

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências  
Cirúrgicas

“Relação entre a espessura cortical na ressonância magnética pré-operatória e a melhora clínica após o tratamento cirúrgico da doença de Parkinson”

Leonardo Almeida Frizon

Porto Alegre, 2020

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências  
Cirúrgicas

“Relação entre a espessura cortical na ressonância magnética pré-operatória e a melhora clínica após o tratamento cirúrgico da doença de Parkinson”

**Leonardo Almeida Frizon**

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Stefani

Co-orientador no exterior: Prof. Dr. Andre Machado

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Frizon, Leonardo Almeida

Relação entre a espessura cortical na ressonância magnética pré-operatória e a melhora clínica após o tratamento cirúrgico da doença de Parkinson / Leonardo Almeida Frizon. -- 2020.

72 f.

Orientador: Marco Antonio Stefani.

Coorientador: Andre Guelman Gomes Machado.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Doença de Parkinson. 2. estimulação cerebral profunda. 3. distúrbios do movimento. 4. preditores de imagem . 5. nucleo subtalâmico. I. Stefani, Marco Antonio, orient. II. Machado, Andre Guelman Gomes, coorient. III. Título.

## DEDICATÓRIA

À minha esposa Aline, meu porto seguro.

Às minhas filhas Julia e Laura, que nasceram poucos meses antes do início dessa tese e hoje são as minhas maiores inspirações para ir mais longe.

Aos meus pais Leonir e Lourdes, por todo o esforço que fizeram para eu chegar até aqui.

## AGRADECIMENTOS

À minha esposa Aline, pelo apoio incondicional sempre.

Ao Prof. Dr. Alexandre Novicki Francisco, por ter me proporcionado o primeiro contato com a neurocirurgia funcional e por todos os ensinamentos até aqui.

Ao Prof. Dr. André Machado pelo exemplo, orientação, e por todos os ensinamentos durante o meu fellowship em Cleveland e na realização desse projeto.

Ao Prof. Dr. Gustavo Isolan pela amizade e estímulo para a realização do doutorado.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Stefani pela orientação, disponibilidade e confiança.

*To Cleveland Clinic team, especially Raghavan Gopalakrishnan and Olivia Hogue, for all their help and support during this project*

## RESUMO

**Introdução:** Estimulação cerebral profunda (ECP) é um tratamento amplamente estabelecido para doença de Parkinson (DP). Enquanto preditores clínicos como a resposta ao levodopa são bem conhecidos, ainda permanece a necessidade de um preditor objetivo e imparcial na prática clínica. Nós realizamos um estudo exploratório para analisar se a espessura cortical, medida na ressonância magnética (RM) pré-operatória, se correlaciona com o desfecho pós-operatório.

**Métodos:** Usando o Freesurfer, nós medimos a espessura cortical na RM pré-operatória de 38 pacientes que foram submetidos à ECP bilateral do núcleo subtalâmico (NST) para DP durante um período de 4 anos. As subseções de sintomas motores e de experiência da vida diária do *Unified Parkinson Disease Rating Score* (partes III e II) foram coletados antes e 6 meses após a cirurgia. Como análise inicial, uma série de correlações parciais foram realizadas para avaliar a correlação entre o resultado da cirurgia e a média da espessura cortical de regiões de interesse (ROI) pré-definidas, ajustando por possíveis fatores de confusão, sem correção para comparações múltiplas. Uma análise confirmatória, baseada em vértices foi realizada usando correção para comparações múltiplas.

**Resultados:** Baseado na análise por ROI, a correlação mais forte com o desfecho motor foi encontrada com o córtex occipital lateral esquerdo. Pacientes com maior espessura cortical nesta região apresentaram uma melhora maior nos sintomas motores. Esta relação também foi confirmada na análise vértice-por-vértice. Maior espessura cortical nas regiões frontal e temporal pode estar correlacionada com uma melhora mais importante no UPDRS II, mas isso não foi confirmado na análise vértice-por-vértice.

**Conclusões:** Nossos dados indicam que maior espessura cortical em áreas visuo-motoras está correlacionada ao desfecho motor depois de ECP para DP.

**Palavras-chaves:** Doença de Parkinson, Estimulação cerebral profunda, núcleo subtalâmico, distúrbios do movimento, preditores de imagem

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Deep brain stimulation (DBS) is a widely accepted therapy for Parkinson's disease. While outcome predictors such as levodopa-response are well established, there remains a need for objective and unbiased predictors in clinical practice. We performed an exploratory study to examine whether cortical thickness, derived from preoperative MRI, correlates with postoperative outcome.

**Methods:** Using freesurfer, we measured cortical thickness on the preoperative MRI of 38 patients who underwent bilateral STN-DBS for PD during a 4-year period. The Unified Parkinson Disease Rating motor (UPDRS III) and experiences of daily living subscales (UPDRS II) were collected at baseline and six months after surgery. As an initial analysis, a series of partial correlations was conducted to evaluate the association between postoperative outcome scores and average cortical thickness from predefined regions of interest, adjusting for candidate confounders, without correcting for multiple comparisons. A confirmatory vertex-wise analysis was performed using a cluster-wise correction for multiple comparisons.

**Results:** Based on the ROI analysis, the strongest correlation with motor outcome was found to be with the left lateral-occipital cortex. Patients with greater cortical thickness in this area presented with greater improvements in motor scores. This relationship was also supported by the vertex-wise analysis. Greater cortical thickness in frontal and temporal regions may be correlated with greater post-operative improvements in UPDRS II, but this was not confirmed in the vertex-wise analysis.

**Conclusions:** Our data indicate that greater cortical thickness in visuo-motor areas is correlated with motor outcomes after DBS for PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, Deep Brain Stimulation, Subthalamic Nucleus, Movement Disorders, Image Predictors

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação das áreas corticais (adaptadas do atlas Desikan-Killiany) onde as espessuras corticais mostraram correlação com a pontuação do UPDRS III. Uma correlação forte é demonstrada em vermelho e correlações moderadas são mostradas em amarelo..... 38

Figura 2: Representação das áreas corticais (adaptadas do atlas Desikan-Killiany) onde as espessuras corticais mostraram correlação com a pontuação do UPDRS II. Correlações fortes são demonstradas em vermelho e correlações moderadas são mostradas em amarelo.....40

Figura 3: Análise baseada em vértices mostrando correlação da espessura cortical pre-operatória com a porcentagem de melhora no UPDRS III após a cirurgia. A barra de cores mostra os valores-t.....41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes .....	37
Tabela 2. Coeficientes de correlação com UPDRS-III e valores-p (n = 36) .....	51
Tabela 3. Coeficientes de correlação com UPDRS-II e valores-p (n = 26) .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

DP	Doença de Parkinson
ECP	Estimulação cerebral profunda
NST	Núcleo subtalâmico
GPI	Globo Pálido interno
UPDRS	<i>Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
ROI	Regiões de Interesse
RM	Ressonância magnética
MDRS-II	Mattis Dementia Rating Scale- Segunda edição

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO / REVISÃO DA LITERATURA .....	12
2.1. Tratamento da doença de Parkinson .....	14
2.2. Procedimento cirúrgico .....	15
2.3. Preditores clínicos da resposta ao tratamento cirúrgico .....	16
2.4. Características de imagem como preditores da resposta ao tratamento cirúrgico.	17
2.5. Avaliação da espessura cortical.....	17
2.6. Análise da espessura cortical na doença de Parkinson usando o Freesurfer.....	18
3. OBJETIVOS.....	21
4. REFERÊNCIAS .....	22
5. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS .....	30
6. ANEXOS.....	51

## 1. INTRODUÇÃO

A estimulação cerebral profunda (ECP) do núcleo subtalâmico (NST) é uma terapia estabelecida para pacientes com doença de Parkinson (DP). (KLEINER-FISMAN et al., 2006) Atualmente o tratamento cirúrgico é utilizado em pacientes com sintomas refratários ao tratamento medicamentoso e que apresentem principalmente flutuações motoras ou discinesias, o que é muito comum com o decorrer do tratamento. Pacientes que apresentem uma melhora significativa dos sintomas motores com o uso do Levodopa estão mais propensos a responder melhor ao tratamento cirúrgico. Diversos outros preditores clínicos de desfechos satisfatórios após a cirurgia, embora ainda sob debate, têm sido extensamente descritos na literatura. (DANIELS et al., 2011; FLODEN et al., 2014; SMEDING et al., 2011) Ainda assim, há a necessidade de se investigar um biomarcador pré-operatório objetivo e investigador-independente, como uma característica de imagem na ressonância magnética (RM), capaz prever o resultado da ECP em pacientes com DP e consequentemente refinar a seleção pré-operatória. Estudos anteriores que utilizaram medidas baseadas em *voxels* demonstraram correlações entre o volume da substância branca (HAMASAKI et al., 2010), do hipocampo (AYBEK et al., 2009) e do mesencéfalo (BONNEVILLE et al., 2005) com os resultados da cirurgia. No entanto, medidas de espessura cortical baseadas na geometria da superfície cerebral parecem ser mais sensíveis para detectar alterações regionais de degeneração cortical. (LERCH; EVANS, 2005b; PEREIRA et al., 2012) Mudanças na espessura cortical podem ocorrer antes da morte neuronal e estão associadas a complexidade da estrutura neuronal. (FREEMAN et al., 2008; LA FOUGÈRE et al., 2011) O objetivo principal desse estudo foi realizar uma investigação ampla e exploratória das medidas de espessura cortical na RM pré-operatória que podem estar correlacionadas com desfechos pós-operatórios em pacientes que foram submetidos à ECP do NST.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO / REVISÃO DA LITERATURA

A DP foi descrita pela primeira vez no século XIX, por James Parkinson.(PARKINSON, 2002) Trata-se de uma doença degenerativa crônica cujo principal fator de risco é o envelhecimento.(KALIA; LANG, 2015) O impacto desta doença é demonstrado pelo fato de pacientes com DP apresentarem uma mortalidade 2 a 5 vezes maior quando comparados com pacientes da mesma idade.(LANG; LOZANO, 1998a) A prevalência da DP na população idosa pode variar de 0,7 a 3,6% em diferentes países, sendo 3,3% no Brasil na população acima de 64 anos. A incidência varia de 8 a 18 por 100.000.(BARBOSA; CARAMELLI; GUERRA, 2006) Essas variações podem ocorrer não apenas por diferenças étnicas e ambientais, mas principalmente por diferenças metodológicas, como critérios de diagnóstico e desenho da pesquisa.(DE LAU; BRETELER, 2006) A incidência da doença é rara antes dos 50 anos e aumenta significativamente após os 60 anos. Diversos estudos encontraram evidência de uma maior incidência em homens.(BARBOSA; CARAMELLI; GUERRA, 2006; DE LAU; BRETELER, 2006)

Na DP ocorre a morte neuronal em diferentes áreas do sistema nervoso central, em especial na pars compacta da substância nigra. A deficiência de dopamina na via nigro-estriatal, secundária a perda neuronal, é a principal responsável pelos sintomas da doença. O mecanismo exato causador da perda seletiva de células dopaminérgicas permanece incompreendido. No entanto, outros neurotransmissores além da dopamina (incluindo serotonina, acetilcolina e norepinefrina) também estão envolvidos assim como a doença também acomete diversas outras áreas além dos núcleos da base.(FACTOR; MCDONALD; GOLDSTEIN, 2017; MAILLET et al., 2016; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017) O marcador neuropatológico da doença é a presença dos chamados corpos de Lewy, que são corpos de inclusão citoplasmáticas que têm como maiores componentes agregados da proteína alfa-sinucleína. O modelo mais aceito atualmente para explicar a progressão da doença é o modelo de Braak. Este modelo define seis estágios evolutivos na DP, sugerindo que a doença inicialmente acomete o bulbo (núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago) e bulbo olfatório (estágios 1 e 2), levando à sintomas que ocorrem antes do aparecimento da doença, como distúrbios do sono e perda do

olfato. Posteriormente a doença progride para a substância nigra, outras estruturas mesencefálicas e sistema límbico (estágios 3 e 4), quando geralmente a doença é diagnosticada. Na DP mais avançada, múltiplas regiões do córtex cerebral são envolvidas (estágios 5 e 6).(BRAAK et al., 2003) Apesar dos fatores de risco do meio receberem considerável atenção, atualmente há uma crescente investigação e evidência da susceptibilidade genética na DP.(GREENAMYRE, 2004)

A tríade clássica de sintomas da doença descrita por Parkinson é composta por bradicinesia, tremor e rigidez. A bradicinesia é um sintoma característico e também o mais incapacitante da doença e geralmente está presente desde o início, prejudicando as atividades da vida diária. Esse sintoma se caracteriza como uma lentificação para planejar, iniciar e executar movimentos e pode ser evidenciado ao pedir para o paciente fazer movimentos rápidos e repetitivos. O tremor em repouso, quando presente, é o sintoma mais evidente da doença, ocorre inicialmente unilateral e tem como característica uma frequência entre 4-6 hz. A rigidez é plástica, em “roda denteada”, e ocorre tanto proximal quanto distal. Além da tríade clássica, outros sintomas motores como instabilidade postural, postura em flexão e episódios de incapacidade de iniciar a marcha (*freezing*) também são característicos da doença. O diagnóstico da DP é baseado em critérios clínicos que requerem além do parkinsonismo (definido como bradicinesia associada a tremor de repouso, rigidez, ou ambos) também alguns outros critérios que suportem o diagnóstico assim como a ausência de sinais de alerta para outras síndromes parkinsonianas.(POSTUMA et al., 2015)

Sintomas não motores também aparecem durante todo o curso da doença, muitas vezes precedendo os sintomas motores, e devem ser questionados durante a investigação diagnóstica. Exemplos de sintomas não motores da DP incluem disfunção autonômica, desordens cognitivas e comportamentais e distúrbios do sono.(JANKOVIC, 2008; KALIA; LANG, 2015; LANG; LOZANO, 1998a) A disfunção autonômica se manifesta na DP como hipotensão ortostática, disfunção erétil e disfunção esfinteriana (urgência e incontinência urinária) assim como disfagia, sialorréia e distúrbios da motilidade intestinal. Entre alterações cognitivas e de comportamento podemos encontrar manifestações clínicas que podem ser tão ou mais incapacitantes quando comparadas aos sintomas motores, como por exemplo distúrbio cognitivo leve ou demência, depressão, apatia, ansiedade, alucinações e

psicose. Embora os distúrbios do sono tenham sido amplamente atribuídos ao tratamento medicamentoso no passado, atualmente sabe-se que alguns são características da própria doença. O distúrbio comportamental do sono REM, por exemplo, é considerado um sintoma pré-motor da DP no qual há uma perda da atonia muscular característica dessa fase do sono e clinicamente se manifesta por movimentos associados com o conteúdo do sono e comportamento agressivo associado ao mesmo.(MUNHOZ et al., 2015; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017)

## 2.1. Tratamento da doença de Parkinson

Atualmente o tratamento sintomático inicial da DP é clínico e visa o controle dos sintomas. Nenhum tratamento até agora se mostrou eficiente em retardar a progressão da doença. Drogas que aumentam as concentrações intracerebrais de dopamina ou estimulam os receptores dopaminérgicos são as mais utilizadas no controle dos sintomas motores. Preparações contendo levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase B são terapias iniciais mais recomendadas. Além do tratamento medicamentoso, diversas outras modalidades de reabilitação envolvendo educação física, fisioterapia, terapia ocupacional e fonoaudiologia também são importantes no tratamento. .(ARMSTRONG; OKUN, 2020; LANG; LOZANO, 1998b)

O tratamento cirúrgico atualmente é reservado para pacientes com sintomas motores refratários ao tratamento medicamentoso assim como pacientes que apresentam complicações farmacológicas tais como flutuações motoras ou discinesias, o que é muito comum com o decorrer do tratamento.(DEUSCHL et al., 2006) No entanto, quando iniciar o tratamento cirúrgico e o refinamento na escolha dos melhores candidatos ainda é tópico de debate.(BRONSTEIN et al., 2011; SCHUEPBACH et al., 2013) Idealmente, a seleção pré-operatória dos pacientes é baseada na avaliação de uma equipe multidisciplinar composta por neurologistas,

neurocirurgiões, neuropsicólogos e psiquiatras (quando necessário).(FLODEN et al., 2015; KUBU et al., 2017; MACHADO; FERNANDEZ; DEOGAONKAR, 2012)

## 2.2. Procedimento cirúrgico

O interesse pelo tratamento cirúrgico da DP e outros distúrbios de movimento remonta ao século XIX. Ressecções corticais e outros procedimentos ablativos subcorticais já foram utilizados.(GURIDI; LOZANO, 1997; SPEELMAN; BOSCH, 1998) O surgimento da estereotaxia em 1947, desenvolvida por Spiegel e Wycis proporcionou uma nova modalidade de tratamento menos invasiva e mais consistente.(SPIEGEL et al., 1947) Diversos estudos envolvendo lesões estereotáxicas no tálamo e globo pálido interno foram publicados nas décadas de 50 e 60. No entanto, o surgimento do Levodopa em 1968 relegou o tratamento cirúrgico contemporâneo da DP a segundo plano por alguns anos. Apenas nos anos 70 e 80, quando ficaram evidentes complicações relacionadas ao levodopa tais como discinesias e flutuação de sintomas, foi ressurgindo o interesse pelo tratamento cirúrgico.(VITEK; BAKAY; DELONG, 1997) Com o ressurgimento do tratamento cirúrgico da DP e as observações dos efeitos intra-operatórios da estimulação durante cirurgias estereotáxicas ablativas pavimentou-se o desenvolvimento da estimulação cerebral profunda (ECP) ou do *inglês deep brain stimulation* (DBS) para o tratamento não apenas da DP mas de outros distúrbios do movimento como distonia e tremor essencial.(BENABID et al., 1987; KRAUSS et al., 2002; PAHWA et al., 2001) Diversos estudos já comprovaram a eficácia do tratamento com ECP no longo prazo assim como o melhor custo-benefício quando comparado ao tratamento clínico otimizado.(BRONSTEIN et al., 2011; DEUSCHL et al., 2006; HAMANI et al., 2005; KRACK et al., 2003; SURUCU et al., 2011) Em relação aos procedimentos estereotáxicos ablativos, apesar do custo maior, a ECP tem a vantagem de ser potencialmente reversível. No entanto, convém ponderar que a cirurgia ablativa apresenta vasta evidência de eficácia e não deve ser abandonada como opção terapêutica em casos selecionados.(GROSS, 2008; LAITINEN; BERGENHEIM; HARIZ, 1992; SPINDOLA et al., 2017) Além disso, recentemente tem crescido o

interesse em neurocirurgias ablativas com a possibilidade de ablações com ultrassom focado de alta intensidade guiadas por RM.(FASANO et al., 2017)

A técnica de implante eletrodos por estereotaxia está bem estabelecida, assim como a técnica para micro-registro dos alvos subcorticais.(MACHADO et al., 2006; MEHANNA et al., 2017) O uso de micro-registro intraoperatório assim como da estimulação intraoperatória e o impacto nos resultados quando comparados à cirurgia guiada apenas por imagem, com o paciente sob anestesia geral, têm sido alvo de debate.(ELKAIM et al., 2019; ZRINZO et al., 2016) O mecanismo de ação da ECP ainda não é completamente entendido e parece resultar de uma combinação de fatores e os mecanismos podem variar de acordo com condição sendo tratada e o alvo a ser estimulado.(CAGNAN et al., 2019; HERRINGTON; CHENG; ESKANDAR, 2016; MONTGOMERY, JR, 2016) O alvo mais comum utilizado para o tratamento com ECP é o núcleo subtalâmico (NST), seguido pelo globo pálido interno (GPi).(WILLIAMS; FOOTE; OKUN, 2014) A estimulação do NST é eficaz para tratar tremor, rigidez, bradicinesia e flutuações motoras além de possibilitar uma maior redução da necessidade de medicação dopaminérgica no pós-operatório. O globo pálido interno geralmente é escolhido nos casos que apresentam discinesias secundárias à dopamina(GREGORY, 2002) mas também é o principal alvo de escolha para o tratamento de DP em alguns centros.

### 2.3. Preditores clínicos da resposta ao tratamento cirúrgico

Critérios de seleção rigorosos são fundamentais para a seleção dos pacientes cirúrgicos. A resposta dos sintomas do paciente ao tratamento com levodopa é amplamente aceita como o melhor preditor do resultado da cirurgia. Pacientes que apresentem uma melhora significativa dos sintomas motores com o uso do Levodopa estão mais propensos a responder melhor ao tratamento cirúrgico.(BRONSTEIN et al., 2011; CHARLES et al., 2002; KLEINER-FISMAN et al., 2006) Fatores como duração da doença, sexo, idade e índice de qualidade de vida pré-operatórios já foram apontados como preditores do desfecho pós-operatório.(CHARLES et al., 2002; CHIOU, 2015; FLODEN et al., 2014; JAGGI et al., 2004; SMEDING et al., 2011) Há

um crescente interesse por outros fatores pré-operatórios objetivos que possam prever o resultado da cirurgia para DP e conseqüentemente refinar a seleção pré-operatória e melhor informar o paciente sobre as chances de melhora com o tratamento. A utilização de modelos prognósticos, envolvendo múltiplas características clínicas também pode melhorar a seleção dos candidatos à cirurgia.(FRIZON et al., 2019)

#### 2.4. Características de imagem como preditores da resposta ao tratamento cirúrgico

Ainda que características clínicas como a resposta ao levodopa sejam efetivas e bem estabelecidas, há a necessidade de se investigar fatores preditores mais objetivos, como características de imagem, que possam prever a melhora após o tratamento cirúrgico na DP. Alguns estudos que usaram medidas baseadas em *voxels* demonstraram que um volume maior de substância branca(HAMASAKI et al., 2010), hipocampo(AYBEK et al., 2009) e um volume menor da superfície mesencefálica estão correlacionados com os desfechos motores e não motores.(BONNEVILLE et al., 2005) Entretanto, a análise da espessura cortical medida através de definições geométricas parece ser mais sensível à decomposição da substância cinzenta.(LERCH; EVANS, 2005b) Isso sugere que medidas baseadas na superfície podem ser um marcador para degeneração cortical na DP(PEREIRA et al., 2012) e ajudar na predição dos resultados.

#### 2.5. Avaliação da espessura cortical

A análise de características anatômicas na RM que quantifiquem a degeneração cerebral global ou local pode ser feita de diversos métodos como análise baseada em voxels, análise das áreas e profundidades dos sulcos e da espessura cortical. A análise da espessura cortical, como a realizada, com o software Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), parece ser mais sensível para identificar alterações regionais da substância cinzenta associada à DP.(PEREIRA et al., 2012)

O Freesurfer é um software livre que permite a análise automatizada da espessura cortical de uma maneira objetiva e reproduzível. Através de algoritmos computacionais, é possível avaliar a espessura do manto cortical ponto por ponto, o que é difícil numa análise radiológica convencional devido às convoluções cerebrais.(FISCHL; DALE, 2000)

A espessura cortical utilizando o Freesurfer está associada, em publicações prévias na literatura, com características da complexidade da estrutura neuronal como o tamanho do neurônio, arborização dendrítica e abundância de terminações pré-sinápticas.(FREEMAN et al., 2008) Mudanças na espessura cortical podem ocorrer até mesmo antes da morte neuronal, sendo secundárias a mudanças no metabolismo.(LA FOUGÈRE et al., 2011) Além disso, o mapa da atrofia cortical se sobrepõe a áreas que exibem grande concentração de corpos de Lewy entre pacientes com DP.(LYOO; RYU; LEE, 2010)

No campo da neuroimagem, calcular o tamanho da amostra para um estudo é complicado pelo fato do poder estatístico não ser uniforme no córtex e estruturas subcorticais.(PARDOE; ABBOTT; JACKSON, 2013) Portanto, diferentes tamanhos amostrais podem ser requeridos para diferentes regiões corticais. Muthuraman et al. mostraram que a espessura do córtex motor frontal pode prever o desfecho motor na ECP do núcleo NST na DP utilizando uma amostra de 31 pacientes.(MUTHURAMAN et al., 2017)

## 2.6. Análise da espessura cortical na doença de Parkinson usando o Freesurfer

Alguns estudos já demonstraram a associação da espessura cortical, volume da amígdala, do corpo caloso e do *striatum* a características clínicas e evolutivas da DP e de outras doenças degenerativas usando o Freesurfer.(CAMPABADAL et al., 2017; CLAASSEN et al., 2016; GOLDMAN et al., 2017; JUBAULT et al., 2011; MADHYASTHA et al., 2015; VRIEND et al., 2016; WANG et al., 2010) Entretanto, em pacientes com DP não demenciados, como é o caso dos pacientes que são

submetidos à ECP, os resultados são heterogêneos e um padrão de degeneração ainda não foi identificado conclusivamente.(ZAREI et al., 2013)

Entre as características da DP associadas à espessura cortical há estudos demonstrando que pacientes com transtornos de impulsividade apresentam uma diminuição da espessura cortical principalmente em regiões límbicas e pré-frontais mediais.(BIUNDO et al., 2015; PELLICANO et al., 2015; TESSITORE et al., 2016) A ocorrência de discinesias induzidas por levodopa já foi correlacionada com uma espessura cortical aumentada na região pré-frontal, no sulco frontal inferior.(CERASA et al., 2013) Zanigni et al. mostraram um aumento da espessura na região do pré-cuneus em pacientes com DP em estágio inicial associada a depressão. Todos os pacientes foram submetidos a uma extensa avaliação neuropsicológica para excluir que alguma alteração significativa em algum domínio cognitivo pudesse explicar a associação.(ZANIGNI et al., 2017) Pacientes com distúrbios de marcha, quando comparados a pacientes com DP sem distúrbios de marcha, apresentaram menor espessura cortical em regiões cerebrais mediais do córtex frontal, parietal e occipital bilateral. (PIETRACUPA et al., 2018; VASTIK et al., 2017)

Possíveis marcadores de imagem que possam prever ou estar correlacionados com a demência associada à DP têm sido largamente estudados utilizando medidas da espessura cortical. Pacientes com DP com déficit cognitivo leve apresentam uma atrofia mais acentuada e extensa quando comparados a pacientes sem déficit cognitivo. Além de atrofia frontal, a maior extensão dessa atrofia para regiões posteriores temporo-parietais parece ser um biomarcador entre os pacientes que provavelmente irão evoluir para demência. (DANTI et al., 2015; MAK et al., 2015; PEREIRA et al., 2014; SEGURA et al., 2014) Além disso, correlações mais específicas como entre déficits de linguagem e atrofia da *pars triangularis* do giro frontal inferior também estão relatadas.(DI TELLA et al., 2018)

Diferentes padrões de evolução da atrofia cortical também têm sido identificados e correlacionados com características fenotípicas da doença. Uribe et al. encontraram 3 padrões de atrofia em pacientes com DP não demenciados: atrofia temporo-parietal com distúrbio cognitivo, atrofia frontal e occipital em pacientes com DP de início mais jovem e um terceiro padrão de pacientes sem atrofia cortical evidente.(URIBE et al., 2016) Os autores acompanharam a progressão da atrofia

cortical desses pacientes ao longo de 4 anos e encontraram diferentes progressões entre os padrões encontrados. Os pacientes que já apresentavam um padrão de atrofia temporo-parietal no estudo anterior tiveram um maior comprometimento das atividades da vida diária no período do estudo.(URIBE et al., 2019)

Poucos estudos avaliaram a correlação entre a espessura cortical e os desfechos cirúrgicos. Muthuraman et al. mostraram que a espessura do córtex motor frontal pode prever o desfecho motor da ECP do NST nos pacientes com DP. Os autores inferiram que o sucesso da estimulação depende diretamente da integridade da substância cinzenta desta região.(MUTHURAMAN et al., 2017) Younce et al. investigaram a associação de medidas corticais com o desfecho motor após a ECP bilateral do NST em 86 pacientes. Eles não encontram correlações significativas entre regiões corticais predefinidas de acordo a revisão de estudos prévios (regiões parietal inferior, supramarginal; pré-central, pós-central e paracentral; temporal superior e transversa; e córtex hipocampal e parahipocampal). (YOUNCE et al., 2018) Planche et al., em um estudo prospectivo, investigaram se alguma característica de imagem pré-operatória poderia prever o declínio cognitivo após a cirurgia e encontraram que a espessura dos giros frontais superior esquerdo e direito estava associada com declínio cognitivo em paciente com DP após o implante de eletrodos bilaterais no NST.(PLANCHE et al., 2018)

### 3. OBJETIVOS

O objetivo geral desse trabalho foi produzir uma investigação exploratória de medidas da espessura cortical na RM que podem estar correlacionadas com os desfechos cirúrgicos entre pacientes com DP que foram submetidos à implante de eletrodo de ECP no NST.

Os objetivos específicos foram:

- Obter as médias de medidas de espessura cortical de regiões predeterminadas do córtex cerebral de pacientes selecionados para a cirurgia;
- Correlacionar as medidas de espessura cortical com os sintomas motores;
- Correlacionar as medidas de espessura cortical com os sintomas com desfechos mais amplos como as atividades da vida diária;
- Gerar hipóteses com foco em regiões determinantes do resultado cirúrgico para posterior utilização em larga escala.

#### 4. REFERÊNCIAS

- ALEGRE, M. et al. Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 3, p. 414–425, mar. 2010.
- ALLISON, P. **Fixed Effects Regression Models**. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States of America: SAGE Publications, Inc., 2009.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. **JAMA**, v. 323, n. 6, p. 548, 11 fev. 2020.
- ASTAFIEV, S. V. et al. Extrastriate body area in human occipital cortex responds to the performance of motor actions. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 5, p. 542–548, 2004.
- AYBEK, S. et al. Parkinsonism and Related Disorders Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson ' s disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, n. 7, p. 521–524, 2009.
- BARBOSA, M. T.; CARAMELLI, P.; GUERRA, H. L. Parkinsonism and Parkinson ' s Disease in the Elderly : A Community-Based Survey in Brazil ( the Bambuí Study ). v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.
- BENABID, A. L. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. **Applied neurophysiology**, v. 50, n. 1–6, p. 344–6, 1987.
- BIUNDO, R. et al. Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 5, p. 688–95, 15 abr. 2015.
- BONNEVILLE, F. et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. **Neurology**, v. 64, n. 9, p. 1598–604, 10 maio 2005.
- BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, mar. 2003.
- BRONSTEIN, J. M. et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. **Archives of Neurology**, v. 68, n. 2, p. 165–171, 2011.
- CAGNAN, H. et al. Emerging technologies for improved deep brain stimulation. **Nature Biotechnology**, v. 37, n. 9, p. 1024–1033, 2 set. 2019.
- CAMPABADAL, A. et al. Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, 10 maio 2017.
- CERASA, A. et al. Prefrontal thickening in PD with levodopa-induced dyskinesias: New evidence from cortical thickness measurement. **Parkinsonism & Related**

**Disorders**, v. 19, n. 1, p. 123–125, jan. 2013.

CHARLES, P. D. et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. **Neurology**, v. 59, n. 6, p. 932–4, 2002.

CHIARELLO, C. et al. Structural asymmetry of the human cerebral cortex: Regional and between-subject variability of surface area, cortical thickness, and local gyrification. **Neuropsychologia**, v. 93, p. 365–379, dez. 2016.

CHIOU, S. M. Sex-Related Prognostic Predictors for Parkinson Disease Undergoing Subthalamic Stimulation. **World Neurosurgery**, v. 84, n. 4, p. 906–912, 2015.

CLAASSEN, D. O. et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. **Brain and Behavior**, v. 6, n. 12, p. 1–10, 2016.

COHEN, J. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. [s.l.] Routledge, 2013.

DANIELS, C. et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? **Movement Disorders**, v. 26, n. 14, p. 2516–2521, 2011.

DANTI, S. et al. Cortical thickness in de novo patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. **European journal of neurology**, v. 22, n. 12, p. 1564–72, dez. 2015.

DE LAU, L. M.; BRETELER, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 525–535, jun. 2006.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.

DEUSCHL, G. et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 9, p. 896–908, 31 ago. 2006.

DI TELLA, S. et al. Selection Processing in Noun and Verb Production in Left- and Right-Sided Parkinson's Disease Patients. **Frontiers in psychology**, v. 9, p. 1241, 2018.

DOWNING, P. E. A Cortical Area Selective for Visual Processing of the Human Body. **Science**, v. 293, n. 5539, p. 2470–2473, 2001.

ELKAIM, L. M. et al. Deep brain stimulation for pediatric dystonia: a meta-analysis with individual participant data. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 1, p. 49–56, 15 jan. 2019.

FACTOR, S. A.; MCDONALD, W. M.; GOLDSTEIN, F. C. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease-related psychosis. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 10, p. 1244–1254, out. 2017.

FASANO, A. et al. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. **Neurology**, v. 89, n. 8, p. 771–775, 22 ago. 2017.

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 20, p. 11050–11055, 2000.

FLODEN, D. et al. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. **Neurology**, v. 83, n. 18, p. 1627–1633, out. 2014.

FLODEN, D. et al. Global cognitive scores do not predict outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 9, p. 1279–1283, 2015.

FREEMAN, S. H. et al. Preservation of neuronal number despite age-related cortical brain atrophy in elderly subjects without Alzheimer disease. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 67, n. 12, p. 1205–12, dez. 2008.

FRIZON, L. A. et al. The Safety and Efficacy of Using the O-Arm Intraoperative Imaging System for Deep Brain Stimulation Lead Implantation. **Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society**, 20 dez. 2017.

FRIZON, L. A. et al. Quality of Life Improvement Following Deep Brain Parkinson's Disease: Development of a Prognostic Model. **Neurosurgery**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2018.

FRIZON, L. A. et al. Quality of Life Improvement Following Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: Development of a Prognostic Model. **Neurosurgery**, v. 85, n. 3, p. 343–349, 2019.

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 15, p. 2129–70, nov. 2008.

GOLDMAN, J. G. et al. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**, v. 88, n. 13, p. 1265–1272, 2017.

GREENAMYRE, J. T. BIOMEDICINE: Parkinson's--Divergent Causes, Convergent Mechanisms. **Science**, v. 304, n. 5674, p. 1120–1122, 21 maio 2004.

GREGORY, R. Surgery for movement disorders. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 72 Suppl 1, p. I32–I35, mar. 2002.

GROSS, R. E. What happened to posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease and dystonia? **Neurotherapeutics**, v. 5, n. 2, p. 281–293, abr. 2008.

GURIDI, J.; LOZANO, A. M. A brief history of pallidotomy. **Neurosurgery**, v. 41, n. 5, p. 1169–80; discussion 1180–3, nov. 1997.

HAMANI, C. et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: A systematic review of the clinical literature. **Neurosurgery**, v. 56, n. 6, p. 1313–

1321, 2005.

HAMASAKI, T. et al. A positive correlation between fractional white matter volume and the response of Parkinson disease patients to subthalamic stimulation. **Acta neurochirurgica**, v. 152, n. 6, p. 997–1006; discussion 1006, 2010.

HELMICH, R. C. et al. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, v. 45, n. 10, p. 2201–15, 11 jun. 2007.

HERRINGTON, T. M.; CHENG, J. J.; ESKANDAR, E. N. Mechanisms of deep brain stimulation. **Journal of Neurophysiology**, v. 115, n. 1, p. 19–38, 1 jan. 2016.

JAGGI, J. L. et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Surgical efficacy and prediction of outcome. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 82, n. 2–3, p. 104–114, 2004.

JANKOVIC, J. Parkinson ' s disease : clinical features and diagnosis. n. 1957, p. 368–376, 2008.

JUBAULT, T. et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. **NeuroImage**, v. 55, n. 2, p. 462–467, 2011.

KALIA, L. V; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896–912, ago. 2015.

KLEINER-FISMAN, G. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. **Movement Disorders**, v. 21, n. SUPPL. 14, p. 290–304, 2006.

KRACK, P. et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 20, p. 1925–1934, 13 nov. 2003.

KRAUSS, J. K. et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 72, n. 2, p. 249–256, 2002.

KUBU, C. S. et al. Insights gleaned by measuring patients' stated goals for DBS: More than tremor. **Neurology**, v. 88, n. 2, p. 124–130, 2017.

LA FOUGÈRE, C. et al. Where in-vivo imaging meets cytoarchitectonics: the relationship between cortical thickness and neuronal density measured with high-resolution [18F]flumazenil-PET. **NeuroImage**, v. 56, n. 3, p. 951–60, 1 jun. 2011.

LAITINEN, L. V; BERGENHEIM, A. T.; HARIZ, M. I. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. **Stereotactic and functional neurosurgery**, v. 58, n. 1–4, p. 14–21, 1992.

LANG, A. E.; LOZANO, A. M. Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 15, p. 1044–1053, 8 out. 1998a.

LANG, A. E.; LOZANO, A. M. Parkinson's Disease. **New England Journal of**

**Medicine**, v. 339, n. 16, p. 1130–1143, 15 out. 1998b.

LERCH, J. P.; EVANS, A. C. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. **NeuroImage**, v. 24, n. 1, p. 163–73, jan. 2005a.

LERCH, J. P.; EVANS, A. C. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. **NeuroImage**, v. 24, n. 1, p. 163–73, 1 jan. 2005b.

LYOO, C. H.; RYU, Y. H.; LEE, M. S. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 4, p. 496–9, 15 mar. 2010.

MACHADO, A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21 Suppl 1, p. S247-58, jun. 2006.

MACHADO, A.; FERNANDEZ, H. H.; DEOGAONKAR, M. Deep brain stimulation: What can patients expect from it? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 79, n. 2, p. 113–120, 2012.

MADHYASTHA, T. M. et al. Cerebral perfusion and cortical thickness indicate cortical involvement in mild Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 14, p. 1893–1900, dez. 2015.

MAILLET, A. et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. **Brain**, v. 139, n. 9, p. 2486–2502, set. 2016.

MAINGAULT, S. et al. Regional correlations between cortical thickness and surface area asymmetries: A surface-based morphometry study of 250 adults. **Neuropsychologia**, v. 93, p. 350–364, 2016.

MAK, E. et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. **Brain : a journal of neurology**, v. 138, n. Pt 10, p. 2974–86, out. 2015.

MEHANNA, R. et al. Intraoperative Microstimulation Predicts Outcome of Postoperative Macrostimulation in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 16, n. 15 SPEC. ISS., p. 1375–1377, jan. 2017.

MONTGOMERY, JR, E. B. **Deep Brain Stimulation Programming**. [s.l.] Oxford University Press, 2016. v. 1

MUNHOZ, R. P. et al. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 5, p. 454–62, maio 2015.

MUTHURAMAN, M. et al. Effects of DBS in parkinsonian patients depend on the structural integrity of frontal cortex. **Scientific Reports**, v. 7, n. March, p. 43571,

2017.

PAHWA, R. et al. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. **Movement Disorders**, v. 16, n. 1, p. 140–143, 2001.

PARDOE, H. R.; ABBOTT, D. F.; JACKSON, G. D. Sample size estimates for well-powered cross-sectional cortical thickness studies. **Human Brain Mapping**, v. 34, n. 11, p. 3000–3009, nov. 2013.

PARKINSON, J. An Essay on the Shaking Palsy. p. 223–236, 2002.

PELLICANO, C. et al. Morphometric changes in the reward system of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. **Journal of Neurology**, v. 262, n. 12, p. 2653–2661, 26 dez. 2015.

PEREIRA, J. B. et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 11, p. 2521–2534, nov. 2012.

PEREIRA, J. B. et al. Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. **Neurology**, v. 82, n. 22, p. 2017–25, 3 jun. 2014.

PIETRACUPA, S. et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: gray and white matter abnormalities. **Journal of Neurology**, v. 265, n. 1, p. 52–62, 11 jan. 2018.

PLANCHE, V. et al. Anatomical predictors of cognitive decline after subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Brain Structure and Function**, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.

POSTUMA, R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, out. 2015.

QIU, A. et al. Region-of-interest-based analysis with application of cortical thickness variation of left planum temporale in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. **Human brain mapping**, v. 29, n. 8, p. 973–85, ago. 2008.

SCHAPIRA, A. H. V.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435–450, 8 jul. 2017.

SCHUEPBACH, W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 7, p. 610–622, 14 fev. 2013.

SEGURA, B. et al. Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 29, n. 12, p. 1495–503, out. 2014.

SMEDING, H. M. M. et al. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, n. 7, p. 754–760, 2011.

SPEELMAN, J. D.; BOSCH, D. A. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: A historical perspective. **Movement Disorders**, v. 13, n. 3, p. 582–588, maio 1998.

SPIEGEL, E. A. et al. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. **Science**, v. 106, n. 2754, p. 349–350, 10 out. 1947.

SPINDOLA, B. et al. Ablative surgery for Parkinson's disease: Is there still a role for pallidotomy in the deep brain stimulation era? **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 158, p. 33–39, jul. 2017.

SURUCU, O. et al. Subthalamic deep brain stimulation appears to be superior to best medical therapy for L-dopa responsive pain in Parkinson's disease. **Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie**, v. 162, p. 16S, 2011.

TESSITORE, A. et al. Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. **Parkinsonism & related disorders**, v. 24, p. 119–25, mar. 2016.

URIBE, C. et al. Patterns of cortical thinning in nondemented Parkinson's disease patients. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 31, n. 5, p. 699–708, 2016.

URIBE, C. et al. Progression of Parkinson's disease patients' subtypes based on cortical thinning: 4-year follow-up. **Parkinsonism & related disorders**, v. 64, p. 286–292, 2019.

VAN NUENEN, B. F. L. et al. Compensatory Activity in the Extrastriate Body Area of Parkinson's Disease Patients. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 28, p. 9546–9553, 2012.

VASTIK, M. et al. Freezing of gait is associated with cortical thinning in mesial frontal cortex. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 161, n. 4, p. 389–396, dez. 2017.

VITEK, J. L.; BAKAY, R. A.; DELONG, M. R. Microelectrode-guided pallidotomy for medically intractable Parkinson's disease. **Advances in neurology**, v. 74, p. 183–98, 1997.

VRIEND, C. et al. A smaller amygdala is associated with anxiety in Parkinson's disease: a combined FreeSurfer—VBM study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, n. 5, p. 493–500, 2016.

WANG, L. L. et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. **NeuroImage**, v. 33, n. 1, p. 1120–1129, 2010.

WELTER, M. L. et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 125, n. Pt 3, p. 575–83, 2002.

WILLIAMS, N. R.; FOOTE, K. D.; OKUN, M. S. Subthalamic Nucleus Versus Globus

Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch Into Clinical Practice. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 1, n. 1, p. 24–35, abr. 2014.

YOUNCE, J. R. et al. Thalamic and ventricular volumes predict motor response to deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, 2018.

ZANIGNI, S. et al. Precuneal Thickness and Depression in Parkinson Disease. **Neurodegenerative Diseases**, v. 17, n. 2–3, p. 97–102, 2017.

ZAREI, M. et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 84, n. 8, p. 875–881, 2013.

ZRINZO, L. et al. Letter to the Editor: A paradigm shift toward MRI-guided and MRI-verified DBS surgery. **Journal of Neurosurgery**, v. 124, n. 4, p. 1135–1138, abr. 2016.

## 5. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

**TÍTULO:** A espessura cortical em áreas visuo-motoras está relacionada ao desfecho motor após a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico para Doença de Parkinson

Leonardo A. Frizon<sup>1,2</sup>, Raghavan Gopalakrishnan<sup>1</sup>, Olivia Hogue<sup>3</sup>, Darlene Floden<sup>1</sup>, Sean J. Nagel<sup>1</sup>, Kenneth B. Baker<sup>4,1</sup>, Gustavo R. Isolan<sup>2</sup>, Marco A. Stefani<sup>2</sup>, Andre G. Machado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Neurological Restoration, Neurological Institute, Cleveland Clinic. Cleveland, OH, EUA.

<sup>2</sup>Programa de pós-graduação em medicina: ciências cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Department of Quantitative Health Sciences, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic. Cleveland, OH, EUA.

<sup>4</sup>Department of Neuroscience, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, OH, EUA.

### INTRODUÇÃO

A estimulação cerebral profunda (ECP) do núcleo subtalâmico (NST) é uma terapia estabelecida para pacientes com doença de Parkinson (DP). (KLEINER-FISMAN et al., 2006) Os preditores clínicos de desfechos satisfatórios, embora ainda sob debate, têm sido extensamente descritos na literatura. (DANIELS et al., 2011; FLODEN et al., 2014; SMEDING et al., 2011) Entretanto, características de imagem baseadas na RM que são preditivas dos resultados após ECP para DP são limitadas. Poucos estudos que usaram medidas baseadas em *voxels* demonstraram que um

volume maior de substância branca(HAMASAKI et al., 2010), hipocampo(AYBEK et al., 2009) e um volume menor da superfície mesencefálica estão correlacionados com os desfechos motores e não motores.(BONNEVILLE et al., 2005) Em contrapartida, a análise da espessura cortical medida através de definições geométricas parece ser mais sensível à decomposição da substância cinzenta.(LERCH; EVANS, 2005a) Isso sugere que medidas baseadas na superfície podem ser um marcador para degeneração cortical na DP(PEREIRA et al., 2012) e, por sua vez, ajudar na predição dos resultados.

A espessura cortical está associada com características da complexidade da estrutura neuronal como o tamanho do neurônio, arborização dendrítica e abundância de terminais pré-sinápticos.(FREEMAN et al., 2008) Mudanças na espessura cortical podem ocorrer antes da morte neuronal, secundária a mudanças no metabolismo.(LA FOUGÈRE et al., 2011) Os mapas de atrofia cortical se sobrepõem a áreas exibindo alta concentração de corpos de Lewy em pacientes com DP.(LYOO; RYU; LEE, 2010) O objetivo primário desse estudo é realizar uma investigação ampla das medidas de espessura cortical que podem estar correlacionadas com os resultados motores e atividades da vida diária (AVD) entre pacientes com DP que foram submetidos à cirurgia de ECP do NST.

Estudos anteriores têm caracterizado padrões de atrofia cortical na DP em diferentes estágios da doença, focando em sintomas motores e não-motores e demonstrando um padrão consistente ao modelo proposto por Braak et al. (BRAAK et al., 2003; CLAASSEN et al., 2016; ZAREI et al., 2013) Entretanto, em pacientes com DP não demenciados, como a população que é submetida à cirurgia, os resultados são heterogêneos e um padrão preditivo de degeneração ainda não foi identificado. A espessura cortical também tem sido utilizada para confirmar a

importância da integridade do córtex frontal nos efeitos da ECP entre a os pacientes com DP(MUTHURAMAN et al., 2017) e outras regiões corticais específicas têm sido investigadas como preditoras de resultados.(YOUNCE et al., 2018) Nós utilizamos o Freesurfer para explorar medidas corticais baseadas em imagens de RM como potenciais marcadores para os resultados cirúrgicos após ECP do NST entre os pacientes com DP. O objetivo primário deste estudo foi efetuar uma investigação ampla e exploratória de medidas de espessura cortical que podem estar correlacionadas com desfechos pós-operatórios em pacientes que foram submetidos à ECP do NST. Nós antecipamos que esses achados podem ser usados em futuras investigações com estudos prospectivos para examinar o papel de regiões específicas na predição dos resultados da ECP.

## MÉTODOS

Após aprovação pelo comitê de ética o comitê de ética em pesquisa ou órgão de revisão institucional (IRB, do inglês *institutional review board*) da Cleveland Clinic, em Cleveland, Ohio, EUA, foram coletados dados demográficos e de imagem pré-operatórios assim como as partes II e III da escala de avaliação dos sintomas da doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios de Movimento (*Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale- UPDRS*). Os dados foram coletados dos prontuários eletrônicos de pacientes submetidos à ECP em NST na Cleveland Clinic entre 2013 e 2016. Tendo em vista o desenho retrospectivo do estudo e o método de coleta de dados, o estudo foi dispensado de obter consentimento informado pelo comitê de ética.

No total, 47 pacientes foram submetidos à estimulação bilateral do NST durante o período do estudo. Os critérios para seleção cirúrgica utilizados na Cleveland Clinic já foram publicados previamente.(FLODEN et al., 2014; MACHADO; FERNANDEZ; DEOGAONKAR, 2012) Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica antes da cirurgia, incluindo a Escala de Demência de Mattis 2ª edição que é comumente usada para medir o desempenho cognitivo global. O uso de imagem intraoperatória e micro-registro são utilizados de rotina para confirmar a precisão e acurácia do posicionamento do eletrodo durante a cirurgia. (FRIZON et al., 2017)

Como parâmetro inicial, nós obtivemos dados demográficos, características da doença e as imagens de RM pré-operatórias. Todos os dados pré-operatórios foram coletados no intervalo de 6 meses anteriores à cirurgia. Os desfechos (UPDRS II e UPDRS III) foram coletados antes da cirurgia e aproximadamente 6 meses após o implante. A severidade dos sintomas motores foi avaliada usando a pontuação pré-operatória sem a medicação (*off medication*) e pós-operatória sem a medicação e com estimulação ligada (*off medication/ on stimulation*). Uma pontuação mais alta no UPDRS III e UPDRS II indicam um déficit motor mais severo e maior dificuldade de realizar as atividades da vida diária, respectivamente.

Antes da cirurgia todos os pacientes foram submetidos a uma RM com sequência ponderada em T1 num aparelho de 3T Skyra (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) usando uma sequência previamente ajustada (Response time (TR) = 11 ms, Echo time (TE) = 4.6 ms, Flip angle = 25°, 192 slices, matrix size= 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>). A reconstrução cortical e a segmentação volumétrica foram obtidas usando o software de análise de imagens Freesurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). O Freesurfer é um software livre utilizado para

medição acurada e automatizada da espessura cortical em humanos e análise estatísticas entre indivíduos baseada na anatomia cortical. O software oferece a possibilidade de 2 tipos de análises: uma análise vértice-por-vértice (*vertex-wise analysis*), que localiza “clusters” ou aglomerados de vértices ao longo de todo o manto cortical e uma análise por regiões de interesse (ROI) depois de automaticamente parcelar o córtex em regiões baseadas em atlas anatômicos. Todas as etapas da análise estão descritas em detalhes na literatura. (FISCHL; DALE, 2000) Em resumo, o processamento inclui correção de artefatos motores usando a média de múltiplas imagens volumétricas (quando disponíveis), remoção do crânio e tecidos mantendo apenas o cérebro, transformação de Talairach automática, segmentação da substância cinzenta e branca subcortical profunda, e deformação da superfície para otimizar os limites entre substância cinzenta/branca e substância cinzenta/líquido cefalorraquidiano. Imagens com artefatos de movimento significantes foram excluídas. Para manter consistência e reprodutibilidade nenhum ajuste manual foi realizado.

#### Análise baseada em regiões de interesse (ROI)

Idade, dominância manual, pontuação no índice de avaliação de demência e a duração da doença foram considerados como potenciais fatores de confusão na associação entre a espessura cortical e o desfecho motor e as atividades de vida diária. Para ser determinado como um fator de confusão, a covariável deve estar associada tanto com a variável dependente quanto com a variável independente. Análises de correlação (idade, duração da doença e MDRS-II) e teste t para amostras

independentes (dominância manual) foram aplicados ( $p \leq 0.05$ ). As covariáveis candidatas que estiveram associadas com os desfechos (no caso UPDRS-II ou UPDRS-III) e pelo menos 1 medida de espessura cortical, foram incluídas como covariáveis.

A média da espessura cortical de 34 regiões de interesses predefinidas, baseadas em giros (Desikan-Killiany Atlas) foram obtidas do Freesurfer. Uma série de correlações parciais (Pearson's ou Spearman's) foi conduzida para avaliar a força e direção da associação entre a pontuação do UPDRS-II pós-operatório e a média da espessura cortical de cada uma das regiões de interesse, ajustando pela avaliação pré-operatória e qualquer fator de confusão que preenchesse critério para inclusão. A mesma técnica foi aplicada para avaliar a associação entre o UPDRS-III pós-operatório (*off medication/ on stimulation*) e cada medida de espessura cortical, ajustando com o resultado do UPDRS II pré-operatório (*off-medication*) e qualquer covariável que preenchesse critério de inclusão. A nossa escolha por regressão ao desfecho pós-operatório em cada variável de espessura cortical enquanto ajustando pela pontuação pré-operatória é estatisticamente preferida em relação a outros métodos de quantificação de desfechos, como mudanças entres os desfechos pré e pós-operatórios (tanto em número absoluto quanto em porcentagem de mudança). O último tende a ser menos confiável e não considera adequadamente a severidade inicial da doença de cada paciente, nem a regressão à média, que é algo comum em estudos longitudinais.(ALLISON, 2009) Desfechos, portanto, são interpretados como os resultados pós-operatórios, enquanto mantidos constantes as pontuações pré-operatórias. Os testes foram bicaudais com  $p < .05$  indicando significância e foram realizados usando o software SAS Studio v. 3.3.

### *Análise por Vértices*

Subsequente à análise por regiões de interesse foi realizada uma análise por vértice. O objetivo dessa análise foi de correlacionar a porcentagem de melhora no UPDRS II e III com a espessura cortical procurando por clusters em todo o cérebro da nossa amostra. Um modelo linear foi criado para correlacionar o desfecho com a espessura cortical numa análise vértice-por-vértice, usando a análise da idade do paciente como uma covariável. Uma correção para comparações múltiplas foi aplicada nessa análise (cluster-wise correction for multiple comparisons - Z Monte Carlo, vertex-wise threshold  $<.0001$ ).

## **RESULTADOS**

Foram identificados 44 pacientes submetidos a implante de eletrodo em NST bilateral no período do estudo. Seis pacientes foram excluídos devido a artefatos de movimento nas imagens. No total, 38 pacientes foram incluídos, dos quais 36 possuíam avaliação pré e pós-operatória com o UPDRS-III e apenas 26 havia completado a avaliação pré e pós com o UPDRS-II. As características epidemiológicas de cada grupo estão apresentadas na tabela 1. As correlações foram interpretadas como moderadas se entre 0.3 e 0.5 e forte se acima de 0.5.(COHEN, 2013)

Tabela 1. Características dos pacientes

	<b>Todos os pacientes (n = 38)</b>	<b>Subgrupo UPDRS-II (n = 26)</b>
<b>Características pré-operatórias</b>		
Idade, média (DP), anos	64.12 (5.62)	64.16 (5.76)
Duração da doença, média (DP), anos	9.21 (3.26)	9.16 (3.63)
Feminino, n (%)	5 (14.71)	2 (8.0)
Dominância manual esquerda, n (%)	2 (5.88)	2 (8.0)
UPDRS-III <i>Off-meds</i> , média (DP)	45.99 (15.68)	44.26 (15.77)
UPDRS-II, média (DP)	17.46 (7.35)	17.0 (7.62)
MDRS-II, média (DP)	136.77 (5.32)	137.29 (5.64)
<b>Avaliação pós-operatória</b>		
UPDRS-III <i>Off-meds/on-stim</i> , média (DP)	21.19 (11.26)	21.81 (12.48)
UPDRS-II, média (DP)	10.15 (6.87)	10.04 (6.51)

Análise baseada em regiões de interesse (ROI)

Entre as variáveis de interesse, apenas a idade completou critério de inclusão na análise envolvendo o UPDRS III. Nenhuma variável de interesse (idade, duração da doença, dominância, escala de demência de Mattis II) completou critério para inclusão na análise envolvendo o UPDRS II.

Desfechos motores (UPDRS III) vs. espessura cortical: A média da espessura cortical cerebral total não se correlacionou significativamente com o desfecho motor (direita  $r = -.211$ ,  $p = .246$ ; esquerda  $r = -.204$ ,  $p = .264$ ). Entre as ROIs, uma correlação

negativa forte foi observada entre a área occipital lateral esquerda e a pontuação total do UPDRS III ( $r=-.568$ ,  $p<.001$ ). Correlações negativas moderadas foram também observadas entre a pontuação do UPDRS III e a área occipital lateral direita ( $r=-.419$ ,  $p=.017$ ), *pars opercularis* ( $r=-.466$ ,  $p=.007$ ), cíngulo posterior ( $r=-.395$ ,  $p=.025$ ), área temporal superior ( $r=-.362$ ,  $p=.042$ ) no hemisfério direito assim como as áreas orbitofrontal lateral ( $r=-.366$ ,  $p=.39$ ), temporal transversa ( $r=-.364$ ,  $p=.41$ ), e ínsula ( $r=-.357$ ,  $p=.045$ ) no hemisfério esquerdo (Figura. 1). O anexo 1 mostra todas as os coeficientes de correlação individuais e os valores-p entre as pontuações no UPDRS III pós-operatórios *off medication/on stimulation* e cada a medida da média da espessura cortical para cada região para todas as ROIs, controlados pelas pontuações de UPDRS III pré-operatórias e idade.

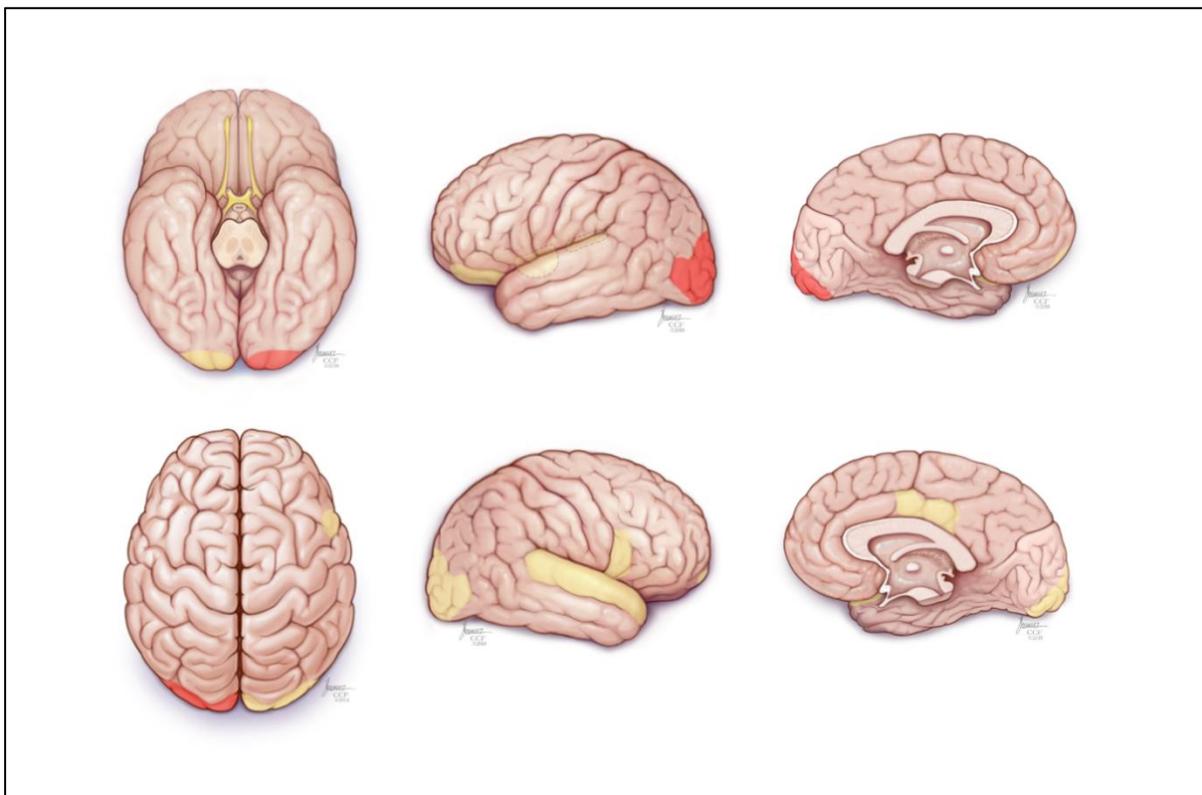


Figura 1: Representação das áreas corticais (adaptadas do atlas Desikan-Killiany) onde as espessuras corticais mostraram correlação com a pontuação do UPDRS III. Uma correlação forte é demonstrada em vermelho e correlações moderadas são mostradas em amarelo.

Atividades da vida diária (UPDRS II) vs. espessura cortical: A média da espessura de todo o córtex apresentou uma correlação negativa e moderada com o UPDRS II (direita  $r = -.416$ ,  $p = .043$ ; esquerda  $r = -.457$ ,  $p = .025$ ). Entre as ROIs, uma correlação negativa forte foi observada para a porção rostral anterior do giro do cíngulo tanto no hemisfério direito ( $r = -.547$ ,  $p = .006$ ) quanto no hemisfério esquerdo ( $r = -.547$ ,  $p = .006$ ). As áreas caudais da região frontal medial e região frontal superior também apresentaram correlações negativas com ambos os hemisférios (forte à direita e moderada à esquerda) (esquerda:  $r = -.474$ ,  $p = .019$ ;  $r = -.443$ ,  $p = .031$ . direita:  $r = -.544$ ,  $p = .006$ ;  $r = -.579$ ,  $p = .003$ ). Outras associações negativas incluíram a porção caudal anterior do cíngulo ( $r = -.606$ ,  $p = .002$ ) a porção medial orbitofrontal ( $r = -.539$ ;  $p = .007$ ) no hemisfério cerebral direito e parahipocampal ( $r = -.502$ ,  $p = .012$ ), temporal transversa ( $r = -.633$ ,  $p < .001$ ), e frontal média rostral no hemisfério esquerdo ( $r = -.547$ .  $p = .006$ ). Correlações negativas moderadas foram também observadas no córtex entorrinal ( $r = -.433$ ,  $p = .035$ ), polo temporal à esquerda ( $r = -.438$ ,  $p = .033$ ), parietal superior ( $r = -.417$ ,  $p = .042$ ), polo frontal ( $r = -.486$ ,  $p = .016$ ), e ínsula à direita ( $r = -.416$ ,  $p = .026$ ) (Figura 2). O anexo 2 mostra os coeficientes de correlação e valores-p para associações entre o UPDRS II pós-operatório e a média de espessura cortical de cada ROI, controlando pela pontuação pré-operatória.

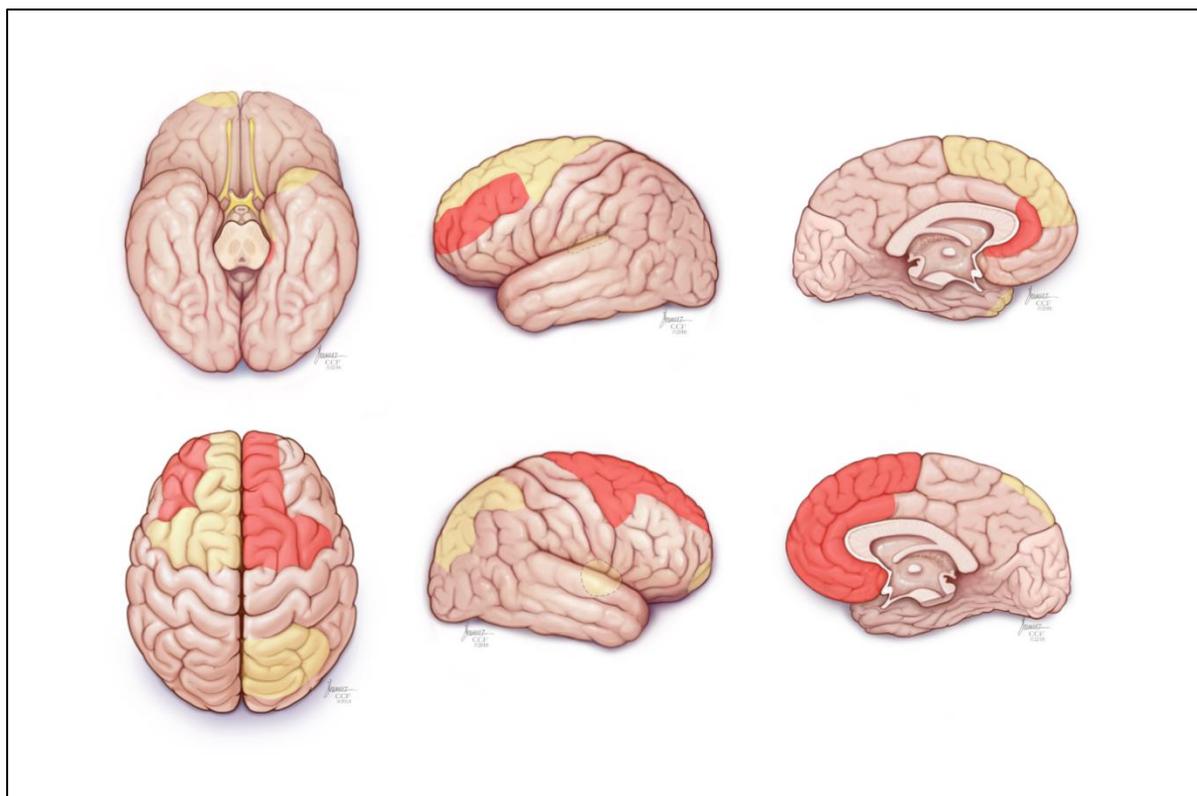


Figura 2: Representação das áreas corticais (adaptadas do atlas Desikan-Killiany) onde as espessuras corticais mostraram correlação com a pontuação do UPDRS II. Correlações fortes são demonstradas em vermelho e correlações moderadas são mostradas em amarelo.

### Análise por vértice

Um *cluster* bicaudal positivo de 275.53 mm<sup>2</sup> ( $p < .0001$ ) foi encontrado entre a espessura cortical da área occipital lateral no hemisfério esquerdo e a melhora no UPDRS III, usando a idade como covariável. Atrofia nesta área esteve associada a piores desfechos motores (Figura 3). Nenhum cluster significativo foi encontrado na análise dos resultados utilizando o UPDRS II.

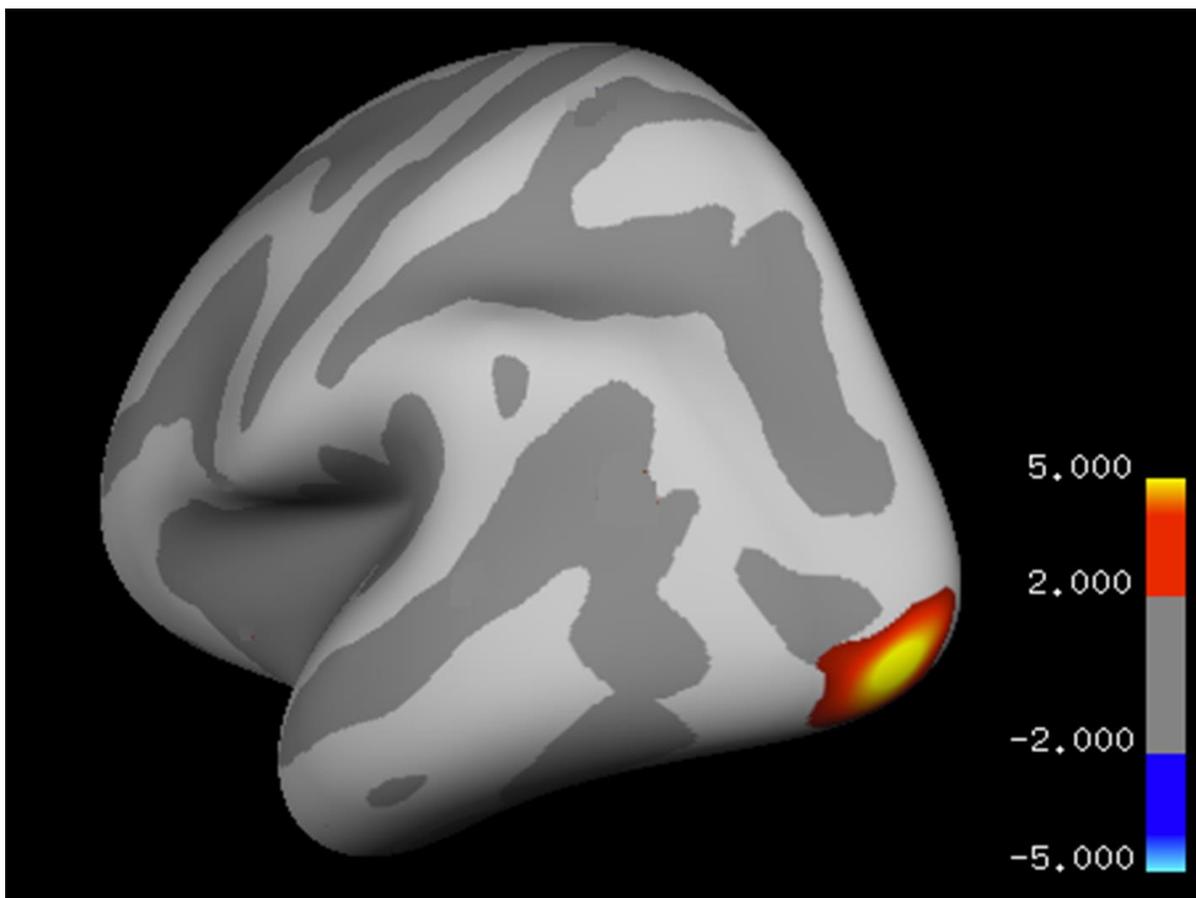


Figura 3: Análise baseada em vértices mostrando correlação da espessura cortical pré-operatória com a porcentagem de melhora no UPDRS III após a cirurgia. A barra de cores mostra os valores-t.

## DISCUSSÃO

Enquanto preditores clínicos como a resposta ao levodopa têm um importante papel no processo de decisão por indicação cirúrgica de ECP para DP, um preditor confiável e imparcial como por exemplo uma característica de imagem é necessário como uma ferramenta pré-operatória nessa área.(FRIZON et al., 2018; WELTER et al., 2002) Nossos resultados sugerem que a espessura cortical na área occipital lateral à esquerda, medida em imagens de RM pré-operatórias ponderadas em T1, se correlaciona com o desfecho motor depois de implante de ECP no NST. Esse fato

é, de alguma maneira, intrigante, mas nós não achamos que ele possa ser simplesmente atribuído a um erro tipo 1 tendo em vista que essa relação foi identificada em ambas análises exploratória baseada nas ROIs e também em uma análise mais rigorosa vértice-por-vértice. A área chamada área corporal extraestriada, localizada no córtex occipital lateral, é parte da rede de neurônios em espelho (ASTAFIEV et al., 2004; DOWNING, 2001) e é responsável pela identificação visual de partes e movimentos corporais. Entre pacientes com DP com doença fortemente predominante em um lado, a área corporal extraestriada parece exercer um papel compensatório, exercendo funções durante a geração de um plano de ação motor que já não é mais exercido pelo córtex pré-motor. (HELMICH et al., 2007; VAN NUENEN et al., 2012) A análise por ROI também identificou o córtex occipital lateral direito como uma área com correlação moderada com o desfecho motor. Baseado no papel dessa região na integração e processamento visual, espacial, atenção e sinais sensorio-motores, (ALEGRE et al., 2010; ASTAFIEV et al., 2004; VAN NUENEN et al., 2012) nós especulamos que os desfecho motores após ECP podem ser dependentes pelo menos em parte do *motor imagery* e planejamento baseado em interações visuo-motoras, embora nós não temos dados específicos do planejamento motor para corroborar nossa hipótese.

Nosso achado acrescenta para o limitado e conflitante corpo de estudos envolvendo estudos volumétricos relacionados aos resultados da cirurgia de ECP. Recentemente, Muthuraman *et al.* Demonstrou que a espessura cortical em áreas do lobo frontal (área paracentral e região frontal superior) estava relacionada com a melhora após ECP do NST. (MUTHURAMAN et al., 2017) Os autores relataram que paciente com atrofia cortical nestas áreas necessitavam uma estimulação com voltagem maior para obter uma resposta clínica otimizada. Os autores inicialmente

realizaram uma análise vértice-por-vértice similar à nossa usando o Fressurfer com o objetivo de identificar cluster em todo o cérebro. Apesar das semelhanças metodológicas, a duração média da doença entre os pacientes estudados foi de 16 anos comparada com 9,2 anos na nossa coorte. Nós incluímos idade como uma covariável na nossa análise; entretanto, mudanças morfológicas associadas com a progressão da doença podem estar agindo como fatores de confusão.(JUBAULT et al., 2011) Além disso, nós usamos uma versão revisada do UPDRS (MDS-UPDRS), que tem itens adicionais e uma ênfase maior em distinguir alterações e dificuldades relativamente mais leves.(GOETZ et al., 2008) Younce et al., numa grande coorte consecutiva de pacientes com DP que foi submetido à ECP, demonstrou que o volume pré-operatório do tálamo e dos ventrículos poderiam prever a melhora motora depois da cirurgia. Eles não encontraram regiões corticais que significativamente correlacionas com mudanças nos resultados motores. Uma análise vértice-por-vértice não foi feita e os autores testaram apenas ROIs predefinidas que haviam sido relacionadas à atrofia na DP em estudos prévios, portanto não incluindo áreas occipitais.(YOUNCE et al., 2018)

Enquanto a análise baseada em ROI sugeriu que a região dorsolateral do córtex pré-frontal, córtex do cíngulo anterior, córtex orbitofrontal e parahipocampal podem estar associadas com melhoras no UPDRS II. Estas relações não foram confirmadas na análise por vértice e, portanto, são suspeitas. Nosso n relativamente pequeno para essa análise pode ser um fator limitante. Não encontramos na literatura nenhum estudo prévio investigando a relação da espessura cortical com as atividades da vida diária. Há, no entanto, estudo de preditores de imagem para declínios cognitivos depois de ECP do NST. Especificamente, Planche et al. usaram uma

metodologia baseada em ROI, similar à nossa e encontraram que a espessura do giro frontal superior esquerdo e direito estava associada com declínio cognitivo em paciente com DP após o implante de eletrodos bilaterais no NST.(PLANCHE et al., 2018) Estudos prévios realizados por nosso grupo(FLODEN et al., 2015) e outros(DANIELS et al., 2011; SMEDING et al., 2011) claramente demonstram que a qualidade de vida após ECP pode ser mais dependente das atividades da vida diária e outro sintomas não motores do que apenas a melhora absoluta dos sintomas motores. Futuras investigações num estudo prospectivo ou coorte retrospectiva, usando avaliação neuropsicológica detalhada e avaliações na qualidade de vida, podem clarear o papel da espessura cortical nessas áreas associativas e sua relação com desfechos não motores da ECP.

Nosso estudo é uma coorte retrospectiva com um número limitado de pacientes e sem controles pareados por idade e esses achados ainda não foram testados ou usados na prática clínica. Nós não consideramos a localização do eletrodo ou mudanças no tratamento medicamentoso após a cirurgia na nossa análise. Se esses achados são de fato específicos para ECP do NST ou refletem mais amplamente a capacidade dos pacientes com DP de responder a qualquer terapia é uma questão que pode ser averiguada em estudos futuros. Embora estudos prévios foram baseados na análise baseada em vértices,(MUTHURAMAN et al., 2017; ZAREI et al., 2013) nós elegemos também incluir uma análise baseada em ROI por 3 razões: Primeiro, as assimetrias na espessura cortical de estruturas anatómicas entre os pacientes, talvez devido à sulcos e dobras dos giros, poderiam comprometer a sensibilidade numa análise baseada em vértices e deixar de revelar associações latentes.(CHIARELLO et al., 2016; MAINGAULT et al., 2016) Segundo, fazer uma

média de todas as espessuras corticais de cada ROI em cada paciente aumenta o poder estatístico.(QIU et al., 2008) Terceiro, uma estimativa independente de espessura cortical, baseada em ROI, pode ser aplicada em larga escala para testar nossas hipóteses em estudos clínicos com o objetivo de investigar preditores de resultados em uma maneira reproduzível e acurada.(DESIKAN et al., 2006)

## **CONCLUSÃO**

Nossos dados indicam que a espessura cortical em áreas visuo-motoras está correlacionada com os desfechos motores após a ECP em pacientes com DP. Este é um achado novo e intrigante que encoraja investigações futuras e pode levar a potenciais biomarcadores de imagem.

## REFERÊNCIAS

ALEGRE, M. et al. Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Clinical Neurophysiology*, v. 121, n. 3, p. 414–425, mar. 2010.

ALLISON, P. *Fixed Effects Regression Models*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States of America: SAGE Publications, Inc., 2009.

ASTAFIEV, S. V. et al. Extrastriate body area in human occipital cortex responds to the performance of motor actions. *Nature Neuroscience*, v. 7, n. 5, p. 542–548, 2004.

AYBEK, S. et al. Parkinsonism and Related Disorders Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, v. 15, n. 7, p. 521–524, 2009.

BONNEVILLE, F. et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*, v. 64, n. 9, p. 1598–604, 10 maio 2005.

BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 24, n. 2, p. 197–211, mar. 2003.

CHIARELLO, C. et al. Structural asymmetry of the human cerebral cortex: Regional and between-subject variability of surface area, cortical thickness, and local gyrification. *Neuropsychologia*, v. 93, p. 365–379, dez. 2016.

CLAASSEN, D. O. et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. *Brain and Behavior*, v. 6, n. 12, p. 1–10, 2016.

COHEN, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. [s.l.] Routledge, 2013.

DANIELS, C. et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Movement Disorders*, v. 26, n. 14, p. 2516–2521, 2011.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.

DOWNING, P. E. A Cortical Area Selective for Visual Processing of the Human Body. *Science*, v. 293, n. 5539, p. 2470–2473, 2001.

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 97, n. 20, p. 11050–11055, 2000.

FLODEN, D. et al. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*, v. 83, n. 18, p. 1627–1633, out. 2014.

FLODEN, D. et al. Global cognitive scores do not predict outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 30, n. 9, p. 1279–1283, 2015.

FREEMAN, S. H. et al. Preservation of neuronal number despite age-related cortical brain atrophy in elderly subjects without Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, v. 67, n. 12, p. 1205–12, dez. 2008.

FRIZON, L. A. et al. The Safety and Efficacy of Using the O-Arm Intraoperative Imaging System for Deep Brain Stimulation Lead Implantation. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, 20 dez. 2017.

FRIZON, L. A. et al. Quality of Life Improvement Following Deep Brain Parkinson's Disease: Development of a Prognostic Model. *Neurosurgery*, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2018.

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 23, n. 15, p. 2129–70, nov. 2008.

HAMASAKI, T. et al. A positive correlation between fractional white matter volume and the response of Parkinson disease patients to subthalamic stimulation. *Acta neurochirurgica*, v. 152, n. 6, p. 997–1006; discussion 1006, 2010.

HELMICH, R. C. et al. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, v. 45, n. 10, p. 2201–15, 11 jun. 2007.

JUBAULT, T. et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *NeuroImage*, v. 55, n. 2, p. 462–467, 2011.

KLEINER-FISMAN, G. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*, v. 21, n. SUPPL. 14, p. 290–304, 2006.

- LA FOUGÈRE, C. et al. Where in-vivo imaging meets cytoarchitectonics: the relationship between cortical thickness and neuronal density measured with high-resolution [18F]flumazenil-PET. *NeuroImage*, v. 56, n. 3, p. 951–60, 1 jun. 2011.
- LERCH, J. P.; EVANS, A. C. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *NeuroImage*, v. 24, n. 1, p. 163–73, jan. 2005.
- LYOO, C. H.; RYU, Y. H.; LEE, M. S. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 25, n. 4, p. 496–9, 15 mar. 2010.
- MACHADO, A.; FERNANDEZ, H. H.; DEOGAONKAR, M. Deep brain stimulation: What can patients expect from it? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 79, n. 2, p. 113–120, 2012.
- MAINGAULT, S. et al. Regional correlations between cortical thickness and surface area asymmetries: A surface-based morphometry study of 250 adults. *Neuropsychologia*, v. 93, p. 350–364, 2016.
- MUTHURAMAN, M. et al. Effects of DBS in parkinsonian patients depend on the structural integrity of frontal cortex. *Scientific Reports*, v. 7, n. March, p. 43571, 2017.
- PEREIRA, J. B. et al. *It. Human Brain Mapping*, v. 33, n. 11, p. 2521–2534, 2012.
- PLANCHE, V. et al. Anatomical predictors of cognitive decline after subthalamic stimulation in Parkinson ' s disease. *Brain Structure and Function*, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.

QIU, A. et al. Region-of-interest-based analysis with application of cortical thickness variation of left planum temporale in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Human brain mapping*, v. 29, n. 8, p. 973–85, ago. 2008.

SMEDING, H. M. M. et al. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 82, n. 7, p. 754–760, 2011.

VAN NUENEN, B. F. L. et al. Compensatory Activity in the Extrastriate Body Area of Parkinson's Disease Patients. *Journal of Neuroscience*, v. 32, n. 28, p. 9546–9553, 2012.

WELTER, M. L. et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, v. 125, n. Pt 3, p. 575–83, 2002.

YOUNCE, J. R. et al. Thalamic and ventricular volumes predict motor response to deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2018.

ZAREI, M. et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 84, n. 8, p. 875–881, 2013.

## 6. ANEXOS

**ANEXO A.** Tabela 2 - Coeficientes de correlação com UPDRS-III e valores-p (n = 36)

	Right Hemisphere		Left Hemisphere	
	Correlation coefficient*	p-value	Correlation coefficient*	p-value
Caudalanteriorcing	-.248	.172	-.123	.504
caudalmiddlefrontal	-.046	.801	-.187	.305
Cuneus	.132	.47	-.027	.884
Entorhinal	.024	.898	-.01	.955
Fusiform	-.176	.335	-.138	.452
Inferiorparietal	-.163	.373	-.165	.367
Inferiortemporal	.011	.951	-.296	.1
Isthmuscingulate	-.327	.068	-.217	.233
<b>Lateraloccipital</b>	<b>-.419</b>	<b>.017***</b>	<b>-.568</b>	<b>&lt;.001***</b>
<b>Lateralorbitofront</b>	<b>-.191</b>	<b>.296</b>	<b>-.366</b>	<b>.039***</b>
Lingual	-.156	.393	-.065	.724
medialorbitofrontal**	-.324	.071	-.196	.282
Middletemporal	-.147	.421	-.215	.237
Parahippocampal	-.337	.059	-.128	.484
Paracentral	.002	.993	.214	.24
<b>Parsopercularis</b>	<b>-.466</b>	<b>.007***</b>	.029	.873
Parsorbitalis	-.254	.161	-.047	.798
Parstriangularis	-.236	.194	-.111	.547
Pericalcarine	-.009	.959	.115	.531
Postcentral	.024	.894	.133	.469

<b>posteriorcingulate</b>	<b>-.395</b>	<b>.025***</b>	-.192	.293
Precentral	.016	.93	.107	.561
Precuneus	-.169	.355	-.162	.376
Rostralanteriorcing	-.23	.205	-.174	.341
Rostralmiddlefront	-.121	.51	-.195	.285
Superiorfrontal	-.06	.743	-.025	.893
Superiorparietal	.033	.86	.066	.719
<b>Superiortemporal</b>	<b>-.362</b>	<b>.042***</b>	-.231	.203
Supramarginal	-.177	.333	.048	.729
Frontalpole	-.198	.277	-.078	.673
temporalpole**	-.09	.626	-.324	.07
<b>transversetemporal</b>	<b>-.229</b>	<b>.207</b>	<b>-.364</b>	<b>.041***</b>
<b>Insula</b>	<b>-.311</b>	<b>.083</b>	<b>-.357</b>	<b>.045***</b>
MeanThickness	-.211	.246	-.204	.264

\*coeficientes de Pearson's r, a menos que; \*\*Spearman's rho; \*\*\* valor significativo se  $p < .05$

**ANEXO B.**Tabela 3 - Coeficientes de correlação com UPDRS-II e valores-p (n = 26)

	Right Hemisphere		Left Hemisphere	
	Correlation coefficient*	p-value	Correlation coefficient*	p-value
<b>caudalanteriorcing</b>	<b>-0.606</b>	<b>0.002***</b>	<b>-0.509</b>	<b>0.011***</b>
<b>caudalmiddlefrontal</b>	<b>-0.544</b>	<b>0.006***</b>	<b>-0.474</b>	<b>0.019***</b>
cuneus	.161	0.452	.006	0.977
<b>entorhinal</b>	-0.224	0.292	-0.433	<b>0.035***</b>
fusiform	.022	0.919	-0.272	0.198
<b>inferiorparietal</b>	-0.291	0.168	-0.409	<b>0.047***</b>
inferiortemporal	-0.182	0.395	-0.197	0.356
isthmuscingulate	.074	0.733	-0.158	0.461
lateraloccipital	-0.072	0.737	-0.1	0.641
lateralorbitofront	-0.352	0.09	-0.281	0.184
lingual	.226	0.288	.075	0.726
<b>medialorbitofrontal**</b>	<b>-0.539</b>	<b>0.007***</b>	-0.345	0.099
middletemporal	-0.221	0.298	-0.217	0.308
<b>parahippocampal</b>	-0.115	0.593	<b>-0.502</b>	<b>0.012***</b>
<b>paracentral</b>	<b>-0.421</b>	<b>0.04</b>	-0.162	0.45
parsopercularis	-0.288	0.172	-0.335	0.109
parsorbitalis	-0.34	0.105	-0.403	0.051
parstriangularis	-0.32	0.127	-0.401	0.052
pericalcarine	.029	0.895	.137	0.522
postcentral	-0.136	0.528	-0.189	0.377
posteriorcingulate	-0.227	0.286	-0.333	0.112

precentral	-0.318	0.13	-0.366	0.079
Precuneus	-0.318	0.13	-0.388	0.061
<b>rostralanteriorcing</b>	<b>-0.548</b>	<b>0.006***</b>	<b>-0.547</b>	<b>0.006***</b>
Rostralmiddlefront	-0.396	0.055	<b>-0.504</b>	<b>0.012***</b>
<b>Superiorfrontal</b>	<b>-0.579</b>	<b>0.003***</b>	<b>-0.442</b>	<b>0.031***</b>
<b>superiorparietal</b>	<b>-0.417</b>	<b>0.042***</b>	-0.403	0.051
superiortemporal	-0.371	0.075	-0.376	0.07
Supramarginal	-0.338	0.106	-0.317	0.132
<b>Frontalpole</b>	<b>-0.486</b>	<b>0.016***</b>	.36	0.084
<b>temporalpole**</b>	-0.1	0.641	<b>-0.438</b>	<b>0.033***</b>
transversetemporal	-0.327	0.118	<b>-0.633</b>	<b>0.0009***</b>
<b>Insula</b>	<b>-0.454</b>	<b>0.026***</b>	-0.445	0.092
<b>MeanThickness</b>	<b>-0.416</b>	<b>0.043***</b>	<b>-0.457</b>	<b>0.025***</b>

\*coeficientes de Pearson's r, a menos que; \*\*Spearman's rho; \*\*\* valor significativo se  $p < .05$

**ANEXO C.** VERSÃO ACEITA DO ARTIGO EM INGLÊS PUBLICADO NA REVISTA PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS (ISSN 13538020), FRUTO DESTA TESE DE DOUTORAMENTO - DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.01.006

**Title:** Cortical Thickness in Visuo-motor Areas is related to Motor Outcomes after STN DBS for Parkinson's Disease

**Authors:** Leonardo A. Frizon MD<sup>1, 2</sup>, Raghavan Gopalakrishnan PhD<sup>1</sup>, Olivia Hogue MPH<sup>3</sup>, Darlene Floden PhD<sup>1</sup>, Sean J. Nagel MD<sup>1</sup>, Kenneth B. Baker PhD<sup>4,1</sup>, Gustavo R. Isolan PhD<sup>2</sup>, Marco A. Stefani PhD<sup>2</sup>, Andre G. Machado PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Neurological Restoration, Neurological Institute, Cleveland Clinic. Cleveland, OH, USA.

<sup>2</sup>Post-graduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup>Department of Quantitative Health Sciences, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic. Cleveland, OH, USA.

<sup>4</sup>Department of Neuroscience, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, OH, USA.

### **Introduction:**

Subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN–DBS) is an established therapy for Parkinson's disease (PD) patients.(KLEINER-FISMAN et al., 2006) The clinical predictors of a satisfactory outcome, though still debated, have been extensively described in the literature.(DANIELS et al., 2011; FLODEN et al., 2014; SMEDING et

al., 2011) However, magnetic resonance imaging (MRI)-based features that are predictive of outcome after DBS for PD are limited. Few studies that used voxel based measurements (VBM) have reported that larger white matter volume (HAMASAKI et al., 2010), hippocampal volume (AYBEK et al., 2009) and a smaller normalized mesencephalon surface are correlated with motor and non-motor outcomes. (BONNEVILLE et al., 2005) By contrast, cortical thickness analysis measured by geometrical definitions seems to be more sensitive to gray matter decomposition. (LERCH; EVANS, 2005) This suggests that surface based measurements may be a marker for cortical degeneration in PD (PEREIRA et al., 2012) and could in turn aid in outcome prediction.

Cortical thickness is associated with neuronal structural complexity features such as neuronal size, dendritic arborization and abundance of presynaptic terminals. (FREEMAN et al., 2008) Changes in cortical thickness can occur before neuronal death secondary to changes in metabolism. (LA FOUGÈRE et al., 2011) Cortical thinning maps overlap with areas exhibiting a high concentration of cortical Lewy bodies and Lewy neurites in PD patients. (LYOO; RYU; LEE, 2010) The primary aim of this study was to perform a broad investigation of cortical thickness measures that may be correlated with postoperative motor and activities of daily living (ADL) outcomes among PD patients who underwent STN-DBS surgery.

Previous studies have characterized cortical thinning patterns in PD at different stages of the disease, focusing on motor and non-motor symptoms. (CLAASSEN et al., 2016; ZAREI et al., 2013) However, in non-demented PD patients, such as the population that undergoes STN-DBS, the results are heterogenous and a predictive pattern of degeneration has yet to be conclusively identified. (ZAREI et al., 2013) Cortical thickness has also been used to confirm the importance of frontal cortex integrity on

DBS effects among PD patients(MUTHURAMAN et al., 2017) and other specific cortical regions of interest have been investigated as outcomes predictors.(YOUNCE et al., 2018) We used FreeSurfer to explore MRI-based cortical thickness measurements as potential biomarkers for STN-DBS surgical outcomes in PD patients. The primary aim of this study was to perform a broad, exploratory investigation of cortical thickness measures that may be correlated with postoperative outcomes among PD patients who underwent STN-DBS surgery. We anticipate that these findings could be used in future prospective investigations to examine the role of specific regions in predicting DBS outcomes.

## **Methods**

After Institutional Review Board approval, we reviewed demographic, imaging and the Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating motor (UPDRS III) and experiences of daily living subscales (UPDRS II) data extracted from the electronic medical record for patients who underwent bilateral STN-DBS for PD at our institution between 2013 and 2016. Based upon the study design and data collection method, the protocol was determined to be exempt from obtaining individual informed consent by our Institutional Review Board. Forty-seven patients underwent bilateral STN-DBS during the period reviewed. Patient selection criteria for DBS implantation as well as surgical techniques have been published elsewhere by our group.(MACHADO et al., 2006) All patients underwent neuropsychological evaluation prior to surgery, including the Mattis Dementia Rating Scale – 2<sup>nd</sup> Edition which is a commonly used measure of global cognitive impairment. Intraoperative imaging (O-arm, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) and microelectrode recording were routinely used to assess the accuracy of lead placement.(FRIZON et al., 2017)

We obtained baseline demographic data, disease characteristics, and pre-operative MRI datasets for included patients. All pre-operative data measures were gathered within 6 months of surgery. As per standard of care at our institution, UPDRS II and UPDRS III scores are typically acquired at baseline and approximately six months after electrode implantation. Motor sign severity was evaluated using the preoperative *off medication* and postoperative *off medication/on stimulation* scores. Higher scores on both the UPDRS III and the UPDRS II indicate more severe motor deficits and greater difficulty performing ADLs, respectively.

Pre-operatively, all patients underwent T1-weighted imaging on a 3T Skyra scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) using a magnetization-prepared rapid gradient echo sequence (Response time (TR) = 11 ms, Echo time (TE) = 4.6 ms, Flip angle = 25°, 192 slices, matrix size = 256 × 256 mm, voxel size = 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>). Cortical reconstruction and volumetric segmentation were performed using the FreeSurfer 6.0 image analysis suit (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). FreeSurfer is open source software for accurate and automated human cortical thickness measurements and cross-subjects statistics based on cortical anatomy.(FISCHL; DALE, 2000) The suite offers both whole brain vertex-wise analysis, which localizes clusters across the whole cortical mantle and ROI-based analysis after automatically parcellating the cortex into regions based on standard anatomical and functional atlases. The surface reconstruction technique has been detailed previously.(FISCHL; DALE, 2000) In short, image processing procedures included motion correction using the average of multiple volumetric images (whenever available), skull and non-brain tissue stripping, automated Talairach transformation, subcortical white and deep grey matter segmentation, grey and white matter tessellation, automated topology correction, and surface deformation to optimize the grey/white and grey/cerebrospinal

fluid boundaries. Images with significant motion artifacts were excluded. For consistency and reproducibility, no minimal manual adjustments were performed.

**Table 1. Sample characteristics**

	Full sample (n = 36)	UPDRS-II subgroup (n = 26)
<b>Baseline Characteristics</b>		
Age, mean (SD), y	64.12 (5.62)	64.17 (5.76)
Disease duration, mean (SD), y	9.21 (3.26)	9.17 (3.63)
Female, n (%)	5 (14.71)	3 (8.0)
Left-handed, n (%)	2 (5.88)	2 (8.0)
UPDRS-III <i>Off-meds</i> , mean (SD)	45.99 (15.68)	44.26 (15.77)
UPDRS-II, mean (SD)	17.46 (7.35)	17.0 (7.62)
MDRS-II, mean (SD)	136.77 (5.32)	137.29 (5.64)
<b>Post-operative assessment</b>		
UPDRS-III <i>Off-meds/on-stim</i> , mean (SD)	21.19 (11.26)	21.81 (12.48)
UPDRS-II, mean (SD)	10.15 (6.87)	10.04 (6.51)

#### ROI-based analysis

Age, handedness, dementia rating score (Mattis Dementia Rating Scale-2nd Edition) and disease duration were considered as potential confounding covariates in the

association between cortical thickness measures and motor / ADL outcomes. To determine a confounding relationship, a candidate covariate must be significantly associated with both the independent and dependent variable of interest. Correlation analyses (age, duration, MDRS-II) and independent-samples t-tests (handedness) were applied ( $p \leq 0.05$ ). Candidate covariates that were significantly associated with both the outcome of interest (UPDRS-II or UPDRS-III) and at least one cortical thickness measure were included as covariates.

Average cortical thickness from thirty-four predefined gyral-based regions of interest (Desikan-Killiany Atlas) were obtained from FreeSurfer. A series of partial correlations (Pearson's or Spearman's, as appropriate) was conducted to evaluate the strength and direction of the association between postoperative UPDRS-II score and each average cortical thickness variable, while adjusting for preoperative score and any candidate confounder that met criteria for inclusion. The same technique was employed to evaluate the association between postoperative, *off medication/ on stimulation* -UPDRS-III score and each cortical thickness measure, while adjusting for preoperative, *off-medication* UPDRS-III score and any candidate covariate that met criteria for inclusion. Our choice to regress the postoperative score on each cortical thickness variable while adjusting for preoperative score is statistically preferable to other methods of outcome quantification, such as preoperative to postoperative change scores (as either absolute change or percent change). The latter tend to be less reliable than component variables and does not adequately address the baseline severity of each patient, nor the regression to the mean that is commonplace in longitudinal studies.(ALLISON, 2009) Outcomes are thus interpreted as postoperative score, while holding constant preoperative score. As the primary purpose of this phase of our study was to perform a broad review of cortical thickness measures and

generate hypotheses for the next phase of the study, interpretation focuses on correlation coefficients alone, without associated hypothesis testing. Analyses were carried out using SAS Studio v. 3.3.

#### Vertex-wise analysis

Subsequent to the ROI analysis, we performed a vertex-wise analysis. The aim was to correlate the percentage of improvement in UPDRS II and III with cortical thickness to look for clusters on the whole brain of our sample. A General Linear Model (GLM) was created to correlate the UPDRS outcomes with cortical thickness in a hemispheric-specific vertex-wise analysis, using age of the patients as a covariate. A cluster-wise correction for multiple comparisons was performed for this analysis (Z Monte Carlo, 5000 iterations, vertex-wise threshold  $<.0001$ ).

### **Results**

We identified 44 patients with available clinical and imaging data. Six patients were then excluded due to motion artifacts on imaging. In total, 38 patients were included, 36 of whom had complete pre-and post-operative UPDRS-III scores, and 26 of whom had complete pre- and post-operative UPDRS-II scores. The characteristics of each group are presented in Table 1. Correlations are interpreted as moderate if between 0.3 and 0.5 and strong if above 0.5.

#### ROI-based Analysis

Among the covariates of interest, only age met criteria for inclusion in the UPDRS-III analyses. No covariates of interest (age, disease duration, handedness, Mattis Dementia Rating Scale-II score) met criteria for inclusion in UPDRS II analyses.

Motor outcomes (UPDRS-III) vs. cortical thickness: Whole-brain mean cortical thickness did not correlate with motor outcome (right  $r = -.211$ ; left  $r = -.204$ ). Among the specific cortical ROIs, a strong negative correlation was observed between the left lateral-occipital area and UPDRS-III total motor score ( $r = -.568$ ). Moderate, negative correlations were also observed between total UPDRS III score and the right lateral occipital area ( $r = -.419$ ), pars opercularis ( $r = -.466$ ), posterior cingulate ( $r = -.395$ ), superior temporal area ( $r = -.362$ ) in the right hemisphere as well as the lateral orbitofrontal ( $r = -.366$ ), transverse temporal ( $r = -.364$ ), and insula ( $r = -.357$ ) regions in the left hemisphere (See Fig. 1). Supplementary file 1 provides the individual correlation coefficients and p-values between post-operative *off medication/on stimulation* UPDRS-III score and each average cortical thickness measure for all ROI, while controlling for preoperative off-stimulation UPDRS-III score and age.

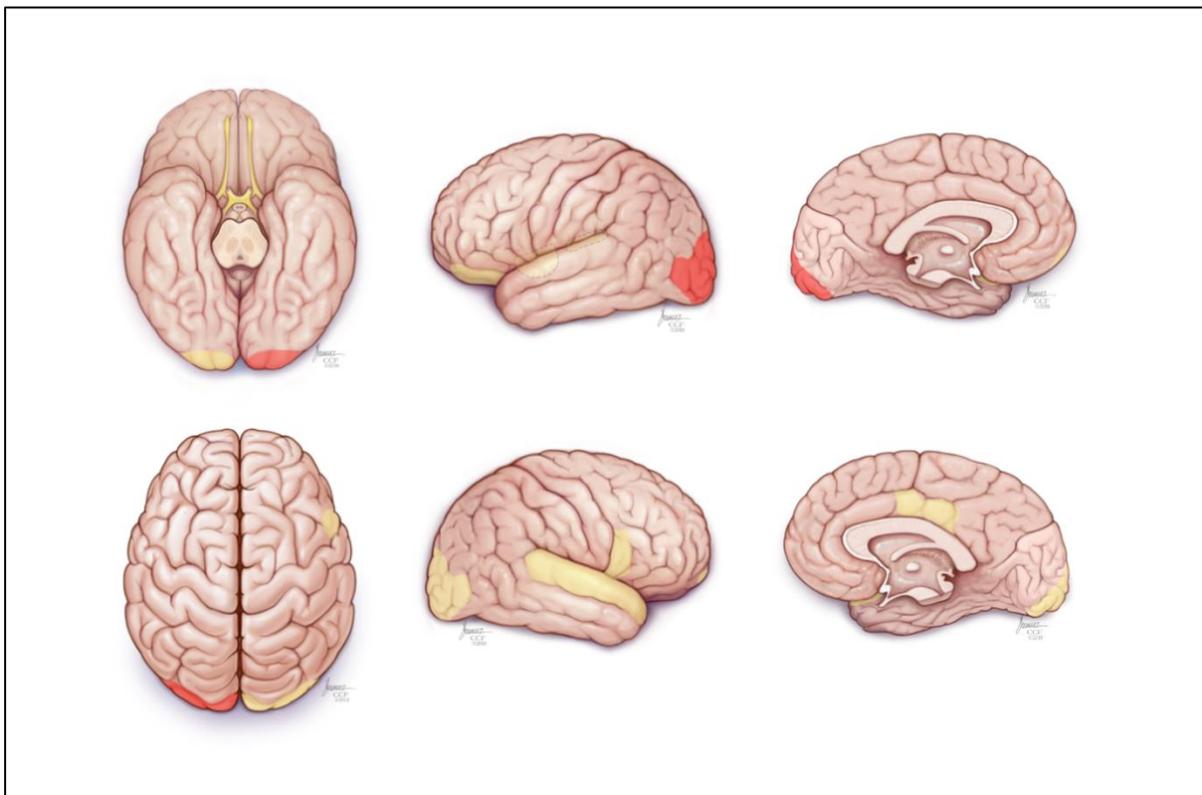


Fig 1. Representation of cortical areas (adapted from the Desikan-Killiany Atlas) where cortical thickness showed correlations with UPDRS-III scores. A strong correlation is displayed in red and moderate correlations are displayed in yellow.

ADL (UPDRS-II) vs. cortical thickness: Whole-brain mean cortical thickness displayed a moderate, negative correlation with UPDRS II (right  $r = -.416$ ; left  $r = -.457$ ). Across individual ROIs, a strong, negative correlation was observed for the rostral anterior cingulate in both left ( $r = -.547$ ) and right ( $r = -.547$ ) hemispheres. Caudal middle frontal and superior frontal regions also displayed negative correlations in both hemispheres (strong in right and moderate in left) (Left:  $r = -.474, -.443$  ; Right:  $r = -.544, -.579$ ). Other strong, negative associations included caudal anterior cingulate ( $r = -.606$ ) and medial orbitofrontal ( $r = -.539$ ) areas in the right hemisphere and parahippocampal ( $r = -.502$ ), transverse temporal ( $r = -.633$ ), and rostral middle frontal regions in the left hemisphere ( $r = -.547$ ). Moderate, negative correlations were also observed in the entorhinal cortex ( $r = -.433$ ), and temporal pole on the left ( $r = -.438$ ), and superior parietal ( $r = -.417$ ), frontal pole ( $r = -.486$ ), and insula on the right ( $r = -.416$ ) (See Fig. 2). Supplementary file 2 displays correlation coefficients and p-values for associations between post-operative UPDRS II score and each average cortical ROI thickness variable for all ROI, while controlling for preoperative UPDRS II score.

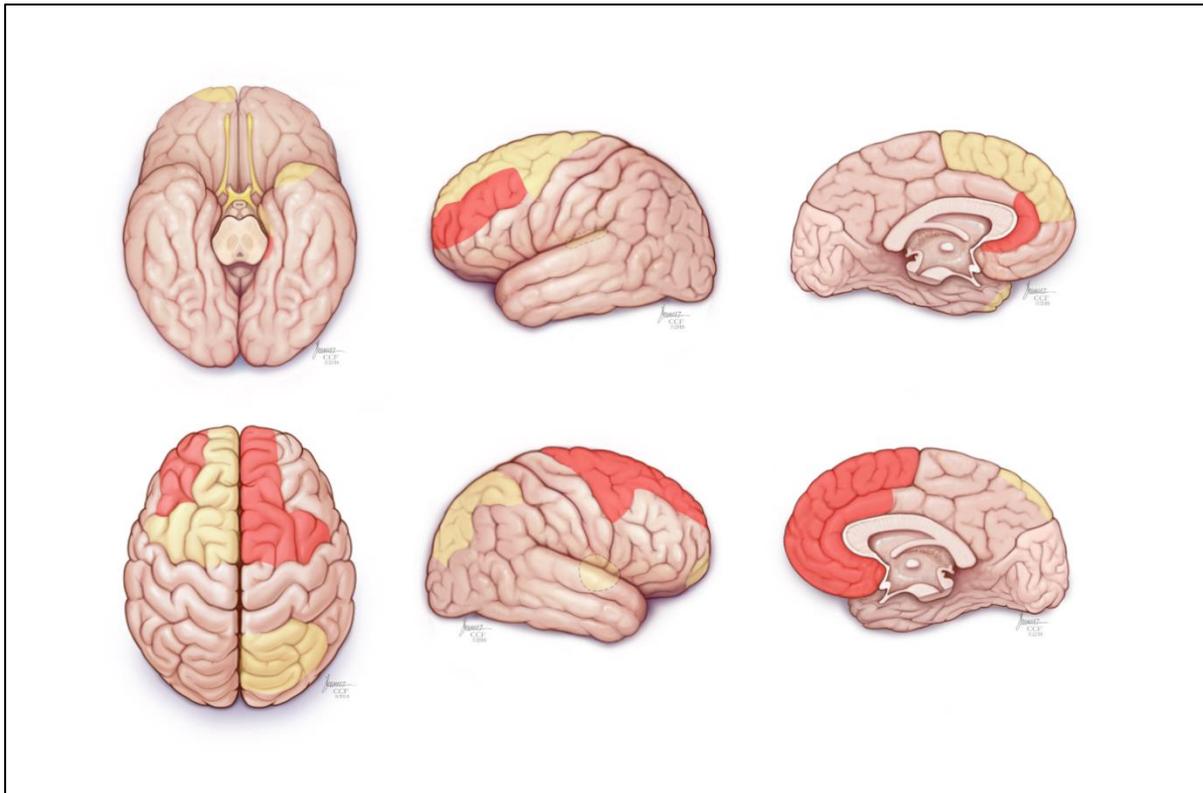


Fig. 2. Representation of cortical areas (adapted from the Desikan-Killiany Atlas) where cortical thickness displayed correlation with UPDRS-II scores. Strong correlations are displayed in red while moderate correlations are displayed in yellow.

### Vertex-wise Analysis

A positive two-tailed cluster of 275.53 mm<sup>2</sup> ( $p < .0001$ ) was found between the cortical thickness of the lateral occipital area in the left hemisphere and UPDRS III when age was used as covariate. Atrophy in this area was linked to poorer motor outcome (See Fig. 3). No significant clusters were found with UPDRS II.

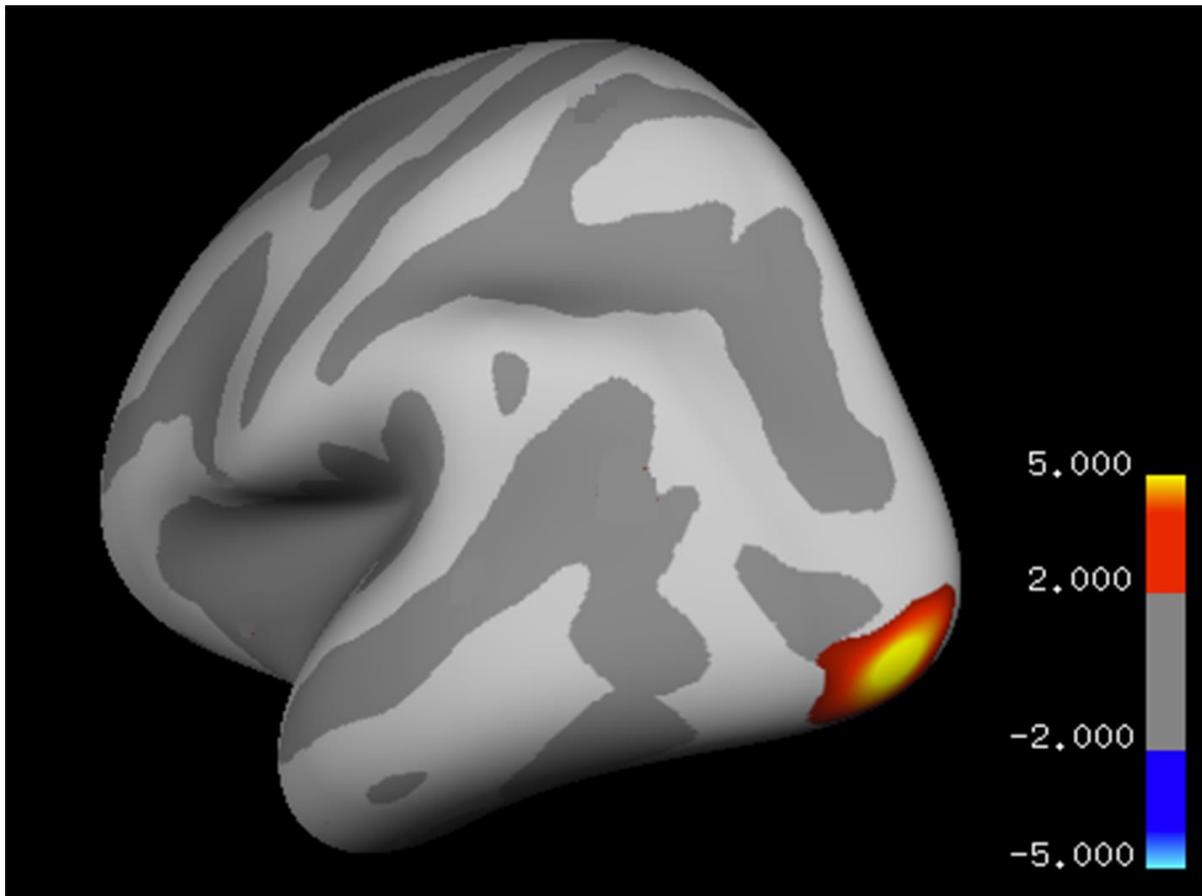


Fig. 3: Vertex-by-vertex analysis showing pre-operative cortical thickness correlations with the percentage of improvement in the UPDRS III after STN-DBS. The color bar shows the t-values.

### **Discussion:**

While clinical predictors such as response to levodopa play an important role in the decision-making process of DBS indication for PD, a reliable and unbiased objective predictor such as an imaging characteristic is lacking as a pre-operative tool in this field.(FRIZON et al., 2018; WELTER et al., 2002) Our results suggest that cortical thickness in the left lateral occipital area, measured on T1-weighted 3D MRI pre-operative images, correlates with motor outcome after STN-DBS. This finding was somewhat surprising, but we do not feel that it can be simply dismissed as Type 1

error given that this relationship was identified both in the exploratory ROI analysis and again in the more stringent vertex-by-vertex analysis. The extrastriate body area (EBA), located in the lateral occipital cortex, is part of the mirror neuron network (ASTAFIEV et al., 2004; DOWNING, 2001) and is responsible for the visual identification of body parts and body movements. Among patients with strongly lateralized PD, the right EBA has been shown to play a compensatory role by supporting functions during the generation of a motor plan that are no longer performed by the premotor cortex. (HELMICH et al., 2007; VAN NUENEN et al., 2012). The ROI analysis also identified the right lateral-occipital cortex as showing a moderate correlation with outcome, although this finding clearly requires confirmation in future investigations. Based on this region's role in integration and processing of visual, spatial, attention and sensory-motor signals (ALEGRE et al., 2010; ASTAFIEV et al., 2004; VAN NUENEN et al., 2012), we speculate that motor outcomes after DBS may be dependent at least in part on motor imagery and planning based on visuo-motor interactions though we did not have specific data on motor planning to corroborate our hypothesis.

Our finding adds to the small and conflicting set of existing volumetric studies related to DBS motor outcomes. Recently, Muthuraman *et al.* found that cortical thickness in frontal lobe areas (paracentral area and superior frontal region) was related to improvement after STN-DBS. (MUTHURAMAN et al., 2017) They reported that patients with cortical atrophy in these areas were found to require a higher stimulation voltage to achieve optimal clinical response. The authors initially performed a similar vertex-by-vertex analysis using Freesurfer aiming to identify clusters on the whole brain. Despite the methodological similarities, the mean disease duration among their patients was 16.0 years compared to 9.2 years in our cohort. We included age as a

covariate in our analysis; however, morphological changes associated with disease progression may be acting as a confounding factor here.(JUBAULT et al., 2011) Moreover, we used a revised version of UPDRS (MDS-UPDRS), that have additional items and a greater emphasis on distinguishing relatively mild impairments and disabilities.(GOETZ et al., 2008) Younce et. al, in a large consecutive cohort of PD patients undergoing STN-DBS, demonstrated that pre-operative thalamic and ventricular volumes could predict the motor improvement after surgery. They did not find cortical regions significantly correlated to change in motor scores. A vertex-by-vertex analysis was not performed and the authors tested only predefined ROIs previously reported to atrophy in PD, therefore not including occipital areas. (YOUNCE et al., 2018)

While the ROI analysis suggested that dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex and parahippocampal cortex may be associated with improvements on the UPDRS-II, these relationships were not confirmed in the vertex-by-vertex analysis and are therefore suspect. Our relatively small sample size for this analysis may have been a factor. To our knowledge, there are no prior studies investigating cortical thickness relationship to ADL outcomes after DBS. There are, however, studies of imaging predictors of cognitive decline after STN-DBS. Specifically, Planche and colleagues used similar ROI methodology and found that left and right superior frontal gyrus thickness was associated with cognitive decline after bilateral STN-DBS in patients with PD.(PLANCHE et al., 2018) Prior work by our group (FLODEN et al., 2015) and others (DANIELS et al., 2011; SMEDING et al., 2011) clearly demonstrates that quality of life after DBS may be more dependent on ADLs and other non-motor symptoms than on the absolute improvement in motor symptoms. Further investigation in a prospective study or retrospective cohort, paired with

detailed neuropsychological and quality of life assessments, may shed light on the role of cortical thickness in these associative areas and non-motor DBS outcomes.

Our study is a retrospective cohort with a limited number of subjects with no age-matched controls and these findings have not been used in our clinical practice yet. We did not consider the lead location or changes in dopaminergic treatment after surgery in our analysis. Whether these findings are in fact specific to STN-DBS or more broadly reflect the capacity of PD patients to respond to any therapy is a question that could be addressed in future studies. Although previous studies were based on vertex-wise analysis (MUTHURAMAN et al., 2017; ZAREI et al., 2013), we elected to include an exploratory ROI-based approach for three reasons. First, the asymmetries in cortical thickness in anatomical structures across patients (CHIARELLO et al., 2016; MAINGAULT et al., 2016), perhaps due to sulcus or gyrus folds, could compromise sensitivity in a vertex-wise analysis and, in turn, potentially obscure latent associations. Second, averaging all vertex-wise cortical thickness values of a ROI in each subject provides increased statistical power. (QIU et al., 2008) Third, an unbiased estimate of ROI-based cortical thickness measures can be applied in large scale to test our hypothesis in clinical trials for outcome prediction in a reproducible and accurate way. (DESIKAN et al., 2006)

### **Conclusion:**

Our data indicate that cortical thickness in visuo-motor areas is correlated with motor outcomes after DBS for PD. This is an intriguing and novel finding that encourages further investigation and could lead to potential imaging biomarkers.

## References:

ALEGRE, M. et al. Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? **Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 3, p. 414–425, mar. 2010.

ALLISON, P. **Fixed Effects Regression Models**. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States of America: SAGE Publications, Inc., 2009.

ASTAFIEV, S. V. et al. Extrastriate body area in human occipital cortex responds to the performance of motor actions. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 5, p. 542–548, 2004.

AYBEK, S. et al. Parkinsonism and Related Disorders Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson ' s disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, n. 7, p. 521–524, 2009.

BONNEVILLE, F. et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. **Neurology**, v. 64, n. 9, p. 1598–604, 10 maio 2005.

CHIARELLO, C. et al. Structural asymmetry of the human cerebral cortex: Regional and between-subject variability of surface area, cortical thickness, and local gyrification. **Neuropsychologia**, v. 93, p. 365–379, dez. 2016.

CLAASSEN, D. O. et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. **Brain and Behavior**, v. 6, n. 12, p. 1–10, 2016.

DANIELS, C. et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? **Movement Disorders**, v. 26, n. 14, p. 2516–2521, 2011.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.

DOWNING, P. E. A Cortical Area Selective for Visual Processing of the Human Body. **Science**, v. 293, n. 5539, p. 2470–2473, 2001.

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 20, p. 11050–11055, 2000.

FLODEN, D. et al. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. **Neurology**, v. 83, n. 18, p. 1627–1633, out. 2014.

FLODEN, D. et al. Global cognitive scores do not predict outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 9, p. 1279–1283, 2015.

FREEMAN, S. H. et al. Preservation of neuronal number despite age-related cortical brain atrophy in elderly subjects without Alzheimer disease. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 67, n. 12, p. 1205–12, dez. 2008.

FRIZON, L. A. et al. The Safety and Efficacy of Using the O-Arm Intraoperative Imaging System for Deep Brain Stimulation Lead Implantation. **Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society**, 20 dez. 2017.

FRIZON, L. A. et al. Quality of Life Improvement Following Deep Brain Parkinson's Disease: Development of a Prognostic Model. **Neurosurgery**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2018.

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23,

n. 15, p. 2129–70, 15 nov. 2008.

HAMASAKI, T. et al. A positive correlation between fractional white matter volume and the response of Parkinson disease patients to subthalamic stimulation. **Acta neurochirurgica**, v. 152, n. 6, p. 997–1006; discussion 1006, 2010.

HELMICH, R. C. et al. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, v. 45, n. 10, p. 2201–15, 11 jun. 2007.

JUBAULT, T. et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. **NeuroImage**, v. 55, n. 2, p. 462–467, 2011.

KLEINER-FISMAN, G. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. **Movement Disorders**, v. 21, n. SUPPL. 14, p. 290–304, 2006.

LA FOUGÈRE, C. et al. Where in-vivo imaging meets cytoarchitectonics: the relationship between cortical thickness and neuronal density measured with high-resolution [18F]flumazenil-PET. **NeuroImage**, v. 56, n. 3, p. 951–60, 1 jun. 2011.

LERCH, J. P.; EVANS, A. C. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. **NeuroImage**, v. 24, n. 1, p. 163–73, 1 jan. 2005.

LYOO, C. H.; RYU, Y. H.; LEE, M. S. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 4, p. 496–9, 15 mar. 2010.

MACHADO, A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21 Suppl 1, p. S247-58, jun. 2006.

MAINGAULT, S. et al. Regional correlations between cortical thickness and surface area asymmetries: A surface-based morphometry study of 250 adults. **Neuropsychologia**, v. 93, p. 350–364, 2016.

MUTHURAMAN, M. et al. Effects of DBS in parkinsonian patients depend on the structural integrity of frontal cortex. **Scientific Reports**, v. 7, n. March, p. 43571, 2017.

PEREIRA, J. B. et al. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 11, p. 2521–2534, nov. 2012.

PLANCHE, V. et al. Anatomical predictors of cognitive decline after subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Brain Structure and Function**, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.

QIU, A. et al. Region-of-interest-based analysis with application of cortical thickness variation of left planum temporale in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. **Human brain mapping**, v. 29, n. 8, p. 973–85, ago. 2008.

SMEDING, H. M. M. et al. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, n. 7, p. 754–760, 2011.

VAN NUENEN, B. F. L. et al. Compensatory Activity in the Extrastriate Body Area of Parkinson's Disease Patients. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 28, p. 9546–9553, 2012.

WELTER, M. L. et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 125, n. Pt 3, p. 575–83, 2002.

YOUNCE, J. R. et al. Thalamic and ventricular volumes predict motor response to deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, 2018.

ZAREI, M. et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 84, n. 8, p. 875–881, 2013.