamente através das imagens de RM do paciente. As sequências de RM normalmente utilizadas incluem imagens ponderadas em T1 após a injeção de gadolíneo, imagens ponderadas em T2 e imagens com densidade de prótons. Entretanto, inúmeras outras sequências podem ser utilizadas, incluindo novas sequências especificamente desenvolvidas para estereotaxia de núcleos da base. A localização indireta utiliza informações de outros pacientes ou atlas baseados em cadáveres para inferir a localização do alvo pretendido para o paciente. Os métodos mais comum de localização indireta utilizam coordenadas padrão baseadas nas comissuras anterior (CA) e posterior (CP) (Figura 1) ou num recurso de sobreposição do atlas nas imagens do paciente para a seleção do alvo desejado.

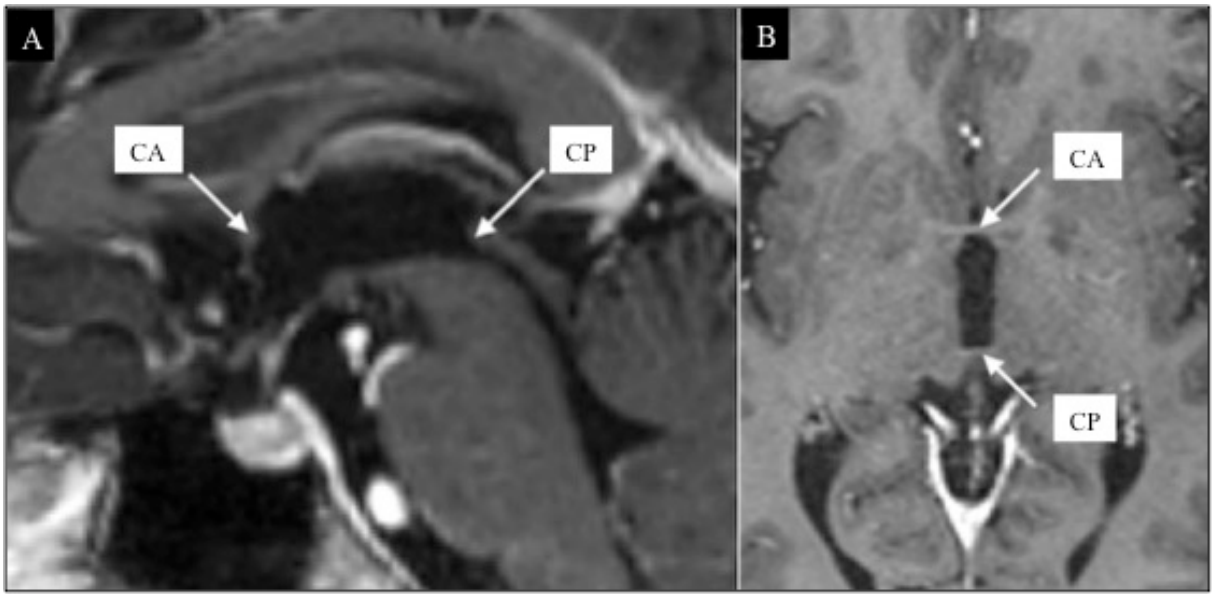

Figura 1 - Imagens de RM ponderadas em T1 mostrando a comissura anterior (CA) e a comissura posterior (CP) em cortes sagital (A) e axial (B) (MATIAS *et al.*, 2015)

Outros pontos de referência internos também podem ser utilizados para auxiliar na localização do alvo desejado. O núcleo subtalâmico (NST) está localizado anterior e lateralmente ao núcleo rubro (NR) de tal maneira que a margem anterior do NR pode indicar aproximadamente o centro do NST (ANDRADE-SOUZA *et al.*, 2005). O globo pálido interno (GPi) situa-se lateralmente à cápsula interna (CI) e superiormente ao trato óptico (Figura 2).

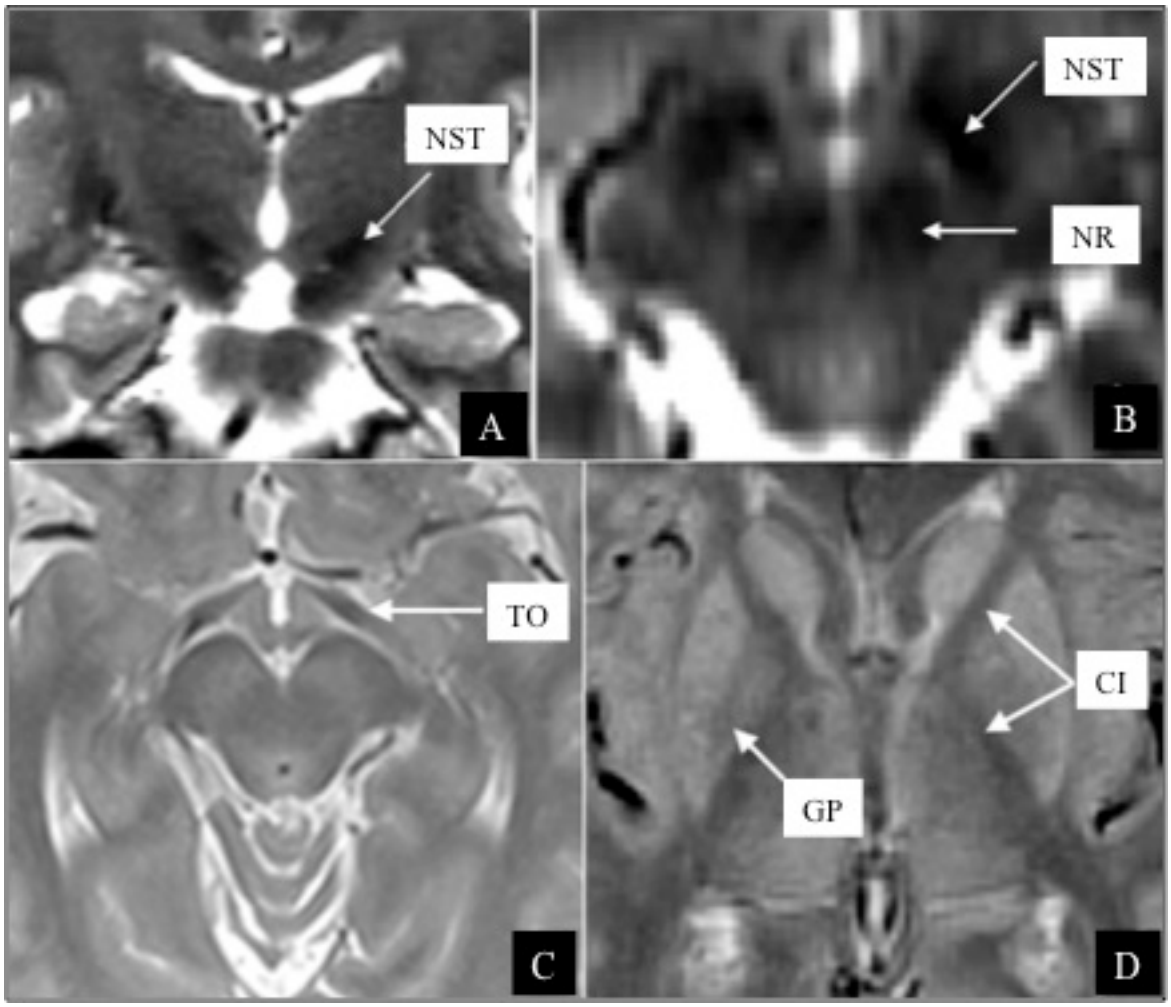

Figura 2 - Pontos de referência para localização direta dos núcleos subtalâmico (NST) e globo pálido (GP). (A) Núcleo subtalâmico, corte coronal. (B) Núcleo subtalâmico e núcleo rubro (NR), corte axial. (C) Trato óptico (TO), corte axial. (D) Globo pálido e cápsula interna (CI), corte axial (MATIAS *et al.*, 2015)

Enquanto a localização direta frequentemente é utilizada para os implantes no NST e no GPi, está técnica não pode ser utilizada para a localização do núcleo ventral intermedio (NVI) do tálamo. Os núcleos talâmicos não podem ser visualizados apropriadamente nas ressonâncias magnéticas de 1.5T ou de 3.0T e portanto a localização indireta é preferida para a localização do NVI. Pode existir variabilidade entre os indivíduos, mas de maneira geral a representação do membro superior contralateral no NVI está localizada aproximadamente 1/4 da distância entre CA e CP, anterior à CP, entre 10 e 13 mm lateralmente à parede do terceiro ventrículo e ao nível do plano intercomissural. O eletrodo pode ser implantado diretamente nestas coordenadas. Porém, alguns centros preferem inicialmente estudar a região talâmica com microrregistro. Uma estratégia comum é posicionar o primeiro eletrodo de microregistro na transição entre o núcleo ventro-caudal e o NVI para refinar a somatotopia medio-lateral do

tálamo e apenas depois implantar o eletrodo definitivo no NVI. A porção do GPi que se deseja estimular é a porção póstero-ventral do núcleo, entretanto o alvo para implantação é colocado ligeiramente mais anterior e mais lateral, para prevenir que a corrente atinja a cápsula interna. O GPi também apresenta grande variabilidade anatômica entre os indivíduos. A coordenada médio lateral pode variar signficantemente entre 18 e 22 mm, as coordenadas no eixo antero-posterior e cranio-caudal geralmente ficam respectivamente 1 a 4 mm anterior ao ponto médio comissural (PMC) e 3 a 6 mm inferior ao plano intercomissural. A área desejada para estimulação do NST é a porção dorso-lateral do núcleo. Para a localização indireta do NST, em geral o alvo é colocado 10 a 13 mm lateralmente à linha média, de 4 a 5 mm inferiormente ao plano intercomissural e de 3 a 4 mm posteriormente ao PMC.

Além de selecionar as coordenadas para a ponta do eletrodo de estimulação cerebral profunda, é extremamente importante planejar a trajetória para implantação. Por exemplo, quando o alvo desejado é o NST, a ponta do eletrodo normalmente é colocada na margem póstero-inferior do núcleo. A trajetória é então escolhida de tal maneira que os contatos do eletrodo possam cobrir a maior parte possível da porção dorso-lateral do NST, a área normalmente preferida para estimulação. Mudanças na trajetória como um ponto de entrada mais lateral ou anterior podem influenciar significativamente a localização dos contatos normalmente mais utilizados. Geralmente a trepanação é feita sobre a sutura coronal ou ligeiramente anterior a ela e as trajetórias tendem a serem orientadas de anterior para posterior e de lateral para medial. Ademais, é preferível escolher uma trajetória de tal maneira que a cânula penetre o parênquima cerebral no centro do giro. Dessa maneira, diminui-se o risco de lesão vasos sanguíneos localizados dentro dos sulcos cerebrais. Neste momento do planejamento, as imagens pós-injeção de gadolíneo são uteis para que a trajetória selecionada não passe através de vasos mais calibrosos. Entretanto, em alguns casos o corredor no parênquima cerebral é estreito e pode dificultar a seleção que satisfaça todas as preferências.

1.4.3 Microrregistro

Os equipamentos e as técnicas atuais de estereotaxia podem não identificar variações na localização dos alvos entre os indivíduos. Além disso, imprecisões devido à perda de líquido céfalo-raquidiano após a abertura dural e consequente mudança da posição original do cérebro podem ocorrer. O microrregistro é utilizado para confirmar e refinar a localização do alvo planejado através da técnica de localização direta e/ou indireta, e com isso aumentar a

acurácia e a precisão do implante de eletrodos de estimulação cerebral profunda. Um motor de precisão é acoplado ao sistema de estereotaxia e avança através do parênquima cerebral micro-eletrodos de alta impedância, para registro de unidades neuronais individuais. Dessa maneira, o mapeamento tridimensional do alvo pode ser inferido baseado nos comprimentos e distâncias entre estruturas subcorticais, que são identificadas através de padrões de atividade característicos. Pode utilizar-se uma trajetória única ou podem ser utilizadas múltiplas trajetórias para o micro-registro, entretanto à medida que o número de trajetórias aumenta, o risco de hemorragia intracerebral pode também aumentar (DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY, 2001; GORGULHO *et al.*, 2005). Porém trajetórias adicionais também podem oferecer melhor detalhamento fisiológico e permitir o implante com menor risco de mal-posicionamento do eletrodo e necessidade de revisão cirúrgica.

1.4.4 Macroestimulação

Assim que as coordenadas finais são determinadas o eletrodo de estimulação cerebral profunda é implantado. Durante a elaboração desta tese havia dois modelos de eletrodos quadripolares disponíveis comercialmente nos EUA. Estes eletrodos possuem contatos com 1,5 mm de altura e 1,27 mm de diâmetro. Um dos modelos (3387 Medtronic, Minneapolis, EUA) oferece um espaçamento entre contatos de 1,5 mm, enquanto o outro modelo (3389 Medtronic, Minneapolis, EUA) oferece um espaçamento de 0,5 mm. Após a inserção do eletrodo, é possível estimular o alvo através de um gerador de pulso externo e observar efeitos clínicos e efeitos adversos da estimulação (macroestimulação). Se os eletrodos estiverem bem posicionados espera-se observar alívio dos sintomas da doença de Parkinson com amplitudes que não provoquem efeitos adversos. Alguns sintomas respondem mais rapidamente à macroestimulação do que outros. Por exemplo, paciente com predomínio de tremor estão mais propícios a apresentar uma resposta clínica visível durante a cirurgia do que pacientes com predomínio de rigidez e bradicinesia. Em alguns casos a macroestimulação é utilizada para identificar os limiares de amplitude para a produção de efeitos adversos e com isso determinar se será possível a programação do eletrodo no período pós-operatório.

1.4.5 Implante do gerador de pulso

O gerador de pulso pode ser implantado no mesmo dia que os eletrodos ou em um procedimento separado. Normalmente o gerador é implantado na região infraclavicular entre o tecido subcutâneo e o músculo peitoral maior. Um cabo de extensão é passado da incisão parieto-occipital, através do tecido subcutâneo até à cavidade criada na região infraclavicular, conectando o gerador de pulso com os eletrodos. O excesso do cabo de extensão é enrolado e posicionado posteriormente ao gerador de pulso, o qual é então fixado ao tecido adjacente. Estão disponíveis geradores de pulso não-recarregáveis e recarregáveis. Os geradores não-recarregáveis normalmente precisam ser substituídos a cada 3 a 5 anos, dependendo dos parâmetros de estimulação, enquanto os recarregáveis podem durar até 9 anos. Entretanto, nem todos os pacientes estão dispostos a aceitar os períodos necessários para a recarga.

1.4.6 Complicações do procedimento cirúrgico

1.4.6.1 Hemorragia intracraniana

Hemorragia intracraniana secundária ao implante de eletrodos de estimulação cerebral profunda pode resultar em sintomas neurológicos leves e transitórios apenas, entretanto o risco de sequelas graves existe. Algumas medidas são adotadas rotineiramente como forma de prevenir a hemorragia intracraniana. Durante o planejamento pré-operatório, a trajetória do eletrodo é escolhida de tal maneira que evite vasos sanguineos mais calibrosos e visiveis nas imagens de RM ponderadas em T1 após a injeção de gadolíneo. O risco de sangramento aumenta com a pressão arterial elevada (GORGULHO *et al.*, 2005), por isso durante o mapeamento com micro-eletrodos e durante o implante do eletrodo definitivo a pressão arterial é monitorizada. O micro-registro em geral é considerado seguro, entretanto um número maior de penetrações pode aumentar o risco de hemorragia (DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY, 2001; BINDER *et al.*, 2003; BLOMSTEDT e HARIZ, 2006). A escolha do alvo também pode influenciar as taxas de hemorragia, sendo que o GPi apresenta um risco maior do que o NST (BINDER *et al.*, 2003).

1.4.6.2 Infecção e complicações relacionadas ao equipamento

Infecção pode ocorrer em qualquer parte do equipamento e pode se manifestar desde um eritema até a formação de abscesso e drenagem de secreção purulenta. As infecções cutâneas mais superficiais e deiscências podem ser tratadas através de desbridamento cirúrgico e antibióticos, entretanto nas infecções mais profundas envolvendo o equipamento, geralmente a remoção é necessária (FENOY e SIMPSON, 2014). A erosão cutânea é mais comum nos segmentos onde o equipamento fica pressionado entre o crânio e a pele, como por exemplo a região retroauricular, na qual o conector que une o eletrodo ao cabo de extensão geralmente fica posicionado.

Perda de eficácia da estimulação cerebral em pacientes que vinham apresentando benefício clínico pode significar falha do equipamento. A integridade do sistema é avaliada inicialmente atraves da checagem de impedância. Altas impedâncias indicam que houve quebra do sistema entre o gerador de pulso e os eletrodos cerebrais, entretanto não determina a localização do ponto de quebra. Radiografias simples podem auxiliar e mostrar a exata localização, entretanto em alguns casos a identicação do componente defeituoso somente é obtida durante a revisão cirúrgica.

1.5 Programação do estimulador cerebral profundo

Durante as primeiras semanas, frequentemente observa-se uma melhora clínica transitória, devido à inserção do eletrodo, chamado de efeito micro-lesional. Por isso, a estimulação geralmente é iniciada após esse período, entretanto algumas equipes preferem ligar o gerador de pulso já no primeiro dia após o procedimento cirúrgico. O objetivo da programação do estimulador cerebral é alcançar a maior melhora clínica com o mínimo possível de efeitos adversos. Variações anatômicas e do posicionamento do eletrodo podem resultar numa proximidade não prevista entre o eletrodo e estruturas vizinhas que se estimuladas podem gerar efeitos adversos, tornando a programação mais complexa em alguns pacientes. Os parâmetros que podem ser ajustados são a polaridade do eletrodo, a amplitude, largura de pulso e a frequência de estimulação.

1.5.1 Polaridade do Eletrodo

Os eletrodos de estimulação cerebral profunda disponíveis no período em que esta tese foi desenvolvida possuem quatro contatos cada. A polaridade se refere a quais contatos serão ativados no eletrodo e, em geral, um ou dois contatos são ativados em cada eletrodo. Na configuração monopolar, ao menos um contato é ativado como cátodo e a caixa que protege o gerador de pulso é selecionada como ânodo. Do ponto de vista elétrico, considera-se que este ânodo está a uma distância infinita e portanto a estimulação ocorre apenas no cátodo. Já na configuração bipolar, dois ou mais contatos do eletrodo são ativados, sendo ao menos um como cátodo e ao menos um como ânodo. A estimulação monopolar é preferida por ser capaz de ativar volume teciduais maiores com menor consumo de bateria. Entretanto, propagação de corrente para estruturas adjacentes pode causar efeitos adversos. A estimulação bipolar por produzir um campo elétrico mais estreito pode ser útil nestas situações. Existem inúmeras estratégias de programação (MONTGOMERY, 2010; ZAUBER *et al.*, 2011) e que podem ser úteis em casos mais complexos.

1.5.2 Amplitude

A amplitude é o principal parâmetro de estimulação e os modelos de geradores atuais permitem que o ajuste seja feito tanto pelo controle de voltagem quanto pelo controle constante da corrente. O aumento na amplitude resulta em maior propagação de campo elétrico e, por consequencia, atinge estruturas mais distantes do eletrodo. Em geral, a voltagem terapêutica em fica em torno de 1,0 e 3,6 V, porém os geradores atuais permitem aumentos até 10.5 V (VOLKMANN *et al.*, 2006).

1.5.3 Largura de Pulso

A duração de cada pulso elétrico é denominada largura de pulso (LP). O aumento da LP pode proporcionar uma maior eficácia por ativar um volume maior de tecido, entretanto isto pode resultar em efeitos adversos devido à estimulação de estruturas adjacentes. Atualmente os geradores de pulso permitem aumentos até 450 µs, mas LP de 60 e 90 µs são mais comumente usados (VOLKMANN *et al.*, 2006).

1.5.4 Frequência

Os efeitos relacionados com a frequência de estimulação cerebral nas doenças neurológicas não são completamente compreendidos. Em geral, frequências de estimulação acima de 100 Hz são utilizadas para a doença de Parkinson. Baixas frequências podem não ser eficazes ou até podem piorar alguns sintomas como o tremor. A frequência de estimulação, em geral, varia entre 130 e 185 Hz (ZAUBER *et al.*, 2011).

1.6 Objetivos do tratamento cirúrgico

Os objetivos do tratamento cirúrgico da doença de Parkinson são o manejo dos sintomas e a melhoria da qualidade de vida. Os candidatos a cirurgia são em geral pacientes com pelo menos cinco anos de doença, boa resposta à levodopa e déficts cognitivos limitados. A resposta dos sintomas é importante, pois prediz a probabilidade de resposta à estimulação cerebral profunda. Os sintomas que respondem bem à levodopa provavelmente terão boa resposta com a estimulação. Tremor é uma exceção visto que pacientes que não apresentam redução do tremor com levodopa podem apresentar boa resposta à estimulação cerebral. Em geral, sintomas apendiculares como tremor, rigidez e bradicinesia terão boa resposta, enquanto sintomas axiais como distúrbios de marcha e deglutição não terão. Além disso, as discinesias relacionadas ao pico de levodopa também podem ser manejadas com a estimulação cerebral profunda.

A estimulação cerebral profunda do NST é um tratamento bem estabelecido para sintomas motores refratários ao tratamento medicamentoso em pacientes com doença de Parkinson avançada. Os benefícios clínicos desta terapia foram descritos em vários estudos

(DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY, 2001; KLEINER-FISMAN *et al.*, 2003; KRACK *et al.*, 2003; DEUSCHL *et al.*, 2006; FOLLETT *et al.*, 2010; ZIBETTI *et al.*, 2011; WEAVER *et al.*, 2012; ODEKERKEN *et al.*, 2013; SCHUEPBACH *et al.*, 2013) e podem estar associados com o posicionamento do eletrodo (GODINHO *et al.*, 2006). Características como reversibilidade e ajustabilidade tornam essa terapia uma opção atrativa, pois a estimulação pode ser desativada e o eletrodo reposicionado se o efeito clínico for ruim ou se efeitos adversos forem intoleráveis.

Os efeitos clínicos da estimulação cerebral profunda podem ser limitados pela presença de efeitos adversos produzidos pela propagação de corrente elétrica para estruturas adjacentes. Efeitos adversos produzidos com baixos limiares podem impedir o programador de aumentar a amplitude da estimulação a níveis que sejam clinicamente eficazes. Existem poucos dados na literatura analisando como a localização de contatos específico do eletrodo estão associados a efeitos adversos secundários à estimulação e quais estruturas estão associadas com os diferentes tipos de efeitos adversos (SHIELDS *et al.*, 2007; GORGULHO *et al.*, 2009; FYTAGORIDIS *et al.*, 2013). A identificação desses fatores é importante para melhor informar futuras estratégias de implante de electrodos de estimulação cerebral.

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O objetivo geral desta tese foi investigar fatores que poderiam estar relacionados com a produção de efeitos adversos pela estimulação cerebral profunda do NST em pacientes com doença de Parkinson avançada.

Os objetivos específicos foram:

- Descrever os ângulos e coordenadas relativas ao PMC de estruturas anatômicas adjacentes ao NST;
- Descrever as coordenadas dos contatos relativas ao PMC, bem como a angulação de eletrodos cerebrais profundos implantados no NST;
- Descrever as distâncias entre os contatos destes eletrodos e estruturas anatômicas específicas;
- Descrever o limiar de amplitude para a produção de efeitos adversos durante a estimulação monopolar do NST;
- Correlacionar a produção de efeitos adversos relacionados ou não à capsula interna com estruturas anatômicas adjacentes ao NST, coordenadas dos eletrodos, distância para estruturas anatômicas específicas e parâmetros de estimulação.

3. MÉTODOS

3 MÉTODOS

Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Cleveland Clinic e foi isentado da obtenção individual de consentimento informado dos pacientes devido à natureza do estudo, consistindo de uma análise retrospectiva de prontuários médicos e imagens.

3.1 Casuística e procedimento cirúrgico

Este estudo incluiu pacientes com doença de Parkinson avançada que foram submetidos à implantação de sistemas de estimulação cerebral profunda na Cleveland Clinic, em Cleveland, Estados Unidos, de primeiro de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2012. Os critérios de seleção para o procedimento bem como a técnica cirúrgica empregada foram descritos previamente (GROSS *et al.*, 2006; MACHADO *et al.*, 2006; MACHADO, A. *et al.*, 2012). Em todos os casos, o arco de estereotaxia tipo G de Leksell (Elekta, Estocolmo, Suécia) foi usado para o implante dos eletrodos. Uma combinação das técnicas para seleção direta e indireta do alvo foi utilizada no planejamento cirúrgico. O implante do eletrodo foi então refinado através de micro-registro e macro-estimulação. Todos os procedimentos foram realizados com anestesia local e sedação intravenosa intermitente, com exceção de um paciente, no qual a manutenção de via aérea pérvia na posição cirúrgica não era possível. Para este paciente, os eletrodos foram implantados sob anestesia geral sem realização de microrregistro. Todos os pacientes tiveram implantados o eletrodo modelo 3389 (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) que possui quatro contatos numerados de 0 a 3, sendo 0 o contato mais distal e 3 o contato mais proximal.

3.2 Efeitos adversos

Na prática clínica da Cleveland Clinic e de muitos outros centros, cada contato é testado individualmente como cátodo, com o gerador de pulso ajustado como ânodo. Este procedimento recebe o nome de revisão monopolar e geralmente é realizado três a quatro semanas após o implante do eletrodo de estimulação cerebral profunda para evitar

sobreposição de efeito com o edema induzido pelo procedimento, o chamado efeito micro-lesional. Nesta sessão, as amplitudes são aumentadas gradualmente até 5,0 V e efeitos adversos relacionados com a estimulação e outros efeitos colaterais são registrados.

Efeitos adversos relacionados com a estimulação com os respectivos limiares de voltagem, bem como a frequência e LP usados na estimulação foram obtidos dos prontuários médicos. Os efeitos adversos foram divididos em duas categorias: capsulares e não-capsulares. Efeitos adversos capsulares (EA-C) incluíam sinais e sintomas considerados serem causados por propagação de corrente para a cápsula interna como postura distônica dos membros, contração muscular da face, desvio conjugado do olhar e disartria. Efeitos adversos não-capsulares (EA-NC) incluíam parestesias, desvio ocular unilateral, sensação de calor, sudorese e tontura. Nem todos os contatos testados produziram efeitos adversos, portanto os contatos puderam ser agrupados de acordo com a ocorrência ou não-ocorrência de EA-C, bem como a ocorrência ou não-ocorrência de EA-NC.

3.3 Estruturas anatômicas e coordenadas dos eletrodos

Um programa de planejamento cirúrgico de estereotaxia (iPlan 3.0, BrainLab AG, Alemanha) foi usado para medir as dimensões de estruturas anatômicas, bem como a localização destas estruturas e do eletrodo em relação ao PMC. Imagens pré-operatórias de RM ponderadas em T1 e T2, e imagens pós-operatórias de TC foram inseridas no programa e fundidas. A CA e a CP foram identificadas nas imagens de RM ponderadas em T1. Todas as imagens foram normalizadas para CA e CP e o PMC foi definido como o ponto de referência (X=0; Y=0; Z=0). As coordenadas X, Y e Z se referiam às distâncias médio-lateral, ântero-posterior e dorso-ventral, respectivamente. Por convenção, estruturas localizadas à direita do PMC têm um valor de X positivo, enquanto aquelas localizadas à esquerda têm um valor de X negativo. Entretanto, somente valores absolutos de X foram usados, com o intuito de analisar todos os hemisférios cerebrais como um grupo. Valores de Y e Z seguiram as convenções de valores positivos para coordenadas anteriores e superiores ao PMC, e de valores negativos para coordenadas posteriores e inferiores ao PMC.

As dimensões e coordenadas das estruturas anatômicas foram medidas em cortes coronais das imagens ponderadas em T2. Cinco estruturas anatômicas foram correlacionadas com os limiares para efeitos adversos capsulares e não-capsulares. Estas estruturas foram escolhidas para inferir quanto a variabilidade das dimensões do terceiro ventrículo, a posição do NR, e o ângulo

da cápsula interna em relação à localização do eletrodo poderiam predizer efeitos adversos relacionados à estimulação. O comprimento do terceiro ventrículo foi representado pela distância entre a CA e a CP (distância CA–CP). A altura do terceiro ventrículo foi representada pela distância entre a AC e o assoalho do terceiro ventrículo, definido como "altura–CA". O ângulo entre o eixo da perna posterior da cápsula interna (CI) e a linha média, foi definido como "ângulo–CI". As bordas lateral e inferior do NR foram medidas em um plano 7 mm posterior ao PMC. A coordenada X da borda lateral do NR representava sua posição médio-lateral e a coordenada Z da borda inferior do NR representava sua posição dorso-ventral.

As coordenadas do eletrodo foram obtidas após a identificação do centroide do artefato metálico do contato mais inferior (contato 0 do modelo 3389) nas imagens de TC pós-operatória fundidas com as imagens de RM pré-operatória. A trajetória foi determinada através da criação de um alvo virtual neste contato e da criação de um ponto de entrada na porção do eletrodo imediatamente abaixo da trepanação, fornecendo as coordenadas cartesianas do contato 0, além dos ângulos coronal (Figura 3A) e o sagital (Figura 3B) do eletrodo. O ângulo entre o eletrodo e a cápsula interna (ângulo eletrodo–CI) foi calculado através da diferença entre o ângulo coronal do eletrodo e o ângulo–CI. Devido ao artefato metálico nas imagens e ao pequeno espaço entre os contatos (0,5 mm), os contatos 1, 2 e 3 não puderam ser devidamente visualizados e portanto suas coordenadas foram inferidas baseando-se nas coordenadas cartesianas do centroide do contato 0, na conhecida distância entre o centro dos contatos do eletrodo modelo 3389, e nos ângulos coronal (α) e sagital (β) do eletrodo.

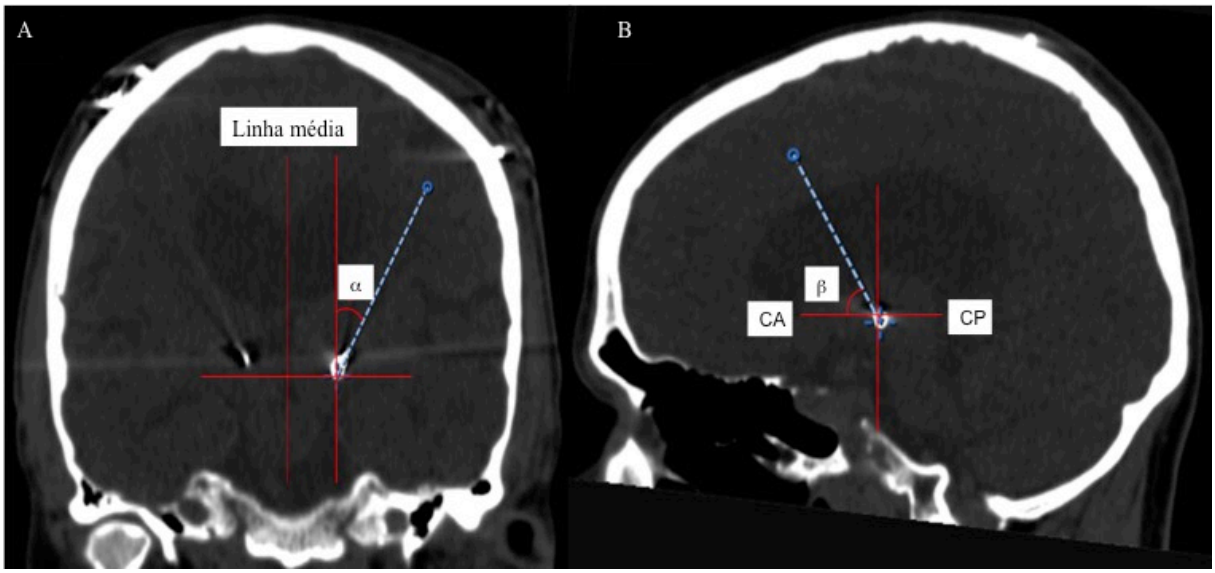

Figura 3 - TC pós-operatória mostrando os ângulos do eletrodo. A linha tracejada em azul representa a trajetória virtual do eletrodo. (A) Ângulo coronal (α). (B) Ângulo sagital (β). CA: comissura anterior. CP: Comissura posterior (MATIAS *et al.*, 2015)

O eletrodo está situado em um espaço tridimensional. Entretanto, as imagens mostradas em programas de planejamento representam cortes axiais, coronais e sagitais (Figura 4). Um corte coronal ortogonal à linha CA–CP mostra as dimensões reais do eletrodo (por exemplo a distância entre o centro dos contatos) somente quando o eletrodo está perpendicular à linha CA–CP (ângulo sagital=90°). Da mesma maneira, um corte sagital mostra as dimensões reais somente quando o eletrodo está paralelo à linha média (ângulo coronal=0°). Como esperado, nenhum dos eletrodos neste estudo possuiam ângulos com essas medidas. Portanto, para a obtenção das coordenadas dos contatos baseadas no espaçamento entre os contatos, os seguintes cálculos foram feitos:

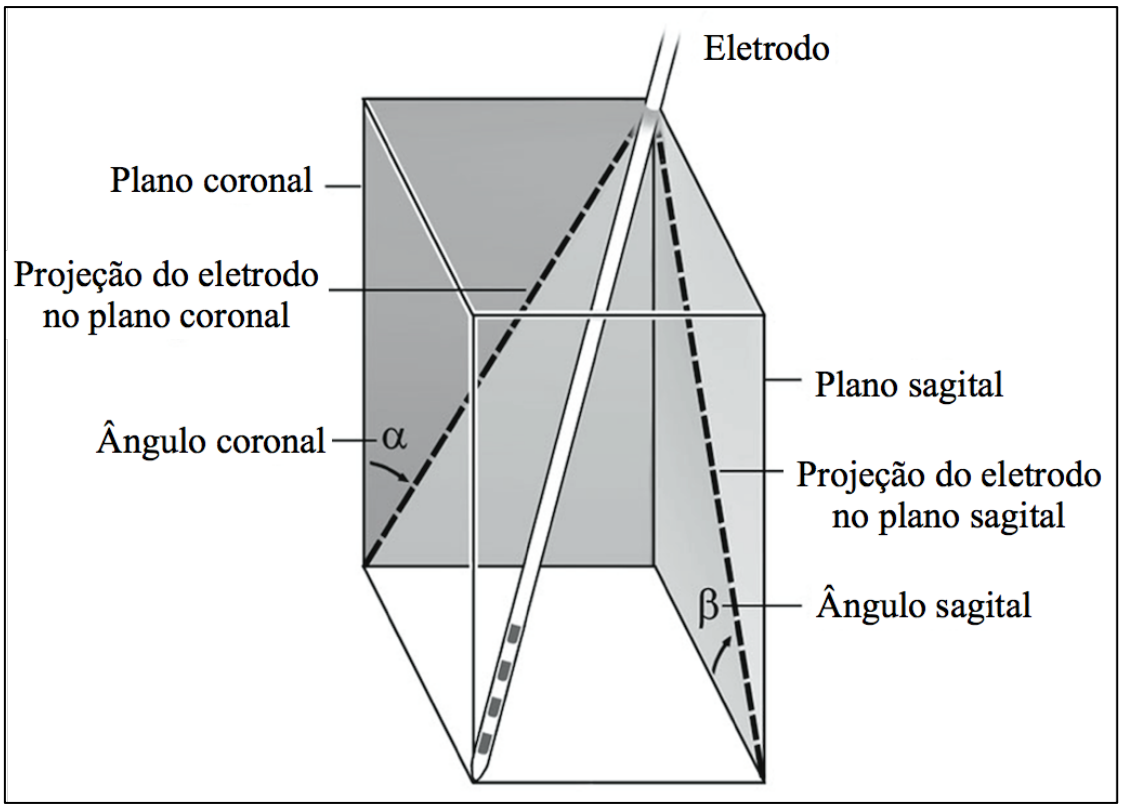

Figura 4 - Representação do eletrodo no espaço tridimensional juntamente com suas projeções nos planos coronal e sagital (MATIAS *et al.*, 2015)

Passo 1: Triângulos retângulos foram obtidos de cortes coronais (Figura 3) e de cortes sagitais (Figura 4) usando as projeções do eletrodo como hipotenusa (hip_{cor}: hipotenusa no corte coronal; hip_{sag}: hipotenusa no corte sagital).

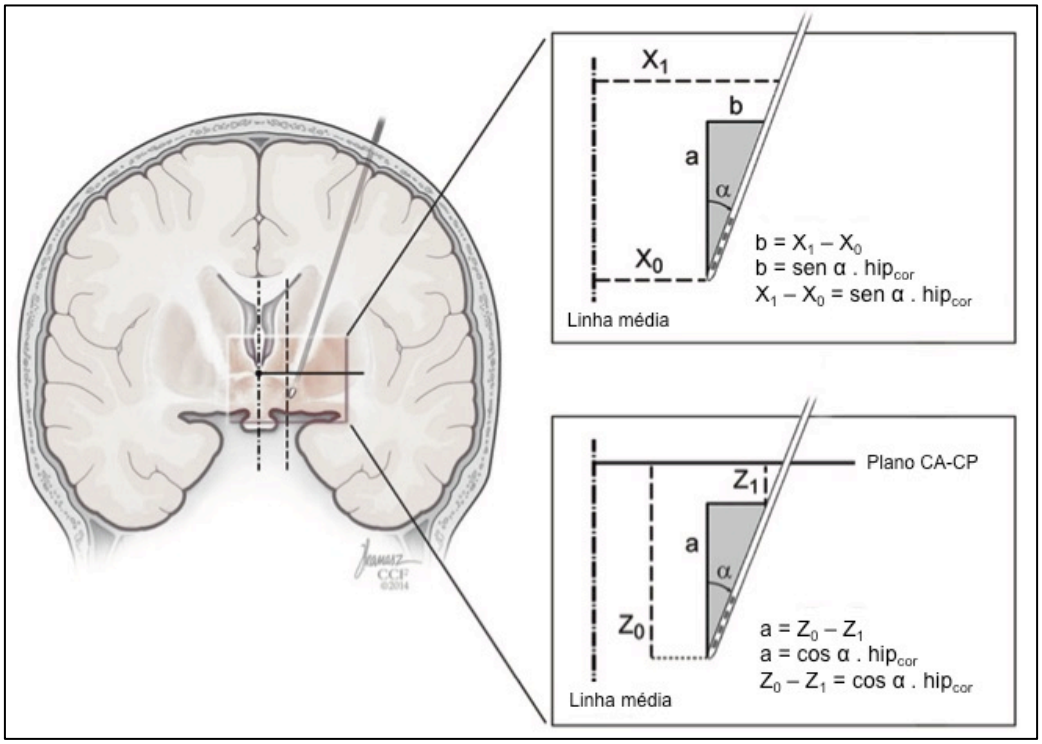

Figura 5 - Triângulos retângulos obtidos de cortes coronais. α: ângulo coronal; hip_{cor}: hipotenusa no corte coronal; sen: seno; cos: cosseno; X: coordenada X; Z: coordenada Z (MATIAS *et al.*, 2015)

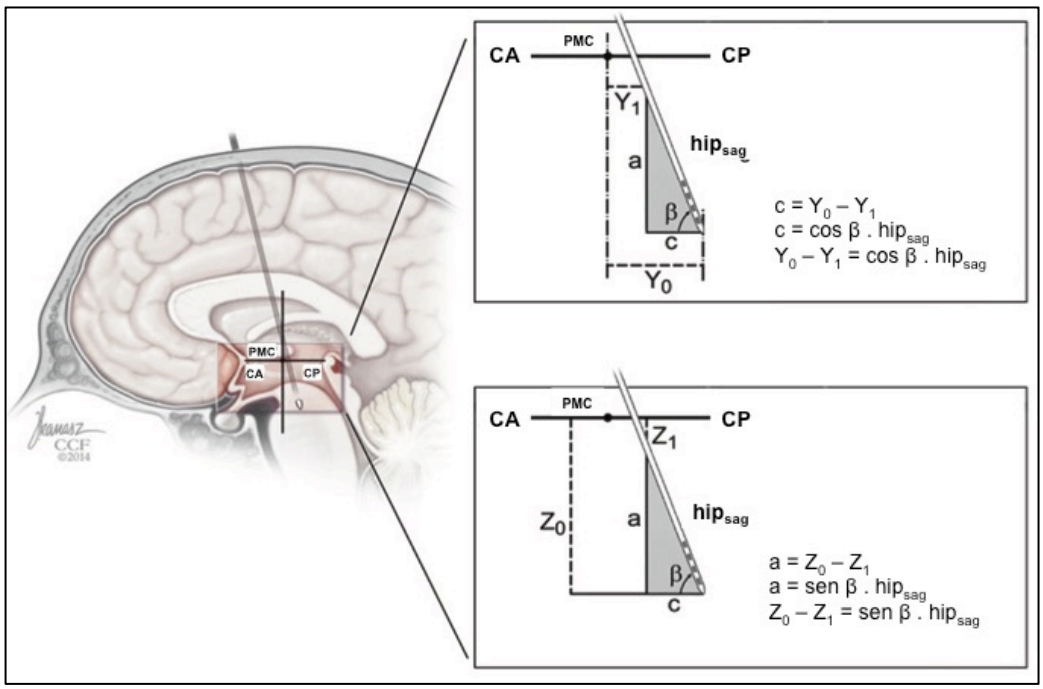

Figura 6 - Triângulos retângulos obtidos de cortes sagitais. CA: comissura anterior; CP: comissura posterior; PMC: ponto médio comissural; β: ângulo sagital; hip_{sag}: hipotenusa no corte sagital; sen: seno; cos: cosseno; X: coordenada X; Y: coordenada Y (MATIAS *et al.*, 2015)

Passo 2: Baseadas no Teorema de Pitágoras, as seguintes equações foram obtidas de ambos os triângulos:

$$X_1 - X_0 = \text{sen}\alpha.\,\text{hip}_{\text{cor}} \quad \text{(a)}$$

$$Y_0 - Y_1 = \cos\beta.\,\text{hip}_{\text{sag}} \quad \text{(b)}$$

$$Z_0 - Z_1 = \cos\alpha.\,\text{hip}_{\text{cor}} = \text{sen}\beta.\,\text{hip}_{\text{sag}} \quad \text{(c)}$$

Passo 3: A distância Euclidiana (DE) para três dimensões é::

$$DE = \sqrt{(X_1 - X_0)^2 + (Y_1 - Y_0)^2 + (Z_1 - Z_0)^2} \quad \text{(d)}$$

Passo 4: A substituição das equações (a), (b) e (c) na equação (d) foi então usada para obtenção do seguinte:

$$DE = \sqrt{(\text{sen}\alpha.\,\text{hip}_{\text{cor}})^2 + (\cos\beta.\,\text{hip}_{\text{sag}})^2 + (\cos\alpha.\,\text{hip}_{\text{cor}})^2} \quad \text{(e)}$$

Passo 5: De acordo com a equação (c):

$$\text{hip}_{\text{cor}} = \frac{\text{sen}\beta.\text{hip}_{\text{sag}}}{\cos\alpha} \quad \text{(f)}$$

Passo 6: A substituição da equação (f) na equação (e) resultou na equação final:

$$\text{hip}_{\text{sag}} = \frac{DE}{\sqrt{1+\text{sen}^2\beta\,\tan^2\alpha}} \quad \text{(g)}$$

Passo 7: A DE entre os centros de cada contato é 2 mm (modelo 3389). Portanto, hip_{sag} e hip_{cor} foram calculados através das equações (f) e (g), baseados na DE conhecida, no ângulo coronal (α), e no ângulo sagital (β).

Passo 8: Finalmente, as coordenadas dos contatos 1, 2 e 3 foram calculados através das equações (a), (b) e (c), baseados nas coordenadas Cartesianas do contato 0 (X_0, Y_0, Z_0), hip_{sag}, hip_{cor}, α e β.

3.4 Distância para estruturas anatômicas adjacentes

A menor distância entre cada contato e a CI foi medida diretamente em imagens de RM ponderadas em T2 (distância contato–CI). As coordenadas cartesianas das bordas lateral e inferior do NR também foram obtidas através do programa de planejamento cirúrgico estereotáxico. Portanto, as distâncias entre cada contato e o NR (bordas lateral e inferior) foram calculadas através da DE entre eles, resultando nas variáveis "distância contato–borda lateral do NR" e "distância contato–borda inferior do NR".

3.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa SAS versão 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, Estados Unidos). As variáveis com valor-*p* menor que 0,05 foram consideradas estatisticamente significativas. Efeitos adversos capsulares e não-capsulares foram reportados como medidas contínuas (limiar de voltagem) ou binárias (ocorrência/não-ocorrência). Foram realizadas análises univariadas e multivariadas para os dois tipos de medidas. Os dados contínuos foram analisados usando-se métodos de modelos mistos com medidas repetidas e os dados binários foram analisados usando-se regressão logística com medidas repetidas. A matriz das variáveis independentes propostas foi testada para co-linearidade usando-se fatores de inflação da variância (FIV) e índices de condição. Variáveis com FIVs e/ou índices de condição > 10 foram excluídos da análise multivariada. Métodos de medidas repetidas com eliminação regressiva foram usados para a análise multivariada para gerar os modelos reduzidos finais (modelos contendo somente aqueles termos com valor-$p < 0,05$) para as medidas contínuas e binárias. Os valores-*p* reportados para a análise univariada não foram corrigidos para comparações múltiplas.

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Resultados gerais

Quarenta e seis pacientes foram incluídos neste estudo. Treze indivíduos haviam sido implantados com eletrodo unilateral e 33 indivíduos haviam sido implantados com eletrodos bilaterais. Sete pacientes foram submetidos à implantação do sistema de estimulação cerebral profunda bilateral em um único procedimento cirúrgico e 26 pacientes foram submetidos a implante do sistema bilateral em dois estágios. Portanto, um total de 79 eletrodos quadripolares (316 contatos) foram analisados.

A frequência de estimulação usada durante a revisão monopolar variou de 130 a 190 Hz e a frequência mais comumente usada foi 130 Hz (78,2%). Frequências de estimulação menos comums foram 135 Hz (6,4%), 180 Hz (6,4%), 185 Hz (6,4%) e 190 Hz (2,6%). A LP variou de 60 a 210 µs e 60 µs foi a LP mais comum (57,7%) seguida por 90 µs (39,7%) e 210 µs (2,6%). A combinação de parâmetros (frequência / LP) mais comum foi 130 Hz / 60 µs (50%) e 130 Hz / 90 µs (25,6%). Outras combinações de parâmetros foram 130 Hz / 210 µs (2,6%), 135 Hz / 60 µs (6,4%), 180 Hz / 90 µs (6,4%), 185 Hz / 60 µs (1,3%), 185 Hz / 90 µs (5,1%) e 190 Hz / 90 µs (2,6%). Não foram encontrados os dados da revisão monopolar de um eletrodo (4 contatos). A média das coordenadas das estruturas anatômicas e a média dos ângulos dos eletrodos estão exibidos na Tabela 1. A média das coordenadas de cada contato e a média das distâncias para estruturas anatômicas estão exibidas na Tabela 2.

Tabela 1. Estruturas anatômicas e ângulos do eletrodo

Estruturas anatômicas	**Média**	**DP**
Distância CA–CP, mm	26,97	1,46
Altura–CA, mm	10,3	1,0
Ângulo–CI, graus	33,3	5,9
Borda lateral do NR, mm	8,5	1,0
Borda inferior do NR, mm	-8,0	1,3
Ângulos do eletrodo	**Média**	**DP**
Ângulo sagital, graus	56,4	7,2
Ângulo coronal, graus	21,9	5,1
Ângulo eletrodo–CI, graus	11,2	5,9

CA: comissura anterior; CP: comissura posterior

CI: cápsula interna; NR: núcleo rubro; DP: desvio-padrão

Tabela 2. Coordenadas dos contatos e distância para estruturas anatômicas adjacentes

	Total		Contato 0		Contato 1		Contato 2		Contato 3	
	Média	(DP)	Média	(DP)	Média	(DP)	Média	(DP)	Média	(DP)
Coordenadas*, mm										
X	11,9	(1,6)	11,0	(1,3)	11,6	(1,4)	12,2	(1,4)	12,8	(1,5)
Y	-2,8	(2,0)	-4,4	(1,7)	-3,3	(1,7)	-2,3	(1,7)	-1,2	(1,7)
Z	-4,1	(2,3)	-6,4	(1,5)	-4,9	(1,5)	-3,3	(1,6)	-1,7	(1,6)
Distâncias, mm										
Contato−CI	2,5	(1,2)	1,9	(1,0)	2,5	(1,0)	2,8	(1,1)	3,2	(1,3)
Contato−borda lateral do NR	6,1	(1,9)	5,3	(2,6)	5,7	(2,4)	6,7	(2,3)	8,1	(2,1)
Contato−borda inferior do NR	9,8	(2,4)	7,8	(2,2)	9,1	(2,0)	10,6	(1,9)	12,3	(1,9)

*relativas ao ponto médio-comissural; CI: cápsula interna; NR: núcleo rubro; DP: desvio-padrão

A avaliação da matriz dos dados indicou que algumas variáveis eram suficientemente independentes para permitir sua inclusão no estudo multivariado. Somente as variáveis distância CA–CP, altura–CA, ângulo sagital, ângulo eletrodo–CI, coordenadas do eletrodo, distâncias para estruturas adjacentes, número do contato, frequência e LP foram incluídas na análise de dados binários (ocorrência x não-ocorrência de efeitos adversos). Para a análise de dados contínuos, distância CA–CP, altura–CA, borda lateral do NR, borda inferior do NR, ângulo sagital, ângulo eletrodo–CI, coordenadas do eletrodo, distância contato–CI, número do contato, frequência e LP foram incluídos.

4.2 Efeitos adversos capsulares

A estimulação monopolar produziu EA-C em 208 dos 316 contatos (65,8%), os quais foram definidos como grupo EA-C(+), porém nenhum EA-C ocorreu durante a revisão monopolar em 108 contatos (34,2%), os quais foram definidos como grupo EA-C(−). A análise univariada indicou um correlação significante entre o número do contato e a ocorrência de EA-C (p = 0,009) (Tabela 3) com a chance de ocorrência diminuindo 16% para cada unidade de aumento no número do contato (contatos mais dorsais). A análise univariada também mostrou que nenhuma das distâncias entre estruturas anatômicas e o PMC foram estatisticamente diferentes entre os grupos EA-C(+) e EA-C(−) (Tabela 4). Em relação às coordenadas do eletrodo, somente Z foi estatisticamente diferente entre os grupos EA-C(+) e EA-C(−) (p = 0,03). Efeitos adversos capsulares ocorreram nos contatos que estavam mais profundos (Média = -4,3 mm; desvio-padrão [DP] = 2,3) comparados aos demais (Média = -3,7 mm; DP = 2,3). O grupo EA-C(+) mostrou distâncias menores entre o eletrodo e a cápsula interna (Média = 2,4 mm; DP = 1.1) do que o grupo EA-C(−) (Média = 2,8 mm; DP = 1,2), sem significado estastítico (p = 0,14). As distâncias entre os contatos e NR também foram semelhantes entre os grupos (Tabela 4). A frequência de estimulação média para o grupo EA-C(+) foi 137,1 Hz (DP = 17,8), enquanto para o grupo EA-C(−) foi 141,6 Hz (DP = 22,0) (p = 0,35). Ambos os grupos também tiveram LP médias semelhantes (EA-C(+) = 76,3 µs, DP = 27,3; EA-C(−) = 74,7 µs, DP = 24,0; p = 0,70).

Tabela 3. Proporção de contatos que produziram efeitos adversos durante a revisão monopolar

	Total		Contato 0		Contato 1		Contato 2		Contato 3	
Capsular	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
EA–C(+)	208	(65,8%)	52	(65,8%)	59	(74,7%)	53	(67,1%)	44	(55,7%)
EA–C(−)	108	(34,2%)	27	(34,2%)	20	(25,3%)	26	(32,9%)	35	(44,3%)
										$p = 0{,}009$
	Total		Contato 0		Contato 1		Contato 2		Contato 3	
Não-capsular	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
EA–NC(+)	223	(70,6%)	62	(78,5%)	56	(70,9%)	57	(72,2%)	48	(60,8%)
EA–NC(−)	93	(29,4%)	17	(21,5%)	23	(29,1%)	22	(27,8%)	31	(39,2%)
										$p = 0{,}005$

EA–C: efeitos adversos capsulares; EA–NC: efeitos adversos não-capsulares; (+): ocorrência; (–): não-ocorrência

Tabela 4. Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas dos eletrodos, distância para estruturas adjacentes e ocorrência versus não-ocorrência de efeitos adversos capsulares

	EA–C(+)		EA–C(−)		
	Média	**(DP)**	**Média**	**(DP)**	**Valor-*p***
Estruturas anatômicas					
Distância CA–CP, mm	26,82	(1,5)	27,27	(1,32)	0,16
Altura–CA, mm	10,4	(1,0)	10,1	(1,0)	0,36
Ângulo–CI, graus	33,0	(5,9)	33,9	(5,9)	0,87
Borda lateral do NR, mm	8,5	(0,9)	8,6	(1,1)	0,10
Borda inferior do NR, mm	-8,0	(1,2)	-8,2	(1,5)	0,86
Ângulos do eletrodo					
Ângulo sagital, graus	56,3	(6,9)	56,5	(7,7)	0,50
Ângulo coronal, graus	22,0	(5,2)	21,9	(5,0)	0,27
Ângulo eletrodo–CI, graus	10,8	(5,6)	11,9	(6,4)	0,19
Coordenadas dos contatos*					
X, mm	11,8	(1,6)	12,1	(1,5)	0,33
Y, mm	-2,8	(2,0)	-2,7	(2,1)	0,17
Z, mm	-4,3	(2,3)	-3,7	(2,3)	0,03
Distâncias					
Contato–CI, mm	2,4	(1,1)	2,8	(1,2)	0,14
Contato–borda lateral do NR, mm	6,4	(2,5)	6,6	(2,8)	0,14
Contato–borda inferior do NR, mm	9,8	(2,5)	10,3	(2,8)	0,053

EA–C: efeitos adversos capsulares; (+): ocorrência; (–): não-ocorrência; CA: comissura anterior; CP: comissura posterior; CI: cápsula interna; NR: núcleo rubro; *relativas ao ponto médio-comissural

O limiar de voltagem médio para todos os contatos que produziram efeitos adversos capsulares foi 3,1 V (DP = 1,0). Não houve diferença no limiar de voltagem de acordo com o número do contato (p = 0,69). O limiares médios para os contatos 0, 1, 2 e 3 foram 3,0 V (DP = 1,1); 3,2 V (DP = 1,0); 3,1 V (DP = 0,9); 3,0 V (DP = 1,0), respectivamente. A análise univariada revelou uma correlação estatisticamente significativa entre o limiar de voltagem para efeitos adversos capsulares e o ângulo−CI (p = 0,035), com cada aumento de +1° no ângulo−CI resultando em uma redução de -0,03 V no limiar de voltagem. Outros estruturas

anatômicas, bem como coordenadas do eletrodo e distância para estruturas adjacentes não estavam correlacionadas com os limiares de voltagem para efeitos adversos capsulares (Tabela 5). Também não houve uma correlação significante entre frequência (p = 0,59), LP (p = 0,052) e número do contato (p = 0,69) com os limiares de voltagem para efeitos adversos capsulares.

Tabela 5. Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas do eletrodo, distância para estruturas adjacentes e limiar para efeitos adversos capsulares

	Valor-*p*
Estruturas anatômicas	
Distância CA–CP, mm	0,96
Altura–CA, mm	0,054
Ângulo–CI, graus	0,035
Borda lateral do NR, mm	0,09
Borda inferior do NR, mm	0,26
Ângulos do eletrodo	
Ângulo sagital, graus	0,36
Ângulo coronal, graus	0,24
Ângulo eletrodo–CI, graus	0,52
Coordenadas dos contatos*	
X, mm	0,17
Y, mm	0,37
Z, mm	0,52
Distâncias	
Contato–CI, mm	0,30
Contato–borda lateral do NR, mm	0,18
Contato–borda inferior do NR, mm	0,61

CA: comissura anterior; CP: commissura posterior; CI: cápsula interna; NR: núcleo rubro; *relativas ao ponto médio-comissural

4.3 Efeitos adversos não-capsulares

EA-NCs ocorreram em 223 dos 316 contatos (70,6%), os quais foram definidos como grupo EA-NC(+), porém nenhum EA-NC ocorreu durante a revisão monopolar em 93 contatos (29,4%), os quais foram definidos como grupo EA-NC(−). Houve uma correlação univariada entre o número do contato e a ocorrência de EA-NC (p = 0,005) (Tabela 3), com cada aumento de unidade no número do contato (contatos mais dorsais) resultando numa redução de 29% na chance de ocorrência de EA-NC. A análise univariada revelou que as coordenadas das estruturas anatômicas não foram estatisticamente diferentes entre ambos os grupos (Tabela 6). Com relação às coordenadas do eletrodo, X (p = 0,03) e Y (p = 0,004) foram estatisticamente diferentes entre os grupos EA-NC(+) e EA-NC(−) (Tabela 6). Os contatos que produziram efeitos adversos não-capsulares estavam localizados mais medialmente (Média X = 11,7 mm, DP = 1,6) e mais posteriores (Média Y = -2,9 mm, DP = 2,1) que aqueles que não produziram estes efeitos (Média X = 12,3; DP = 1,5; Média Y = -2,6 mm; DP = 1,8). A distância contato–CI foi semelhante para ambos os grupos (EA-NC(+): Média = 2,5 mm, DP = 1,1; EA-NC(−): Média = 2,6 mm, DP = 1,3; p = 0,47). Entretanto, os contatos mais próximos ao NR estavam associados com EA-NC (Tabela 6). A distância contato–borda lateral do NR foi em média 6,1 mm (DP = 2,3) para o grupo EA-NC(+) e 7,2 mm (DP = 3,1) para o grupo EA-NC(−) (p = 0,0007). Da mesma maneira, a distância entre os eletrodos e a borda inferior do NR também estava associada com a ocorrência de efeitos adversos, com uma média de 9,7 mm (DP = 2,5) para o grupo EA-NC(+) e 10,6 mm (DP = 2,7) para o grupo EA-NC(−) (p = 0,003).

Tabela 6. Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas dos eletrodos, distância para estruturas adjacentes e ocorrência versus não-ocorrência de efeitos adversos não-capsulares

	EA–NC(+)		**EA–NC(−)**		
	Média	**(DP)**	**Média**	**(DP)**	**Valor-*p***
Estruturas anatômicas					
Distância CA–CP, mm	27,09	(1,56)	26,70	(1,15)	0,25
Altura–CA, mm	10,4	(1,0)	10,1	(1,0)	0,65
Ângulo–CI, graus	33,1	(5,4)	33,7	(7,1)	0,74
Borda lateral do NR, mm	8,6	(1,1)	8,4	(0,6)	0,63
Borda inferior do NR, mm	-8,1	(1,3)	-7,9	(1,2)	0,75
Ângulos do eletrodo					
Ângulo sagital, graus	56,4	(7,3)	56,4	(6,9)	0,86
Ângulo coronal, graus	21,9	(5,1)	22,1	(5,2)	0,94
Ângulo eletrodo–CI, graus	11,1	(5,7)	11,4	(6,5)	0,76
Coordenadas dos contatos*					
X, mm	11,7	(1,6)	12,3	(1,5)	0,03
Y, mm	-2,9	(2,1)	-2,6	(1,8)	0,004
Z, mm	-4,2	(2,3)	-3,9	(2,4)	0,22
Distâncias					
Contato–CI, mm	2,5	(1,1)	2,6	(1,3)	0,47
Contato–borda lateral do NR, mm	6,1	(2,3)	7,2	(3,1)	0,0007
Contato–borda inferior do NR, mm	9,7	(2,5)	10,6	(2,7)	0,003

EA–NC: efeitos adversos não-capsulares; (+): ocorrência; (–): não-ocorrência; CA: comissura anterior; CP: commissura posterior; CI: cápsula interna; NR: núcleo rubro; *relativas ao ponto médio-comissural

A frequência de estimulação média para o grupo EA-NC(+) foi 137,2 Hz (DP = 18,3), enquanto para o grupo EA-NC(−) foi 142,1 Hz (DP = 21,5) (p = 0.10). Ambos os grupos tiveram médias de LP similares (EA-NC(+) = 77,0 µs, DP = 23,4; EA-NC(−) = 72,8 µs, DP = 32,3; p = 0,53). Avaliações adicionais com a análise multivariada indicaram que a frequência de estimulação e a coordenada Y para o eletrodo de estimulação cerebral profunda foram significantemente diferentes entre os groupos EA-NC(+) e EA-NC(−). De acordo com esta análise multivariada, a chance de não-ocorrência de EA-NC aumentou 2,9 vezes para cada

+50 Hz de aumento da frequência de estimulação (p = 0,04) e 1,3 vezes para cada +1 mm de aumento na coordenada Y (p = 0,002).

O limiar de voltagem médio foi 2,1 V (DP=1,0) para todos os contatos que produziram EA-NC. A análise univariada revelou que o número do contato estava significantemente associado com o limiar de voltagem para EA-NC. Os contatos 0, 1, 2 e 3 apresentavam efeitos adversos com voltagens cada vez maiores, com os limiares de 1,9 V (DP = 1,2); 2,1 V (DP = 1,0); 2,2 V (DP = 1,1) e 2,5 V (DP = 1,1), respectivamente (p < 0,0001). Além disso, a comparação pareada univariada para a média do valor dos contatos, usando a correção de Tukey-Kramer para múltiplas comparações indicou diferenças dos limiares significantes entre os contatos 0 e 2 (p = 0,012) e os contatos 0 e 3 (p < 0,0001). Os limiares para EA-NC também estavam significativamente associados com o ângulo−CI (p = 0,006), com cada aumento de +1° no ângulo−CI resultando em uma redução de -0,04 V no limiar de voltagem. Outras estruturas anatômicas não estavam associadas com os limiares para EA-NC (Tabela 7). Houve uma correlação univariada significante entre os limiares para EA-NC e o ângulo coronal (p = .02), com uma redução de -0,04 V no limiar de voltagem para cada +1° de aumento no ângulo coronal. Além disso, menores limiares para EA-NC estavam associados com coordenadas X (p = 0,0001) mais mediais, Y (p < 0,0001) mais posteriores e Z (p < 0,0001) mais inferiores. Distâncias menores para estruturas adjacentes também estavam correlacionadas com menores limiares para EA-NC (Tabela 7), com um aumento de +0,1 V no limiar para cada +1 mm de aumento em cada distância.

Tabela 7. Correlação entre estruturas anatômicas, coordenadas do eletrodo, distância para estruturas adjacentes e limiar para efeitos adversos não-capsulares

	Valor-*p*
Estruturas anatômicas	
Distância CA–CP, mm	0,72
Altura–CA, mm	0,16
Ângulo–CI, graus	0,006
Borda lateral do NR, mm	0,11
Borda inferior do NR, mm	0,69
Ângulos do eletrodo	
Ângulo sagital, graus	0,55
Ângulo coronal, graus	0,02
Ângulo eletrodo–CI, graus	0,76
Coordenadas dos contatos*	
X, mm	0,0001
Y, mm	< 0,0001
Z, mm	< 0,0001
Distâncias	
Contato–CI, mm	0,02
Contato–borda lateral do NR, mm	0,004
Contato–borda inferior do NR, mm	< 0,0001

CA: comissura anterior; CP: commissura posterior; CI: cápsula interna; NR: núcleo rubro; *relativas ao ponto médio-comissural

5. DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os efeitos da estimulação elétrica do alvo subtalâmico não se limitam ao NST. A estimulação frequentemente se estende para estruturas adjacentes e pode produzir tanto efeitos desejáveis quanto indesejáveis. A propagação de corrente de cada contato e o volume de tecido ativado são bastante variáveis devido a anisotropia, pouca homogeneidade do tecido neural, além dos parâmetros de estimulação (RANCK, 1975). Axônios mielinizados e com maior diâmetro são mais excitáveis que axônios com menores diâmetros e corpos celulares, e portanto nem todas as fibras dentro de um campo elétrico podem ser ativadas (RANCK, 1975; MCINTYRE e GRILL, 1999). Para cada distância entre o eletrodo e uma estrutura neural, o limiar para gerar um potencial de ação pode ser atingido aumentando-se a amplitude de estimulação (voltagem ou corrente) ou aumentando-se a largura de pulso. Além disso, conforme a distância entre um axônio e o eletrodo aumenta, a corrente necessária para gerar um potencial de ação também aumenta (STONEY *et al.*, 1968). A orientação entre o eletrodo e a membrana neuronal também pode influenciar o efeito da estimulação. Estudos prévios mostraram que é mais provável que o axônio seja ativado por uma corrente paralela ao seu eixo do que uma corrente que seja perpendicular (RUSHTON, 1927; RUDIN e EISENMAN, 1954; RANCK, 1975).

A adaptação do paciente aos efeitos adversos pode acontecer com o tempo, exceto para os EA-C graves. Quando produzidos com baixo limiar de voltagem, os EA-C podem impedir que a amplitude seja ajustada a níveis terapêuticos limitando os benefícios da terapia. Os EA-NC, como tinutus e diplopia, podem ser menos tolerados e exigir reprogramação, já as parestesias são frequentemente bem tolerados quando os benefícios clínicos da estimulação cerebral profunda são obtidos. Tais efeitos podem se acomodar com o tempo (POLLAK *et al.*, 2002). Apesar de EA-NC terem ocorrido, em média com voltagens menores do que EA-C nesta amostra, a amplitude de estimulação pôde ser aumentada até que o limiar para EA-C fosse atingido.

5.1 Efeitos adversos capsulares

Propagação de corrente para a cápsula interna pode produzir efeitos adversos como posturas distônicas dos membros, contração da musculatura facial, desvio conjugado do olhar e disartria (SHIELDS *et al.*, 2007; GORGULHO *et al.*, 2009; FYTAGORIDIS *et al.*, 2013). A cápsula interna, contendo fibras motoras, desce anterior e lateralmente ao NST, e próximo ao pedúnculo cerebral se torna ventral em relação ao NST (SCHALTENBRAND e WAHREN, 1977; HAMANI *et al.*, 2004). A ativação de axônios córtico-pontinos pode causar disartria (PINTO *et al.*, 2005), contrações da musculatura facial (GORGULHO *et al.*, 2009) e desvio conjugado do olhar quando alcança as de projeções para o núcleo do nervo abducente (SHIELDS *et al.*, 2007). Da mesma maneira, ativação de fibras córtico-espinhais pode resultar em contrações tônicas das extremidades contra-laterais. Os dados deste estudo mostraram que contatos localizados mais ventralmente estavam associados com maior ocorrência de EA-C, provavelmente devido à proximidade ao trato córtico-espinhal mais denso na transição ponto-mesencefálica. A chance de ocorrência de EA-C diminuiu 16% para cada unidade de aumento do número do contato, de acordo com a padronização na qual o contato 0 é o contato mais ventral (p = 0,009). Da mesma maneira, a coordenada Z esteve correlacionada com a ocorrência de EA-C (p = 0,03). As implicações práticas são diretas, visto que os dados sugerem que EA-C podem ser evitados ou diminuídos se eletrodos localizados mais profundamente forem posicionados mais medialmente ou dorsalmente (mais distantes da cápsula) ou se contatos mais dorsais forem selecionados como cátodos ativos. Entretanto, a variabilidade na implantação do eletrodo nas direções médio-lateral e ântero-posterior não esteve correlacionada com EA-C. Uma possível explicação para este fato é que as dimensões do NST e a posição relativa ao PMC são variáveis entre os indivíduos (RICHTER *et al.*, 2004; MAVRIDIS *et al.*, 2014). Como foram usados RM e micro-registro para refinar o alvo, a localização do contato pode ter variado menos em relação ao NST e às estruturas adjacentes do que em relação ao PMC. A menor variabilidade de posicionamento limita a análise estatística. Além disso, técnicas para seleção direta do alvo são frequentemente usadas como parte do processo de planejamento cirúrgico e cirurgiões evitam intencionalmente uma proximidade excessiva da cápsula interna, limitando portanto, a variação de posicionamento médio-lateral do eletrodo. De fato, a distância entre a localização do contato e a cápsula interna apenas apresentaram uma tendência para a correlação com o

limiar para EA-C, em oposição aos achados descritos por Tommasi et al (TOMMASI *et al.*, 2008).

Com o intuito de testar efeitos clínicos e efeitos adversos, a realização de macro-estimulação é rotina no implantes de sistemas de estimulação cerebral profunda na Cleveland Clinic (MACHADO *et al.*, 2006; MACHADO, A. G. *et al.*, 2012). EA-C observados com baixa amplitude durante o intraoperatório levavam a equipe a mover o eletrodo a uma distância maior da cápsula interna. Portanto, a técnica cirúrgica utilizada nesta amostra restringiu a variância das distâncias para a cápsula interna de tal maneira que correlações estatisticamente significativas não puderam ser encontradas entre a distância para a cápsula interna e EA-C. Os dados mostram ainda a relação entre o ângulo do eixo principal da perna posterior da cápsula interna e o limiar para produção de EA-C. Quanto maior o ângulo coronal da cápsula interna em relação à linha média, menor o limiar para a produção de EA-C. Este achado sugere que cuidados adicionais para se evitar proximidade da cápsula interna podem ser benéficos em pacientes que apresentem o ângulo−CI maior, embora nenhum ponto de corte absoluto seja conhecido. Tal decisão deverá ser ponderada cuidadosamente com outras preocupações no momento da seleção do alvo, incluindo o risco para EA-NC, como discutido abaixo. EA-C não estavam correlacionados com o ângulo entre o eletrodo e as fibras da cápsula interna, mas esta relação pode ter sido limitada pelas estratégias de seleção do alvo, conforme discutido acima.

5.2 Efeitos adversos não-capsulares

Efeitos adversos como parestesias, desvio ocular unilateral, sensação de calor, sudorese e tinitus foram classificados como EA-NC, e as estruturas anatômicas associadas com estes efeitos podem não ser conhecidas. Sintomas sensoriais como parestesias contra-laterais podem ocorrer devido a propagação de corrente para o lemnisco medial, localizado posteriormente na área subtalâmica. Olhar desconjugado como adução ipsilateral pode ocorrer com a estimulação de fibras do terceiro nervo, localizado medialmente ao NST. Entretanto efeitos adversos autonômicos incluindo sensação de calor e sudorese, bem como sintomas subjetivos e inespecíficos como tinutus e sensações estranhas têm uma relação anátomo-clínica obscura. Rodriguez-Oroz e colaboradores (RODRIGUEZ-OROZ *et al.*, 2008) descreveram dois casos de estimulação acidental do NR causando sudorese, náuseas, mal-

estar, diplopia, ptose ipsilateral, zumbido e sensação corporal generalizada de calor. Nesta presente série, foi encontrada uma correlação significante entre EA-NC e proximidade ao NR, corroborando a hipótese que estimulação do NR ou da substância branca adjacente possa explicar alguns destes efeitos. Além disso, estes sintomas estavam correlacionados com contatos localizados mais medial, posterior e inferiormente.

O modelo de regressão deste estudo indicou que o posicionamento de contatos mais anteriormente aumentava a chance de não ter EA-NC. Mais que isso, o modelo indicou que para cada +1 mm que o contato encontrava-se em uma região mais dorsal, o limiar de voltagem para EA-NC aumentava +0,1 V. Um achado notável foi a associação entre o ângulo da perna posterior da cápsula interna e EA-NC. Da mesma maneira que EA-C, ângulos maiores entre a cápsula interna e a linha média estavam associados com menores limiares para efeitos adversos não-capsulares. Isto indica que estes pacientes podem apresentar opções de seleção do alvo mais complexas. Uma estratégia comum para evitar efeitos capsulares é posicionar os eletrodos mais medialmente. Devido ao fato de que pacientes com ângulos maiores já encontram-se em risco para EA-NC, o posicionamento de eletrodos mais medialmente pode aumentar ainda mais este risco. Portanto, uma possível aplicação para estes dados é a seleção de pacientes que poderiam ser bons candidatos para implantação de eletrodos sob anestesia geral, guiada por RM intraoperatória ou implantação com registro fisiológico intra-operatório. Pacientes com ângulos da cápsula interna mais abertos poderiam ser melhores candidatos para cirurgia acordado, considerando que efeitos adversos podem ser verificados e o local para implante definitivo modificado. Entretanto, uma escolha deliberada pode ser necessária em alguns casos, aceitando-se a presença de alguns efeitos adversos como parestesias leves em troca de controle dos sintomas motores.

A maioria dos parâmetros de programação não estava associada com a ocorrência de EA-NC, exceto a frequência de estimulação. Os dados indicaram que a chance de não-ocorrência de EA-NC aumentou com o aumento de 50 Hz na frequência. Este achado poderia indicar a possibilidade de que enquanto ajustes na frequência são pouco prováveis de evitar EA-C, maiores frequências podem limitar a ocorrência de EA-NC. Entretanto, atribuir causalidade na relação entre frequências menores e ocorrência de efeitos adversos deve ser cautelosa. Este foi um estudo retrospectivo e somente algumas frequências foram testadas, limitando a variedade de dados.

Este estudo tem limitações, em sua maioria relacionadas com o caráter retrospectivo da análise e de restrições de imagens pós-operatórias. Enquanto o número do contato e voltagem variaram sistematicamente, outros fatores de programação como frequência não o

fizeram, e portanto faltam dados para determinar de maneira definitiva como mudanças na frequência poderiam reduzir ou evitar um efeito adverso. Além disso, a localização de contatos foi baseada no co-registro de imagens pós-operatórias de TC com imagens pré-operatórias de RM. Esta escolha é baseada em parte, devido a questões relacionadas à segurança em RM e limitações para aquisição de múltiplas sequências de imagem em pacientes com sistemas de estimulação cerebral profunda. Enquanto a presente técnica é confiável e reprodutível, ela não permite a visualização direta das estruturas do tronco cerebral após o implante dos eletrodos. Isto poderá se tornar possível no futuro se sistemas compatíveis com RM estiverem disponíveis rotineiramente.

6. CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Efeitos adversos capsulares estiveram associados com os contatos mais distais do eletrodo e com localização mais profunda, bem como com maior angulação da cápsula interna.

Efeitos adversos não-capsulares estiveram associados com os contatos mais distais do eletrodo, localizados mais medial, posterior e inferiormente e mais próximos do núcleo rubro. Ademais, houve associação entre efeitos adversos não-capsulares e eletrodos implantados com maior ângulo coronal, bem como maior angulação da cápsula interna.

7. REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

AARSLAND, D. et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. **Neurology,** v. 56, n. 6, p. 730-6, Mar 27 2001.

ANDRADE-SOUZA, Y. M. et al. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson's disease. **Neurosurgery,** v. 56, n. 2 Suppl, p. 360-8; discussion 360-8, Apr 2005.

BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society,** v. 21, n. 6, p. 800-8, Jun 2006.

BENABID, A. L. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. **Appl Neurophysiol,** v. 50, n. 1-6, p. 344-6, 1987.

BINDER, D. K.; RAU, G.; STARR, P. A. Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. **Stereotact Funct Neurosurg,** v. 80, n. 1-4, p. 28-31, 2003.

BLOMSTEDT, P.; HARIZ, M. I. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? **Stereotact Funct Neurosurg,** v. 84, n. 2-3, p. 72-81, 2006.

BROOKS, D. J. Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry,** v. 72 Suppl 1, p. I10-I16, Mar 2002.

BURCHIEL, K. J. et al. Accuracy of deep brain stimulation electrode placement using intraoperative computed tomography without microelectrode recording. **J Neurosurg,** v. 119, n. 2, p. 301-6, Aug 2013.

DANILA, O. et al. Prevalence of neurological conditions across the continuum of care based on interRAI assessments. **BMC Health Serv Res,** v. 14, p. 29, 2014.

DE LAU, L. M.; BRETELER, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurol,** v. 5, n. 6, p. 525-35, Jun 2006.

DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY, G. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. **N Engl J Med,** v. 345, n. 13, p. 956-63, Sep 27 2001.

DEUSCHL, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **N Engl J Med,** v. 355, n. 9, p. 896-908, Aug 31 2006.

DOSTROVSKY, J. O. et al. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. **J Neurophysiol,** v. 84, n. 1, p. 570-4, Jul 2000.

FALL, P. A. et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. **Journal of clinical epidemiology,** v. 49, n. 6, p. 637-41, Jun 1996.

FASANO, A.; DANIELE, A.; ALBANESE, A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. **Lancet Neurol,** v. 11, n. 5, p. 429-42, May 2012.

FENOY, A. J.; SIMPSON, R. K., JR. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. **J Neurosurg,** v. 120, n. 1, p. 132-9, Jan 2014.

FINGER, S. **Origins of Neuroscience**. New York: Oxford University Press, 1994.

FOLLETT, K. A. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **N Engl J Med,** v. 362, n. 22, p. 2077-91, Jun 3 2010.

FYTAGORIDIS, A. et al. Stimulation-induced side effects in the posterior subthalamic area: distribution, characteristics and visualization. **Clin Neurol Neurosurg,** v. 115, n. 1, p. 65-71, Jan 2013.

GODINHO, F. et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : anatomical and electrophysiological localization of active contacts. **J Neurol,** v. 253, n. 10, p. 1347-55, Oct 2006.

GORGULHO, A. et al. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. **J Neurosurg,** v. 102, n. 5, p. 888-96, May 2005.

GORGULHO, A. A. et al. Stereotactic coordinates associated with facial musculature contraction during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. **J Neurosurg,** v. 110, n. 6, p. 1317-21, Jun 2009.

GREGORY, R. Surgery for movement disorders. **J Neurol Neurosurg Psychiatry,** v. 72 Suppl 1, p. I32-I35, Mar 2002.

GROSS, R. E. et al. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. **Mov Disord,** v. 21 Suppl 14, p. S259-83, Jun 2006.

HAMANI, C. et al. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. **Brain,** v. 127, n. Pt 1, p. 4-20, Jan 2004.

HENDERSON, J. M. Frameless localization for functional neurosurgical procedures: a preliminary accuracy study. **Stereotact Funct Neurosurg,** v. 82, n. 4, p. 135-41, 2004.

HOLLOWAY, K. L. et al. Frameless stereotaxy using bone fiducial markers for deep brain stimulation. **J Neurosurg,** v. 103, n. 3, p. 404-13, Sep 2005.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry,** v. 55, n. 3, p. 181-4, Mar 1992.

KLEINER-FISMAN, G. et al. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. **J Neurosurg,** v. 99, n. 3, p. 489-95, Sep 2003.

KRACK, P. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. **N Engl J Med,** v. 349, n. 20, p. 1925-34, Nov 13 2003.

LANG, A. E.; LOZANO, A. M. Parkinson's disease. First of two parts. **N Engl J Med,** v. 339, n. 15, p. 1044-53, Oct 8 1998.

LEE, K. H. et al. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. **J Neurosurg,** v. 101, n. 3, p. 511-7, Sep 2004.

LOZANO, A. M.; MAHANT, N. Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. **Parkinsonism Relat Disord,** v. 10 Suppl 1, p. S49-57, May 2004.

MACHADO, A.; FERNANDEZ, H. H.; DEOGAONKAR, M. Deep brain stimulation: what can patients expect from it? **Cleve Clin J Med,** v. 79, n. 2, p. 113-20, Feb 2012.

MACHADO, A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. **Mov Disord,** v. 21 Suppl 14, p. S247-58, Jun 2006.

MACHADO, A. G.; DEOGAONKAR, M.; COOPER, S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. **Cleve Clin J Med,** v. 79 Suppl 2, p. S19-24, Jul 2012.

MATIAS, C. M. et al. Deep brain stimulation for treating Parkinson's disease. In: KILGORE, K. (Ed.). **Implantable neuroprostheses for restoring function**. 1st. Cambrigde, UK: Woodhead Publishing, 2015. ISBN 978-1782421016.

MATIAS, C. M. et al. Correlation among anatomic landmarks, location of subthalamic deep brain stimulation electrodes, stimulation parameters, and side effects during programming monopolar review. **Neurosurgery,** v. 11 Suppl 2, p. 99-108; discussion 108-9, Mar 2015.

MAVRIDIS, I.; BOVIATSIS, E.; ANAGNOSTOPOULOU, S. Stereotactic Anatomy of the Human Subthalamic Nucleus: Providing Coordinates for Accurate Electrode Placement. **J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg**, Feb 25 2014.

MCHENRY LC, J. Surgeon and palaeontologist, James Parkinson. **J Okla State Med Assoc,** v. 51, n. 9, p. 521-3, Sep 1958.

MCINTYRE, C. C.; GRILL, W. M. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. **Biophys J,** v. 76, n. 2, p. 878-88, Feb 1999.

MONTGOMERY, E. **Deep brain stimulatioon programming: Principles and practice**. USA: Oxford University Press, 2010.

MONTGOMERY, E. B., JR.; BAKER, K. B. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. **Neurol Res,** v. 22, n. 3, p. 259-66, Apr 2000.

MORENS, D. M. et al. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. **Neurology,** v. 46, n. 4, p. 1044-50, Apr 1996.

ODEKERKEN, V. J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. **Lancet Neurol,** v. 12, n. 1, p. 37-44, Jan 2013.

OLANOW, C. W.; WATTS, R. L.; KOLLER, W. C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. **Neurology,** v. 56, n. 11 Suppl 5, p. S1-S88, Jun 2001.

PINTO, S. et al. Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. **Mov Disord,** v. 20, n. 11, p. 1507-15, Nov 2005.

POLLAK, P. et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. **Mov Disord,** v. 17 Suppl 3, p. S155-61, 2002.

RANCK, J. B., JR. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. **Brain Res,** v. 98, n. 3, p. 417-40, Nov 21 1975.

RICHTER, E. O. et al. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. **J Neurosurg,** v. 100, n. 3, p. 541-6, Mar 2004.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C. et al. Neuronal activity of the red nucleus in Parkinson's disease. **Mov Disord,** v. 23, n. 6, p. 908-11, Apr 30 2008.

RUDIN, D. O.; EISENMAN, G. The action potential of spinal axons in vitro. **J Gen Physiol,** v. 37, n. 4, p. 505-38, Mar 1954.

RUSHTON, W. A. The effect upon the threshold for nervous excitation of the length of nerve exposed, and the angle between current and nerve. **J Physiol,** v. 63, n. 4, p. 357-77, Sep 9 1927.

SCHALTENBRAND, G.; WAHREN, W. **Atlas for stereotaxy of the human brain**. 2nd. Stuttgart: Thieme, 1977.

SCHUEPBACH, W. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. **N Engl J Med,** v. 368, n. 7, p. 610-22, Feb 14 2013.

SHIELDS, D. C. et al. Contralateral conjugate eye deviation during deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. **J Neurosurg,** v. 107, n. 1, p. 37-42, Jul 2007.

STONEY, S. D., JR.; THOMPSON, W. D.; ASANUMA, H. Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current. **J Neurophysiol,** v. 31, n. 5, p. 659-69, Sep 1968.

TOMMASI, G. et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry,** v. 79, n. 7, p. 813-9, Jul 2008.

TWELVES, D.; PERKINS, K. S.; COUNSELL, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society,** v. 18, n. 1, p. 19-31, Jan 2003.

VITEK, J. L. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. **Mov Disord,** v. 17 Suppl 3, p. S69-72, 2002.

VOLKMANN, J.; MORO, E.; PAHWA, R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Mov Disord,** v. 21 Suppl 14, p. S284-9, Jun 2006.

WEAVER, F. M. et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. **Neurology,** v. 79, n. 1, p. 55-65, Jul 3 2012.

ZAUBER, S. E.; SMITH, P. A.; METMAN, L. V. Fundamentals of deep brain stimulation programming. In: W. J. MARKS, J. (Ed.). **Deep brain stimulation management**. United Kingdom: Cambridge University Press, 2011.

ZIBETTI, M. et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Mov Disord,** v. 26, n. 13, p. 2327-34, Nov 2011.

8. ANEXOS

8 ANEXOS

ANEXO A - ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA NEUROSURGERY, FRUTO DESTA TESE DE DOUTORAMENTO

TECHNIQUE ASSESSMENT

Correlation Among Anatomic Landmarks, Location of Subthalamic Deep Brain Stimulation Electrodes, Stimulation Parameters, and Side Effects During Programming Monopolar Review

Caio M. Matias, MD*‡
Raja Mehanna, MD§
Scott E. Cooper, MD, PhD*¶
Amit Amit, MD*
Scott F. Lempka, PhD*
Danilo Silva, MD*||
Carlos G. Carlotti Jr, MD, PhD‡
Robert S. Butler, MS#
Andre G. Machado, MD, PhD*||

*Center for Neurological Restoration, Cleveland Clinic Neurological Institute, Cleveland, Ohio; ‡Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil; §University of Texas Health Science Center, Houston, Texas; ¶Department of Neurology, Cleveland Clinic Neurological Institute, Cleveland, Ohio; ||Department of Neurosurgery, Cleveland Clinic Neurological Institute, Cleveland, Ohio; #Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Correspondence:
Andre G. Machado, MD, PhD,
Center for Neurological Restoration,
Cleveland Clinic Neurological Institute,
9500 Euclid Ave,
Cleveland, OH 44195.
E-mail: machada@ccf.org

Received, August 7, 2014.
Accepted, November 17, 2014.
Published Online, January 16, 2015.

Copyright © 2015 by the Congress of Neurological Surgeons.

BACKGROUND: Clinical benefits of deep brain stimulation can be limited by the presence of side effects produced by current spread to adjacent structures.
OBJECTIVE: To identify a correlation between coordinates for each individual contact, neighboring structures, and pattern of side effects.
METHODS: Coordinates of the electrodes and anatomic landmarks were obtained with a stereotactic surgical planning software and were correlated with stimulation-related side effects by using univariate and multivariable analyses.
RESULTS: Monopolar stimulation elicited capsular side effects (CSEs) in 208 of 316 contacts (65.8%) and noncapsular side effects (NCSEs) in 223 of 316 contacts (70.6%). The occurrence of CSEs was correlated with contact number ($P = .009$) and with the "Z" ($P = .03$), whereas voltage threshold to CSEs exhibited correlation with the internal capsule angle ($P = .035$). The occurrence of NCSEs was correlated with contact number ($P = .005$), "X" ($P = .03$), "Y" ($P = .004$), and the distance to the red nucleus ($P = .001$ and $P = .003$). There was correlation between voltage threshold to NCSEs and the internal capsule angle ($P = .006$), electrode's coronal angle ($P = .02$), "X" ($P = .001$), "Y" ($P < .001$), "Z" ($P < .001$), and the distances to the internal capsule ($P = .02$) and to the red nucleus ($P = .004$ and $P < .001$).
CONCLUSION: A better understanding how patient anatomy, stimulation parameters, and lead location in relation to neighboring structures influence the occurrence of side effects can be useful to inform targeting strategies.

KEY WORDS: Anatomic landmarks, Deep brain stimulation, Electrode location, Parkinson disease, Side effects, Stimulation parameters, Subthalamic nucleus

Operative Neurosurgery 11:99–109, 2015 DOI: 10.1227/NEU.0000000000000645

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) is a well-established treatment for medically refractory motor symptoms of patients with advanced Parkinson disease (PD). The clinical benefits of this therapy have been reported by several studies[1-9] and can be associated with lead positioning.[10,11] The sensorimotor area of the STN is thought to be the best area for stimulation, and active contacts located at the dorsal border are correlated with motor benefits.[11,12] Features such as reversibility and adjustability make this therapy an attractive option. Stimulation can be deactivated and lead location revised if the outcome is poor and if side effects limit successful programming. Nevertheless, the goal of any first DBS implant is to achieve good motor benefits while limiting side effects.

ABBREVIATIONS: AC, anterior commissure; **CSE,** capsular side effect; **DBS,** deep brain stimulation; **IC,** internal capsule; **MCP,** midcommissural point; **NCSE,** noncapsular side effect; **PC,** posterior commissure; **PD,** Parkinson disease; **PW,** pulse width; **STN,** subthalamic nucleus

The clinical benefits of DBS can be limited by the presence of side effects produced by current spread to adjacent structures. Side effects elicited at lower thresholds can prevent the clinician from increasing stimulation amplitude to efficacious levels. Typical side effects are muscle contractions of the face or limbs, paresthesias, gaze deviation,

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

dysarthria, and autonomic disturbances.[13-16] There are few data analyzing whether a specific electrode contact or its coordinates are associated with increased stimulation-related side effects and which structures are associated with different types of side effects.[15-17] We sought to identify a correlation between coordinates for each individual contact, neighboring structures, angle of approach, and pattern of side effects. We anticipated that this analysis would provide meaningful and practical information for targeting DBS in the subthalamic area. Our results indicate that some critical distances to neighboring structures carry a greater risk of stimulation-related side effects than others.

METHODS

This study was reviewed and approved by the local institutional review board and was exempted from obtaining individual patient informed consents owing to nature of the study, consisting of retrospective review of medical records and images.

Patients and Surgical Procedure

This study included patients with advanced idiopathic PD who underwent STN DBS system implantation at our institution from January 1, 2011, to December 31, 2012. Selection criteria for DBS candidacy and surgical technique have been published elsewhere.[18-20] In all cases, a stereotactic Leksell G frame (Elekta Inc., Stockholm, Sweden) was used for electrode implantation. A combination of direct and indirect targeting was utilized for surgical planning, and lead implantation was then refined by microelectrode recording and microstimulation. All procedures were performed under local anesthesia and intermittent intravenous sedation, with the exception of 1 patient who could not maintain the airway in the surgical position. For this patient, electrodes were implanted under general anesthesia without microelectrode recording. All patients were implanted with the 3389 lead model (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota).

Side Effects

In our practice, and in the practice of many centers, each contact is tested individually as a cathode, with the pulse generator set as the anode, for a monopolar review during the first programming visit, which takes place no less than 3 weeks after implantation of the DBS lead(s), to avoid a confounding effect from the procedure-induced edema, the so-called microlesion effect. Amplitudes are gradually increased up to 5 V and stimulation-related effects and side effects are registered. Stimulation-related side effects with respective voltage thresholds, frequency, and pulse width (PW) were obtained from medical records. Side effects were divided into 2 categories: "capsular" and "noncapsular." Capsular side effects included signs or symptoms considered to be caused by current spread to the internal capsule (IC) such as dystonic limb posture, facial muscle contraction, conjugate eye deviation, and dysarthria. Noncapsular side effects included paresthesias, unilateral eye deviation, heat sensation, sweating, and dizziness. Not every contact tested elicited side effects; thus, contacts could be clustered according to occurrence or nonoccurrence of capsular side effects, as well as occurrence or nonoccurrence of noncapsular side effects.

Anatomic Landmarks and Electrode Coordinates

A stereotactic surgical planning software (iPlan 3.0, BrainLab AG, Germany) was used to measure the distances of anatomic landmarks and lead location in relation to the midcomissural point. Preoperative magnetic resonance T1- and T2-weighted images, and postoperative computed tomography (CT) scans were uploaded into the software and fused. Anterior commissure (AC) and posterior commissure (PC) were identified on T1-weighted images. All images were normalized to AC and PC, and the midcommissural point (MCP) was set as the reference point (X = 0; Y = 0; Z = 0). The X, Y, and Z coordinates referred to mediolateral, anteroposterior, and dorsoventral distances, respectively. By convention, structures located on the right side of MCP have a positive X value, whereas those located on the left side have a negative X value. However, only absolute values of X were used in order to analyze all cerebral hemispheres as a group. Values of Y and Z followed convention with positive values for coordinates anterior and superior to MCP and negative values for coordinates posterior and inferior to the MCP.

Coordinates for the anatomic landmarks were measured on coronal T2-weighted images. Five anatomic landmarks were correlated with electrode location and thresholds to "capsular" and "noncapsular" side effects. These landmarks were chosen to infer how variability in third-ventricle dimensions, red nucleus (RN) position, and IC angles in relation to lead location could predict stimulation side effects. The length of the third ventricle was represented by the distance between AC and PC (AC–PC distance). The height of the third ventricle was represented by the distance between AC and the floor of the third ventricle, defined as "AC height." The angle between the axis for the posterior limb of the IC and midline was defined as "IC angle." The lateral and inferior borders of the RN were measured at a plane 7 mm posterior to the MCP. The "X" coordinate of the RN lateral edge reflected its medial-lateral position, and the "Z" coordinate of the RN inferior edge reflected its dorsal-ventral position.

Electrode coordinates were obtained after identifying the centroid of the metal artifact of the bottom contact (contact 0 of lead model 3389) on postoperative CT scans fused with preoperative magnetic resonance images (MRIs). The lead trajectory was determined by setting a virtual target on the bottom contact and an entry point on the portion of the lead immediately underneath the burr hole. This provided Cartesian coordinates of contact 0, coronal angle (Figure 1A), and sagittal angle (Figure 1B). The angle between the electrode and the IC (electrode–IC angle) was calculated by the difference between the electrode's coronal angle and the IC angle. Owing to metal artifacts on the images and to small intercontact spacing (0.5 mm), contacts 1, 2, and 3 could not be properly visualized, and, therefore, their coordinates were inferred based on the Cartesian coordinates of the centroid of contact 0, the known center-to-center contact distances in the 3389 model lead, as well as the sagittal and coronal angles of the electrode.

The electrode is situated on a 3-dimensional space. However, the images shown most commonly in the planning stations are axial, coronal, and sagittal views orthogonal to the AC–PC plane (Figure 2). A coronal section orthogonal to the AC–PC line shows the electrode's actual dimensions (eg, center to center contact distances) only when the electrode is perpendicular to the AC–PC line (sagittal angle = 90°). Likewise, a sagittal section shows the actual dimension only for an electrode parallel to the midline (coronal angle = 0°). As expected, none of the electrodes in this study had such angles. Thus, in order to obtain the coordinates of contacts based on intercontact spacing, the following calculations were done.

Step 1: Right-angle triangles were obtained from a coronal section (Figure 3) and a sagittal section (Figure 4) by using the electrode projections as hypotenuse (hyp_{cor}, hypotenuse on coronal; hyp_{sag}, hypotenuse on sagittal).

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

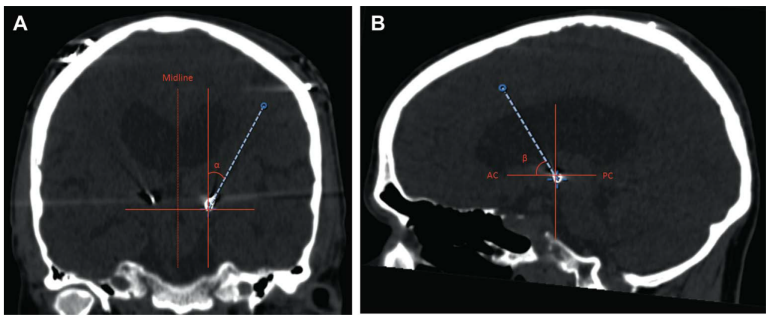

FIGURE 1. *Postoperative computed tomography displaying the electrode's angles. The blue dashed line represents the virtual trajectory of the electrode.* **A**, *coronal angle (α).* **B**, *sagittal angle (β). AC, anterior commissure; PC, posterior commissure.*

Step 2: Based on the Pythagorean Theorem, the following equations were obtained from both triangles:

$$X_1 - X_0 = \sin \alpha . hyp_{cor} \quad \text{(a)}$$

$$Y_0 - Y_1 = \cos \beta . hyp_{sag} \quad \text{(b)}$$

$$Z_0 - Z_1 = \cos \alpha . hyp_{cor} = \sin \beta . hyp_{sag} \quad \text{(c)}$$

Step 3: For 3 dimensions the Euclidian distance (*ED*) equation is:

$$ED = \sqrt{(X_1 - X_0)^2 + (Y_1 - Y_0)^2 + (Z_1 - Z_0)^2} \quad \text{(d)}$$

Step 4: Substitution of equations a, b, and c into equation d was then used to obtain the following:

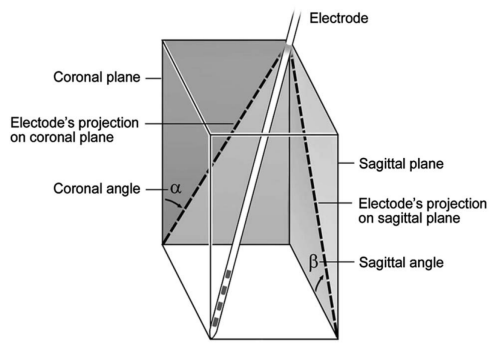

FIGURE 2. *The electrode is represented on a tridimensional space along with its projections on coronal and sagittal planes.*

$$ED = \sqrt{(\sin \alpha . hyp_{cor})^2 + (\cos \beta . hyp_{sag})^2 + (\cos \alpha . hyp_{cor})^2} \quad \text{(e)}$$

Step 5: According to equation c:

$$hyp_{cor} = \frac{\sin \beta . hyp_{sag}}{\cos \alpha} \quad \text{(f)}$$

Step 6: Substitution of equation f into equation e provided the final equation:

$$hyp_{sag} = \frac{ED}{\sqrt{1 + \sin^2 \beta \tan^2 \alpha}} \quad \text{(g)}$$

Step 7: The Euclidian distance (*ED*) between the centers of each contact is 2 mm (model 3389). Therefore, hyp_{sag} and hyp_{cor} were calculated from equations f and g, based on the known Euclidian distance (*ED*), coronal angle (α), and sagittal angle (β).

Step 8: Finally, coordinates of contacts 1, 2, and 3 were calculated from equations a, b, and c, based on the Cartesian coordinates of contact 0 (X_0, Y_0, and Z_0), hyp_{sag}, hyp_{cor}, α, and β.

Electrode Location and Distance to Neighboring Structures

The shortest distance between each contact and the IC was directly measured on T2-weighted images. Cartesian coordinates of RN lateral and inferior edges were also obtained from the software. Therefore, the distances between each contact and the RN (lateral and inferior edges) were calculated by the Euclidian distance between them.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina). Any variable with a *P* value less than .05

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

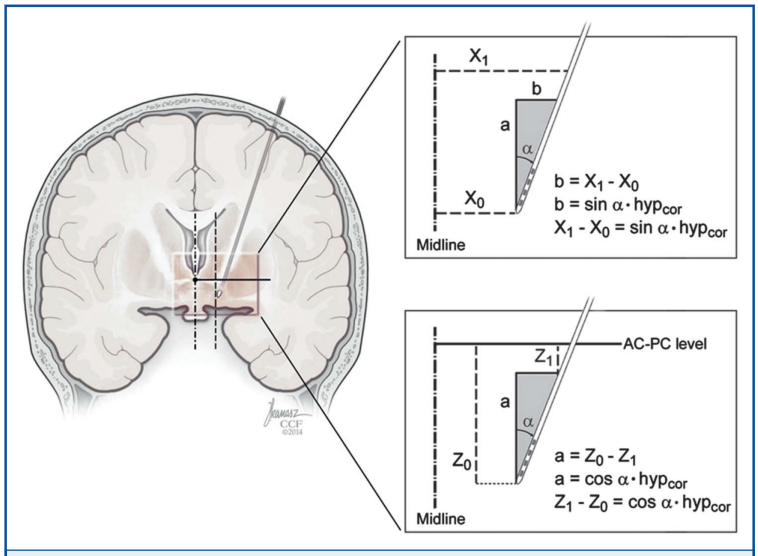

FIGURE 3. *Right angle triangles obtained from coronal sections. α, coronal angle; Hyp_{cor}, hypotenuse on coronal section; Sin, sine; Cos, cosine; X, "X" coordinate; Z, "Z" coordinate; AC, anterior commissure; PC, posterior commissure.*

was considered to be statistically significant. Capsular and noncapsular side effects were reported as continuous (voltage threshold) or binary (occurrence/nonoccurrence) measures. Univariate and multivariable analysis were performed on both data types. The continuous data were analyzed by using methods of repeated-measures mixed models and the binary data were analyzed by using repeated-measures logistic regression.

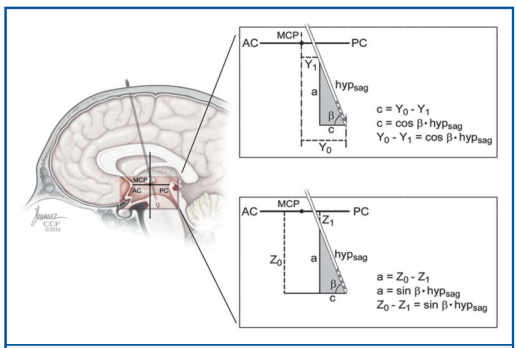

FIGURE 4. *Right angle triangles obtained from sagittal sections. AC, anterior commissure; PC, posterior commissure; MCP, midcommissural point; β, sagittal angle; Hyp_{sag}, hypotenuse on sagittal section; Sin, Sine; Cos, cosine; Y, "Y" coordinate; Z, "Z" coordinate.*

The matrix of proposed independent variables was tested for colinearity by using variance inflation factors and condition indices. Variables with variance inflation factors and/or condition indices >10 were excluded from the multivariable analysis. Repeated-measures backward elimination regression methods were used for the multivariable analysis to generate the final reduced models (models containing only those terms with $P < .05$) for the continuous and binary outcome measures. The P values for the reported univariate results have not been corrected for multiple comparisons. In addition, the contacts that elicited side effects were clustered in 2 groups and compared, using a cutoff of 3.6 V based on the specifications of currently available pulse generators, which deplete at a greater rate if set to amplitudes greater than 3.6 V. Data were analyzed with repeated-measures mixed modeling with t test after adjustment for repeated measures.

RESULTS

Overall Results

Forty-six patients were enrolled in this study. Thirteen subjects had received unilateral leads, and 33 subjects had received bilateral leads. Seven patients underwent bilateral DBS implantation in a single surgery, and 26 patients underwent staged bilateral lead implant. Therefore, a total of 79 quadripolar leads (316 contacts) were analyzed. Capsular and noncapsular side effects were elicited in the same patients in 153 of 316 contacts (48.4%), whereas 38 contacts (12%) did not elicit any kind of side effects. Furthermore, 55 of 316 contacts (17.4%) elicited only capsular side effects

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

(CSEs), whereas 70 contacts (22.2%) elicited only noncapsular side effects (NCSEs).

Stimulation frequency used for monopolar review ranged from 130 to 190 Hz, and the most common frequency used was 130 Hz (78.2%). Less common stimulation frequencies were 135 Hz (6.4%), 180 Hz (6.4%), 185 Hz (6.4%), and 190 Hz (2.6%). PW ranged from 60 to 210 μs, and 60 μs was the most common (57.7%) followed by 90 μs (39.7%) and 210 μs (2.6%). The most common combinations of parameters (frequency/PW) were 130 Hz/60 μs (50%) and 130 Hz/90 μs (25.6%). Other combinations of parameters were 130 Hz/210 μs (2.6%), 135 Hz/60 μs (6.4%), 180 Hz/90 μs (6.4%), 185 Hz/60 μs (1.3%), 185 Hz/90 μs (5.1%), and 190 Hz/90 μs (2.6%). We did not have records for the monopolar review of 1 lead (4 contacts). Anatomic landmarks mean coordinate values and mean electrode angles are displayed in Table 1. Mean coordinates of each contact and the mean distance to anatomic landmarks are displayed in Table 2.

An assessment of the data matrix indicated that not all variables exhibited enough independence from one another to permit their inclusion in a multivariable study. Only AC–PC distance, AC height, sagittal angle, electrode–IC angle, electrode coordinates, and distances to neighboring structures, contact number, frequency, and PW were included for the binary data analysis (occurrence vs nonoccurrence of side effects). AC–PC distance, AC height, RN lateral edge, RN inferior edge, sagittal angle, electrode–IC angle, electrode coordinates, contact–IC distance, contact number, frequency, and PW were included for the continuous data analysis.

Capsular Side Effects

Monopolar stimulation elicited capsular side effects in 208 of 316 contacts (65.8%), which were defined as "CSE(+)" group, but no capsular side effects occurred during monopolar review in 108 contacts (34.2%), which were defined as "CSE(−)" group. The univariate analysis indicated a significant correlation between contact number and occurrence of CSEs (P = .009) (Table 3), with the odds of occurrence decreasing 16% for each unit increase in contact number. Univariate analysis also indicated that none of the distances between studied anatomic landmarks and MCP were statistically different between groups CSE(+) and CSE(−) (Table 4). With regard to the electrode coordinates, only "Z" was statistically different between groups CSE(+) and CSE(−) (P = .03). Contacts that elicited CSEs were deeper (mean = −4.3 mm; standard deviation [SD] = 2.3) than those that did not (mean = −3.7 mm; SD = 2.3). The CSE(+) group had a tendency for shorter distances between electrodes and the IC (mean = 2.4 mm; SD = 1.1) than the CSE(−) group (mean = 2.8 mm; SD = 1.2), but this finding was not statistically significant (P = .14). Distances between contacts and the RN were also similar between both groups (Table 4). The mean stimulation frequency for the CSE(+) group was 137.1 Hz (SD = 17.8), whereas for the CSE(−) group it was 141.6 Hz (SD = 22.0) (P = .35). Both groups had also a similar mean PW (CSE(+) = 76.3 μs, SD = 27.3; CSE(−) = 74.7 μs, SD = 24.0; P = .70).

The mean voltage threshold for all contacts that elicited capsular side effects was 3.1 V (SD = 1.0). There was no difference in the voltage threshold according to contact number. The mean threshold (SD) for contacts 0, 1, 2, and 3 were 3.0 V (1.1); 3.2 V (1.0); 3.1 V (0.9); and 3.0 V (1.0), respectively (P = .69). A univariate analysis revealed a statistically significant correlation between voltage threshold to capsular side effects and the IC angle (P = .035), with each +1° increase in the IC angle resulting in a −0.03 V decrease in the voltage threshold. Other anatomic landmarks, as well as electrode coordinates, and distances to neighboring structures were not correlated with voltage thresholds to CSEs (Table 5). There was also no significant correlation between frequency (P = .59), PW (P = .052), and contact number (P = .69) with thresholds to CSEs.

We then analyzed the data only for patients tested with stimulation frequency/PW of 130 Hz/60 μs, the most common frequency and PW combination in our sample. Further, we evaluated the frequency of side effects induced below or above 3.6 V. This cutoff was selected based on the specifications of currently available pulse generators, which deplete at a faster rate if programmed above 3.6 V. Sixty contacts elicited CSE at voltages ≤3.6 V and 42 contacts elicited CSE at voltages >3.6 V. There were no significant differences between the 2 groups in the coordinates X (P = .87), Y (P = .87), and Z (P = .40) when a cutoff of 3.6 V was used. Mean coordinates (SD) of contacts that elicited CSE at voltages ≤3.6V were X = 11.9 (2.1), Y = −3.1 (1.9), and Z = −4.6 (2.7), whereas mean coordinates (SD) of contacts that elicited CSEs at voltages >3.6 V were X = 11.9 (1.2), Y = −3.0 (1.6), and Z = −4.2 (1.9). We then analyzed the data for stimulation testing at frequency/PW of 130 Hz/90 μs. Fifty-one contacts elicited CSEs at voltages ≤3.6 V, and 8 contacts elicited CSEs at voltages >3.6 V. However, these groups could not be compared because of the lack of sufficient samples for each CSE/contact combination, which prohibited the calculation of means and standard deviations.

TABLE 1. Anatomic Landmarks and Electrode Angles[a]

	Mean	SD
Anatomic landmarks		
AC–PC distance, mm	26.97	1.46
AC height, mm	10.3	1.0
IC angle, degrees	33.3	5.9
RN lateral edge, mm	8.5	1.0
RN inferior edge, mm	−8.0	1.3
Electrode angles		
Sagittal angle, degrees	56.4	7.2
Coronal angle, degrees	21.9	5.1
Electrode-IC angle, degrees	11.2	5.9

[a]AC, anterior commissure; PC, posterior commissure; IC, internal capsule; RN, red nucleus.

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

TABLE 2. Contact Coordinates and Distance to Neighboring Structures[a]

	All Contacts, Mean (SD)	Contact 0, Mean (SD)	Contact 1, Mean (SD)	Contact 2, Mean (SD)	Contact 3, Mean (SD)
Coordinates,[b] mm					
X	11.9 (1.6)	11.0 (1.3)	11.6 (1.4)	12.2 (1.4)	12.8 (1.5)
Y	−2.8 (2.0)	−4.4 (1.7)	−3.3 (1.7)	−2.3 (1.7)	−1.2 (1.7)
Z	−4.1 (2.3)	−6.4 (1.5)	−4.9 (1.5)	−3.3 (1.6)	−1.7 (1.6)
Distances, mm					
Contact–IC	2.5 (1.2)	1.9 (1.0)	2.5 (1.0)	2.8 (1.1)	3.2 (1.3)
Contact–RN lateral edge	6.1 (1.9)	5.3 (2.6)	5.7 (2.4)	6.7 (2.3)	8.1 (2.1)
Contact–RN inferior edge	9.8 (2.4)	7.8 (2.2)	9.1 (2.0)	10.6 (1.9)	12.3 (1.9)

[a]IC, Internal capsule; RN, red nucleus.
[b]Relative to midcommisural point.

Noncapsular Side Effects

NCSEs occurred in 223 of 316 contacts (70.6%), which were defined as the "NCSE(+)" group, but no side effects were elicited during monopolar review in 93 contacts (29.4%), which were defined as the "NCSE(−)" group. There was a univariate correlation between contact number and the occurrence of NCSEs (P = .005) (Table 3), with each unit increase in contact number resulting in a 29% decrease in the odds of NCSEs. Univariate analysis revealed that anatomic landmarks were not statistically different between both groups (Table 6). With regard to electrode coordinates, "X" (P = .03) and "Y" (P = .004) were statistically different between NCSE(+) and NCSE(−) groups (Table 6). Contacts that elicited NCSEs were located more medially (mean "X" = 11.7 mm, SD = 1.6) and more posterior (mean "Y" = −2.9 mm, SD = 2.1) than those that did not (mean "X" = 12.3; SD = 1.5; mean "Y" = −2.6 mm; SD = 1.8). Contact–IC distance was similar for both groups (NCSE(+): mean = 2.5 mm, SD = 1.1; CSE(−): mean = 2.6 mm, SD = 1.3; P = .47). However, contacts closer to the RN were associated with NCSEs (Table 6). Contact–RN lateral edge distance was, on average, 6.1 mm (SD = 2.3) for the NCSE(+) group and 7.2 mm (SD = 3.1) for the NCSE(−) group ($P < .001$). Likewise, the distance between electrodes and the inferior margin of the RN was also significantly associated with the occurrence of side effects, with an average 9.7 mm (SD = 2.5) for the NCSE(+) group and 10.6 mm (SD = 2.7) for the NCSE(−) group (P = .003). The mean stimulation frequency for the NCSE(+) group was 137.2 Hz (SD = 18.3), whereas, for the NCSE(−) group, it was 142.1 Hz (SD = 21.5) (P = .10). Both groups also had a similar mean PW (NCSE(+) = 77.0 μs, SD = 23.4; NCSE(−) = 72.8 μs, SD = 32.3; P = .53). Further assessment with the multivariable analysis indicated that stimulation frequency and the Y coordinate for the DBS lead were significantly different between NCSE(+) and NCSE(−) groups. According to this multivariable analysis, the odds of nonoccurrence of NCSE increases by 2.9 times for each 50-Hz increase in the stimulation frequency (P = .04) and by 1.3 times for each 1-mm increase in the "Y" coordinate (P = .002).

The mean voltage threshold was 2.1 V (SD = 1.0) for all contacts that elicited NCSEs. The univariate analysis revealed that contact number was significantly associated with voltage thresholds for NCSE. Contacts 0, 1, 2, and 3 presented with increasingly high voltages to side effects with thresholds (SD) of 1.9 V (1.2), 2.1 V (1.0), 2.2 V (1.1), and 2.5 V (1.1), respectively ($P < .001$). In addition, a univariate pairwise comparison for mean contact

TABLE 3. Proportion of Contacts That Elicited Side Effects During Monopolar Review[a]

	All Contacts, n (%)	Contact 0, n (%)	Contact 1, n (%)	Contact 2, n (%)	Contact 3, n (%)
Capsular					
CSE(+)	208 (65.8)	52 (65.8)	59 (74.7)	53 (67.1)	44 (55.7)
CSE(−)	108 (34.2)	27 (34.2)	20 (25.3)	26 (32.9)	35 (44.3)
P = .009					
Noncapsular					
NCSE(+)	223 (70.6)	62 (78.5)	56 (70.9)	57 (72.2)	48 (60.8)
NCSE(−)	93 (29.4)	17 (21.5)	23 (29.1)	22 (27.8)	31 (39.2)
P = .005					

[a]CSE, capsular side effects; NCSE, noncapsular side effects; (+), occurrence; (−), nonoccurrence.

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

TABLE 4. Correlation Between Anatomic Landmarks, Electrode Coordinates, Distance to Neighboring Structures and Occurrence Vs Nonoccurrence of Capsular Side Effects[a]

	CSE (+), Mean (SD)	CSE (−), Mean (SD)	*P* Value
Anatomic landmarks			
AC–PC distance, mm	26.82 (1.5)	27.27 (1.32)	.16
AC height, mm	10.4 (1.0)	10.1 (1.0)	.36
IC angle, degrees	33.0 (5.9)	33.9 (5.9)	.87
RN lateral edge, mm	8.5 (0.9)	8.6 (1.1)	.10
RN inferior edge, mm	−8.0 (1.2)	−8.2 (1.5)	.86
Electrode angles			
Sagittal angle, degrees	56.3 (6.9)	56.5 (7.7)	.50
Coronal angle, degrees	22.0 (5.2)	21.9 (5.0)	.27
Electrode–IC angle, degrees	10.8 (5.6)	11.9 (6.4)	.19
Contacts coordinates[b]			
X, mm	11.8 (1.6)	12.1 (1.5)	.33
Y, mm	−2.8 (2.0)	−2.7 (2.1)	.17
Z, mm	−4.3 (2.3)	−3.7 (2.3)	.03
Distance			
Contact–IC, mm	2.4 (1.1)	2.8 (1.2)	.14
Contact–RN lateral edge, mm	6.4 (2.5)	6.6 (2.8)	.14
Contact–RN inferior edge, mm	9.8 (2.5)	10.3 (2.8)	.053

[a]CSE, capsular side effects; (+), occurrence; (−), nonoccurrence; AC, anterior commissure; PC, posterior commissure; IC, internal capsule; RN, Red nucleus.
[b]Relative to midcommisural point.

TABLE 5. Correlation Between Anatomic Landmarks, Electrode Coordinates, Distance to Neighboring Structures and Thresholds to Capsular Side Effects[a]

	P Value
Anatomic landmarks	
AC–PC distance, mm	.96
AC height, mm	.054
IC angle, degrees	.035
RN lateral edge, mm	.09
RN inferior edge, mm	.26
Electrode angles	
Sagittal angle, degrees	.36
Coronal angle, degrees	.24
Electrode–IC angle, degrees	.52
Contacts coordinates[b]	
X, mm	.17
Y, mm	.37
Z, mm	.52
Distance	
Contact–IC, mm	.30
Contact–RN lateral edge, mm	.18
Contact–RN inferior edge, mm	.61

[a]AC, anterior commissure; PC, posterior commissure; IC, internal capsule; RN, red nucleus.
[b]Relative to midcommissural point.

values, using Tukey-Kramer adjustments for multiple comparisons, indicated significant threshold differences between contact 0 and 2 ($P = .012$) and contact 0 and 3 ($P < .001$). Thresholds to NCSE were also significantly associated with the IC angle ($P = .006$), with each +1° increase in the IC resulting in a −0.04 V decrease in the voltage threshold. Other anatomic landmarks were not associated with thresholds to NCSE (Table 7). There was a significant univariate correlation between thresholds to NCSE and coronal angle ($P = .02$), with a −0.04 V decrease in the voltage threshold for each +1° increase in the coronal angle. Shorter distances to neighboring structures were also correlated with lower thresholds to NCSE (Table 7), with a +0.1 V increase in the threshold for each +1 mm increase in each distance.

As for the CSE analysis, we evaluated the frequency of NCSE for patients tested with stimulation frequency/PW of 130 Hz/60 µs, utilizing the same 3.6 V cutoff. We found that 88 contacts elicited NCSEs at voltages ≤3.6 V and 19 contacts elicited NCSEs at voltages >3.6 V. There were no significant differences between the 2 groups in the coordinates X ($P = .58$), Y ($P = .77$), and Z ($P = .64$) when a cutoff of 3.6 V was used. Mean coordinates (SD) of contacts that elicited NCSEs at voltages ≤3.6 V were X = 11.8 (1.8), Y = −3.3 (1.9), and Z = −4.5 (2.5),

TABLE 6. Correlation Between Anatomic Landmarks, Electrode Coordinates, Distance to Neighboring Structures and Occurrence vs Nonoccurrence of Noncapsular Side Effects[a]

	NCSE (+) Mean (SD)	NCSE (−) Mean (SD)	*P* Value
Anatomic landmarks			
AC–PC distance, mm	27.09 (1.56)	26.70 (1.15)	.25
AC height, mm	10.4 (1.0)	10.1 (1.0)	.65
IC angle, degrees	33.1 (5.4)	33.7 (7.1)	.74
RN lateral edge, mm	8.6 (1.1)	8.4 (0.6)	.63
RN inferior edge, mm	−8.1 (1.3)	−7.9 (1.2)	.75
Electrode angles			
Sagittal angle, degrees	56.4 (7.3)	56.4 (6.9)	.86
Coronal angle, degrees	21.9 (5.1)	22.1 (5.2)	.94
Electrode–IC angle, degrees	11.1 (5.7)	11.4 (6.5)	.76
Contacts coordinates[b]			
X, mm	11.7 (1.6)	12.3 (1.5)	.03
Y, mm	−2.9 (2.1)	−2.6 (1.8)	.004
Z, mm	−4.2 (2.3)	−3.9 (2.4)	.22
Distance			
Contact–IC, mm	2.5 (1.1)	2.6 (1.3)	.47
Contact–RN lateral edge, mm	6.1 (2.3)	7.2 (3.1)	<.001
Contact–RN inferior edge, mm	9.7 (2.5)	10.6 (2.7)	.003

[a]NCSE, noncapsular side effects; (+), occurrence; (−), nonoccurrence; AC, anterior commissure; PC, posterior commissure; IC, internal capsule; RN, red nucleus.
[b]Relative to midcommisural point.

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

TABLE 7. Correlation Between Anatomic Landmarks, Electrode Coordinates, Distance to Neighboring Structures and Thresholds to Noncapsular Side Effects[a]

	P Value
Anatomic landmarks	
AC–PC distance, mm	.72
AC height, mm	.16
IC angle, degrees	.006
RN lateral edge, mm	.11
RN inferior edge, mm	.69
Electrode angles	
Sagittal angle, degrees	.55
Coronal angle, degrees	.02
Electrode–IC angle, degrees	.76
Contacts coordinates[b]	
X, mm	<.001
Y, mm	<.001
Z, mm	<.001
Distance	
Contact–IC, mm	.02
Contact–RN lateral edge, mm	.004
Contact–RN inferior edge, mm	<.001

[a]AC, anterior commissure; PC, posterior commissure; IC, internal capsule; RN, red nucleus.
[b]Relative to midcommissural point.

whereas mean coordinates (SD) of contacts that elicited NCSE at voltages >3.6 V were X = 12.3 (1.3), Y = −3.0 (2.0), and Z = −3.8 (2.3).

At a fixed stimulation frequency/PW of 130 Hz/90 μs, 75 contacts elicited NCSEs at voltages ≤3.6 V and 2 contacts elicited NCSE at voltages >3.6 V. Once again, these groups could not be compared because of the lack of sufficient samples for each NCSE/contact class, which prohibited the calculation of means and standard deviations.

DISCUSSION

The effects of electrical stimulation in the subthalamic target are not limited to the subthalamic nucleus. Rather, stimulation often extends into adjacent structures and may produce desirable or undesirable effects. Current spread from each contact and the volume of tissue activated are highly variable owing to several factors, including neural tissue anisotropy and inhomogeneity as well as stimulation parameters.[21] Large myelinated axons are more excitable than small-diameter axons and cell bodies, and thus not all fibers within an electric field might be activated.[22,23] For any given distance between the electrode and neural elements, the threshold to generate an action potential can be reached by increasing the stimulation amplitude (voltage or current) or by increasing the PW. Moreover, as the distance between an axon and the stimulating electrode increases, the current needed to generate an action potential increases as well.[24] The orientation between the stimulating electrode and the neuronal membrane can also influence the effect of stimulation. Previous studies have shown that an axon is more likely to be activated by a current flow that is parallel to its axis than by a current flow that is perpendicular.[22,25,26]

Each side effect has a different potential to adapt with time. In our experience, capsular side effects are not likely to habituate and, in fact, may become more noticeable with time. Capsular side effects, when elicited at lower voltage thresholds, can preclude the amplitude from being increased to therapeutic levels and limit motor benefits. Although some NCSEs such as dizziness or diplopia may be less tolerated and require reprogramming, other side effects such as paresthesias are often well tolerated and accepted as a trade-off for DBS clinical benefits. Such effects may also habituate over time.[27] Although NCSEs occurred, on average, at lower voltages than CSEs in the present sample, stimulation amplitude could often be further increased up to the threshold for CSE.

The present data point to factors associated with greater likelihood of capsular and noncapsular side effects, discussed separately below.

Capsular Side Effects

Current spread to the IC can produce side effects such as dystonic limb postures, facial muscle contraction, conjugate eye deviation, and dysarthria.[15,16,27] The IC, containing corticobulbar and corticospinal fibers, descends anteriorly and laterally to the STN, but, at the level of the cerebral peduncles, it is ventral to the STN.[28,29] Activation of corticomesencephalic and corticobulbar axons can cause dysarthria,[30] facial muscle contractions,[16] and conjugate eye deviation by activating projections to abducens nucleus.[15] Likewise, activation of corticobulbar and corticospinal fibers can result in noticeable tonic contractions on the contralateral face and extremities. Our data showed that contacts placed more ventrally were associated with greater occurrence of CSE, probably owing to proximity to the densely packed corticospinal tract in the pontomesencephalic transition. The odds of occurrence of CSEs decreased 16% for each unit increase in contact number, using the common notation where contact 0 is the ventral-most contact (P = .009). Likewise, coordinate Z was correlated with the occurrence of CSEs (P = .03). The practical implications are straightforward, because the data imply that CSEs may be avoided or ameliorated if deeply placed electrodes are pulled dorsally or if dorsal contacts are selected as the active cathodes. However, variability in lead placement in medial-lateral or anteroposterior directions was not correlated with CSEs. A possible explanation is that STN dimensions and position relative to the midcomissural point are variable across individuals.[31,32] Because we used MRI and microelectrode recording to refine our targets, contact location may have varied less in relation to the subthalamic nucleus and neighboring structures than in relation to the MCP. Furthermore, direct targeting techniques are often used as a part of target selection and

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

surgeons intentionally avoid excess proximity to the IC, thus limiting electrode medial-lateral placement range. Indeed, the distance between electrode location and IC only trended toward a correlation with threshold to CSE, in opposition to the findings reported by Tommasi et al.[33] This expected relationship may have been further washed out by intraoperative testing. It is our routine to perform macrostimulation to test for effects and side effects.[18,34] Capsular effects noted at low thresholds intraoperatively prompt the implanting team to move the lead further away from the capsule. Our data also point toward a relationship between the angle of the main axis of the posterior limb of the IC and the probability of capsular effects. The greater the coronal angle of the IC in relation to the midline, the greater the frequency of occurrence of CSE. This finding suggests that additional care in avoiding proximity to the IC may be beneficial in patients that present with larger IC angles, although no absolute cutoff is known. Such decision will have to be weighed carefully against other targeting concerns including risk for NCSEs as discussed below. CSEs were not correlated with the angle between the electrode and the internal capsule fibers, but this relationship may have been limited by the deliberate targeting of choices as discussed above.

Noncapsular Side Effects

Side effects such as paresthesias, unilateral eye deviation, heat sensation, sweating, and dizziness were classified as NCSEs. The anatomic structures associated with these effects may not be known. Sensory symptoms such as contralateral paresthesias may occur owing to current spread to the medial lemniscus, posterior in the subthalamic area. Disconjugate gaze such as ipsilateral adduction may occur with stimulation of the third nerve, medial to the STN. Autonomic side effects including heat sensation and sweating, as well as subjective and unspecific symptoms such as dizziness and awkward feelings, have an unclear anatomoclinical correlation. Rodriguez-Oroz and colleagues[35] reported 2 cases of accidental RN stimulation causing sweating, nausea, malaise, diplopia, ipsilateral ptosis, dizziness, and generalized body sensation of warmth. In the present series we found a significant correlation between NCSEs and proximity to the RN, supporting the hypothesis that stimulation of the RN or its surrounding white matter may explain some effects. Moreover, in our study, these symptoms were correlated with contacts located more medially, posteriorly and inferiorly. The regression model indicated that positioning the contacts more anteriorly improved the odds of not having NCSEs. Further, it indicated that for every 1-mm change in topography dorsally, the voltage threshold for NCSE increased +0.1 V. A remarkable finding was the association between the angle of the posterior limb of the internal capsule and NCSEs. Similarly for CSEs, wider angles between IC and midline were associated with a greater occurrence of side effects. This indicates that these patients may offer complex targeting choices for the surgical team. One of the common strategies for avoiding capsular effects is to position the electrodes more medially. Because patients with larger angles are already at risk for NCSEs, placing the leads more medially may increase the risk further. A possible practical use of these data is to assist in the selection of patients who could be better candidates for lead implantation under anesthesia guided by intraoperative MRI or awake implantation with intraoperative physiology. Patients with wide ICs may be better candidates for awake surgery given that side effects can be ascertained and targeting modified before completion. However, these factors need to be balanced against the many other considerations that surgeons take into account when selecting approaches and techniques.

Most programming parameters were not associated with the occurrence of NCSEs, with the exception of stimulation frequency. The data indicate that the odds of nonoccurrence of NCSEs increased with a 50-Hz increase in frequency across all contacts. This finding could point to the possibility that, although frequency adjustments are not likely to avoid CSE, higher frequencies may limit the occurrence of NCSEs. However, attributing causality to lower frequencies and occurrence of side effects needs to be done carefully, and it may be premature to do so. Our study was retrospective and only a few frequencies were tested, limiting the range of the data. Although frequency adjustment could be helpful in achieving desirable outcomes without lead revision, it could also have a down side and pose another possible trade-off scenario. Increasing the frequency can substantially accelerate battery depletion and require frequent replacement of primary cell generator or a rechargeable system. Both hardware options could be undesirable for some elderly patients with advanced PD.

Limitations

Our study has limitations, mostly related to the retrospective nature of the analysis and postoperative imaging constraints. Although contact number and voltage were systematically varied, other programming factors such as frequency were not, so we lack data to definitely determine how changing the frequency might reduce or avoid a side effect. Furthermore, contact localization was based on coregistration of postoperative CT scans with preoperative MRIs. This choice is based in part on MRI safety concerns and limitations for acquisition of multisequence scans. Although the present technique is reliable and reproducible, it does not allow for direct visualization of brainstem structures after lead placement. This may become possible in the future if MRI-compatible systems become routinely available.

CONCLUSION

Stimulation of the subthalamic area can lead to side effects due to current spread to adjacent structures. Although CSEs may be the most common programming limitation, the present data indicate that targeting can also significantly influence the occurrence of NCSEs and consequently limit DBS programming.

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

A better understanding of how patient anatomy, stimulation parameters, and lead location in relation to neighboring structures influence the occurrence of CSEs or NCSEs can be useful to inform targeting strategies.

Disclosures

Caio M. Matias: Scholarship from the CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, Brasilia—DF 70.040-020, Brazil. Process number Bex 2536/13-7. Raja Mehanna: Sub principal investigator for the CD Flex (2% effort) and Mysticol (2% effort) studies. Andre G. Machado: Consulting: Spinal Modulation, Functional Neuromodulation and Deep Brain Innovation. Distribution rights from intellectual property: Enspire, ATI, and Cardionomics. Fellowship support: Medtronic. Research Funding: NIH. The other authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

REFERENCES

1. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003; 349(20):1925-1934.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
3. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-622.
4. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(13): 2327-2334.
5. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(13):956-963.
6. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2003;99(3):489-495.
7. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(1): 37-44.
8. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2077-2091.
9. Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79(1):55-65.
10. Montgomery E. *Deep Brain Stimulation Programming: Principles and Practice.* New York: Oxford University Press, Inc.; 2010.
11. Godinho F, Thobois S, Magnin M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: anatomical and electrophysiological localization of active contacts. *J Neurol.* 2006;253(10):1347-1355.
12. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(8):1036-1046.
13. Tamma F, Caputo E, Chiesa V, et al. Anatomo-clinical correlation of intra-operative stimulation-induced side-effects during HF-DBS of the subthalamic nucleus. *Neurol Sci.* 2002;23(suppl 2):S109-S110.
14. Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, et al. Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. *Eur J Neurol.* 2006;13 (9):963-971.
15. Shields DC, Gorgulho A, Behnke E, Malkasian D, DeSalles AA. Contralateral conjugate eye deviation during deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg.* 2007;107(1):37-42.
16. Gorgulho AA, Shields DC, Malkasian D, Behnke E, Desalles AA. Stereotactic coordinates associated with facial musculature contraction during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg.* 2009;110(6):1317-1321.
17. Fytagoridis A, Astrom M, Wardell K, Blomstedt P. Stimulation-induced side effects in the posterior subthalamic area: distribution, characteristics and visualization. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(1):65-71.
18. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord.* 2006;21(suppl 14):S247-S258.
19. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord.* 2006;21(suppl 14):S259-S283.
20. Machado A, Fernandez HH, Deogaonkar M. Deep brain stimulation: what can patients expect from it? *Clev Clin J Med.* 2012;79(2):113-120.
21. Olanow CW, Freeman T, Kordower J. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(2):146; author reply 147.
22. Ranck JB Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 1975;98(3):417-440.
23. McIntyre CC, Grill WM. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys J.* 1999;76(2):878-888.
24. Stoney SD Jr, Thompson WD, Asanuma H. Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current. *J Neurophysiol.* 1968;31(5):659-669.
25. Rushton WA. The effect upon the threshold for nervous excitation of the length of nerve exposed, and the angle between current and nerve. *J Physiol.* 1927;63(4): 357-377.
26. Rudin DO, Eisenman G. The action potential of spinal axons in vitro. *J Gen Physiol.* 1954;37(4):505-538.
27. Pollak P, Krack P, Fraix V, et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(suppl 3): S155-S161.
28. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(pt 1):4-20.
29. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain.* 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1977.
30. Pinto S, Gentil M, Krack P, et al. Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Mov Disord.* 2005;20(11):1507-1515.
31. Richter EO, Hoque T, Halliday W, Lozano AM, Saint-Cyr JA. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2004;100(3): 541-546.
32. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Stereotactic anatomy of the human subthalamic nucleus: providing coordinates for accurate electrode placement. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014;75(4):289-298.
33. Tommasi G, Krack P, Fraix V, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(7):813-819.
34. Machado AG, Deogaonkar M, Cooper S. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleve Clin J Med.* 2012;79 (suppl 2):S19-S24.
35. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Leiva C, et al. Neuronal activity of the red nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(6):908-911.

Acknowledgment

The authors would like to thank the Cleveland Clinic Center for Medical Art and Photography for the support with figures.

COMMENTS

In this retrospective analysis of 46 patients, the authors sought to determine whether individual anatomic features, the location of DBS electrodes, or stimulation parameters correlate with the occurrence of capsular side effects (CSEs) and noncapsular side effects (NCSEs), in the context of STN DBS implantation.

The authors measured a comprehensive set of electrode, anatomic, and stimulation parameters to determine any correlation between these parameters and the presence of side effects. Conclusions drawn from the observed correlations derived from a sufficiently large population of patient and electrode data, and correspond to previous findings in the

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

literature regarding best practice for mitigating side effects in STN DBS placement. More importantly, the authors suggest novel strategies for avoiding the occurrence of both CSEs and NCSEs based on individual anatomic parameters. This work provides useful information aimed at improving STN DBS trajectory planning and risk stratification with respect to patient-specific neuroanatomy and appropriate selection of DBS procedural strategy (asleep and imaging-based vs awake with electrophysiological validation).

John Thompson
Aviva Abosch
Aurora, Colorado

In this well-written retrospective analysis, the authors present the importance of careful target planning to minimize residual stimulation side effects of subthalamic deep brain stimulation (STN-DBS) for PD patients. With a suitable sample size and thorough statistical analyses, the study strengthened previous research with several repeated anatomic findings, as well as reporting an important novel finding with large clinical implications for DBS for PD. The efficacy of STN DBS for PD patients is largely dependent on accurate targeting, to limit stimulation of surrounding structures.[1] Overall, the study was very comprehensive and provided important guidance for target planning preceding subthalamic DBS implantation. As the field of functional neurosurgery evolves, our techniques are constantly reexamined and refined, and with research such as this study, we perfect the efficacy of advanced techniques used to manipulate the human brain.

Clinically, this study has several important implications for surgical planning, lead revision, and program maintenance. In agreement with previous studies, this article found a significant relationship between deeper contacts and capsular side effects, likely due to unwanted stimulation of corticobulbar and corticospinal tracts near the pontomesencephalic transition.[2,3] Thus, by simply pulling the lead up 500 μm, capsular side effects can be limited. This realization explains a relatively common intraoperative phenomenon and provides a simple solution without replacing the lead. If this phenomenon is appreciated postoperatively, more superior contacts including contact 3 may be utilized in programming. Additionally, the study strengthened the theory by Rodriguez-Oroz and colleagues[4] implicating unsought stimulation of the red nucleus to noncapsular side effects, such as paresthesias, bodily heat sensation, sweating, and dizziness. The article suggested the importance of more anterior and dorsal lead placement to prevent such effects, which is supported by the anatomic location of the red nucleus posteriomedially bordering the STN.[5] Interestingly, the article further found that patients with larger "internal capsule angles" (between posterior limb and midline) were more likely to present with *both* capsular and noncapsular adverse effects. This novel finding suggests a more vulnerable patient population, where more meticulous planning and surgical technique are implicated.

Heather Smith
Julie G. Pilitsis
Albany, New York

1. Tamma F, Caputo E, Chiesa V, et al. Anatomo-clinical correlation of intraoperative stimulation-induced side-effects during HF-DBS of the subthalamic nucleus. *Neurol Sci.* 2002;23(suppl 2):S109-S110.
2. Mcclelland S, Ford B, Senatus PB, et al. Subthalamic stimulation for parkinson disease: determination of electrode location necessary for clinical efficacy. *Neurosurg Focus.* 2005;19(5):E12.
3. Tommasi G, Krack P, Fraix V, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(7):813-819.
4. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128(pt 10):2240-2249.
5. Gross RE, Krack P, Rodriguez-oroz MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for parkinson's disease and tremor. *Mov Disord.* 2006;21(suppl 14):S259-S283.

Copyright © Congress of Neurological Surgeons. Unauthorized reproduction of this article is prohibited