

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES DE RISCO PARA ALTERAÇÕES COGNITIVAS NO PÓS-  
OPERATÓRIO DE IMPLANTE DBS-STN NA DOENÇA DE PARKINSON: ANÁLISE  
DE NEUROIMAGEM E VARIÁVEIS CLÍNICAS**

AUTOR: FABIANE CAILLAVA DOS SANTOS  
ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE  
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES DE RISCO PARA ALTERAÇÕES COGNITIVAS NO PÓS  
OPERATÓRIO DE IMPLANTE DBS-STN NA DOENÇA DE PARKINSON: ANÁLISE  
DE NEUROIMAGEM E VARIÁVEIS CLÍNICAS**

AUTOR: FABIANE CAILLAVA DOS SANTOS  
ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**PORTO ALEGRE**  
**2017**

*“Isto é um sonho, bem sei, mas quero continuar a sonhar”.*

*Nietzsche*

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus filhos, que são minhas inspirações, pelo amor incondicional e pela paciência com as minhas ausências.

Agradeço a minha mãe por tudo que me ensinou e por estar por perto nas horas mais cruciais.

Agradeço aos meus familiares, amigos, colegas e alunos por todo o incentivo.

Agradeço a Prof. Dra. Maira Olnick pelo tempo dispensado e pelo apoio.

Agradeço ao meu professor e orientador Prof. Dr. Carlos Rieder pelos ensinamentos, oportunidades, incentivo, paciência e, principalmente por sempre ter acreditado em mim.

## RESUMO

Atualmente se tem bem estabelecido o tratamento para Doença de Parkinson, dentre eles o DBS (Deep Brain Stimulation). Embora haja controvérsias, muitos estudos têm demonstrado os efeitos adversos do DBS sobre a cognição, humor e comportamento. Assim, este estudo buscou investigar a associação entre os prejuízos cognitivos no pós-operatório e a volumetria cerebral em pacientes parkinsonianos submetidos a DBS, verificando se a correlação entre ambos pode ser considerada fator de risco para os prejuízos encontrados no pós-operatório. Fizeram parte da população estudada 25 indivíduos, 80% do sexo masculino, que foram submetidos ao procedimento cirúrgico de estimulação cerebral profunda (DBS) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em Porto Alegre entre 2012 e 2015. Estes sujeitos foram submetidos a uma bateria de testes cognitivos, bem como a testes clínicos e a ressonância magnética computadorizada nos períodos pré e pós-operatório em 6 meses. Os dados foram analisados através de estatísticas descritivas, coeficiente de correlação de Pearson e Teste t. Os resultados serão considerados significativos a um nível de significância máximo de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e o software estatístico utilizado para a análise será o *SPSS versão 20.0*. Quanto aos aspectos cognitivos avaliados, somente a fluência verbal fonêmica mostrou redução significativa entre os períodos pré e pós-operatório ( $p=0,003$ ). A transfixação dos ventrículos foi associada à perda na fluência verbal semântica ( $p=0,009$ ) e na memória ( $p=0,016$ ) no pós-operatório. A presença de lesão na substância branca foi associada ao maior prejuízo na função executiva ( $p=0,017$ ), fluência verbal semântica ( $p=0,039$ ) e memória ( $p=0,050$ ). Conclusão: Os prejuízos na fluência verbal semântica e memória no pós-operatório foram associados à presença de lesão na substância branca e a transfixação dos ventrículos pelo cabo com

eletrodos. A perda na função executiva foi associada a presença de lesão na substância branca. Os danos na fluência verbal fonêmica no pós-operatório, embora difiram estatisticamente, não foram associados a quaisquer achados da RM.

Palavras Chaves: Doença de Parkinson, Estimulação Cerebral Profunda, Cognição

## ABSTRACT

Currently, the treatment for Parkinson's Disease has been well established, among them DBS (Deep Brain Stimulation). Although controversial, many studies have demonstrated the adverse effects of DBS on cognition, mood, and behavior. Thus, this study sought to investigate the association between cognitive impairment in the postoperative period and cerebral volume in patients with Parkinson's disease who underwent DBS, and whether the correlation between the two can be considered as a risk factor for the possible postoperative losses. Twenty-five subjects, 80% male, who underwent deep brain stimulation (DBS) at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre, Porto Alegre, between 2012 and 2015, were submitted to a cognitive battery, as well as clinical trials and computerized magnetic resonance imaging in the preoperative and postoperative periods at 6 months. Data were analyzed through descriptive statistics, Pearson's correlation coefficient and t-test. The results will be considered significant at a maximum significance level of 5% ( $p \leq 0.05$ ) and the statistical software used for analysis will be SPSS version 20.0. Concerning the cognitive aspects evaluated, only phonemic verbal fluency showed a significant reduction between the pre and postoperative periods ( $p = 0.003$ ). The transfixation of the ventricles was associated with loss of semantic verbal fluency ( $p = 0.009$ ) and memory ( $p = 0.016$ ) in the postoperative period. The presence of lesion in the white matter was associated with greater impairment in executive function ( $p = 0.017$ ), semantic verbal fluency ( $p = 0.039$ ) and memory ( $p = 0.050$ ). Conclusion: The losses in the semantic verbal fluency and memory in the postoperative period were associated with the presence of white matter lesion and the transfixation of the ventricles by the cable with electrodes. The loss of executive function was associated with the presence of injury in the white matter. Damage to phonemic verbal fluency in

the postoperative period, although statistically different, was not associated with any MRI findings.

Keywords: Parkinson's Disease, Deep Brain Stimulation, Cognition



## LISTA DE FIGURAS

Artigo Científico

Gráfico 1.....54

Gráfico 2.....55

## LISTA DE TABELAS

### Artigo Científico

Tabela 1.....	51
Tabela 2.....	52
Tabela 3.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Dopamina
DBS	Deep Brain Stimulation
DP	Doença de Parkinson
dp	Desvio Padrão
GPI	Globo Pálido interno
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MCI	Mild Cognitive Impairment
MPTP	metil-fenil-tetrahidropiridina
MRI	Magnetic resonance imaging
PDD	Doença de Parkinson com início do lado direito
PDE	Doença de Parkinson com início do lado esquerdo
PO	Pós-Operatório
SD	Standard deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STN	Núcleo Subtalâmico
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. OBJETIVOS.....	30
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
6. ARTIGO EM INGLES.....	39
7. ANEXOS.....	57

## 1 – INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa que mais acomete indivíduos no período senil, ficando atrás apenas de Doença de Alzheimer, e incide em cerca de 1 a 2% da população mundial. A doença afeta mais os homens do que mulheres<sup>1,2</sup>.

A DP é decorrente da morte progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados predominantemente na substância negra mesencefálica. Quando aparecem os sintomas estima-se que 60 a 80% desta população neuronal já esteja irreversivelmente comprometida. A presença de corpúsculos de Lewy, os quais são encontrados nos neurônios em processo de degeneração, é a marca patológica da doença<sup>3</sup>.

A perda da dopamina (DA) da substância negra leva a alterações em ambas as vias – direta e indireta – dos núcleos da base resultando em uma diminuição dos estímulos talâmicos excitatórios para o córtex e talvez em uma diminuição no limite inibidor que leva à sintomatologia da DP<sup>4</sup>.

No entanto, as alterações não são restritas a substância negra, estando presentes também em outros núcleos do tronco cerebral, córtex cerebral e mesmo neurônios periféricos como do plexo mioentérico. Acredita-se que em muitos casos a doença tenha início no núcleo motor dorsal do vago e estruturas olfatórias, seguido de disfunção do tronco cerebral e, por fim, estendendo-se ao córtex cerebral<sup>5</sup>.

Uma série de sinais e sintomas não motores presentes na DP, tais como: alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos, demência e outros, decorrem provavelmente da presença de outro processo degenerativo que não o sistema nigroestriatal<sup>4,6</sup>.

Entre as manifestações clínicas encontramos tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. As alterações neuropsiquiátricas não foram originalmente descritas, mas é reconhecido que atingem a maioria dos pacientes em algum momento do curso da doença. Podem ser alucinações, perda da memória, confusão, agitação, além de demência e depressão<sup>7</sup>.

O tratamento da DP com terapia dopaminérgica é tipicamente associado com um benefício significativo na mobilidade e na supressão do tremor, especialmente nos estágios mais precoces da doença. Entretanto apresenta uma frequência elevada de complicações após 4-5 anos de uso. As principais complicações do uso crônico de levodopa são as flutuações motoras e as discinesias. Os sintomas de natureza não motora também são limitantes com a progressão da doença<sup>8</sup>.

A Estimulação Cerebral Profunda (DBS) do núcleo subtalâmico (SNT) consiste na colocação de eletrodos no núcleo subtalâmico (SNT) ou globo pálido (GPi), fornecendo estimulação de alta frequência nas áreas neurais adjacentes<sup>12</sup>, é uma das formas de tratamento já bem estabelecidas para DP e tem demonstrado efeitos positivos na redução dos sintomas motores destes indivíduos<sup>9,10,11</sup>. Entretanto, os efeitos do DBS sobre a cognição dos pacientes com Parkinson ainda são alvo de estudos. Alguns estudos apontam que a cognição dos pacientes não é afetada pelo DBS, enquanto outros apontam que a técnica causaria impacto negativo sobre a cognição<sup>13,14</sup>. Assim, o controle dos déficits cognitivos ainda constitui um desafio no manejo destes pacientes, considerando que estes déficits acarretam prejuízos no funcionamento social e laboral influenciando na qualidade de vida destas pessoas. Por isso, é importante definir fatores associados a essa condição para, assim, prever condutas e impor melhores estratégias.

## 2 – REVISÃO DA LITERATURA

A busca de artigos para revisão da literatura se deu através de busca nas bases de dados MEDLINE/PudMed e Scielo utilizando as seguintes palavras-chave: “Parkinson’s disease”, “deep brain stimulation”, “neuropsychological assessment”, “cognitive functions”, “magnetic resonance”, “brain volumetry” e suas combinações. Foram encontrados 402 artigos, destes 121 atendiam aos critérios de refinamento e 62 foram utilizados para sustentar nosso estudo.

### 2.1 – DOENÇA DE PARKINSON

#### 2.1.1 – História

James Parkinson (1755-1824), médico inglês, foi quem primeiro descreveu a patologia para a qual emprestou seu nome posteriormente. Mais precisamente em 1817 ele publicou um ensaio de 66 páginas intitulado “*An Essay on the Shaking Palsy*”<sup>15</sup>, onde fez a primeira definição da doença. No texto original, que é parcialmente válido até hoje, a descrição da doença era de “um movimento trêmulo involuntário com força muscular diminuída, tendência de inclinação do corpo para frente, tendência de rapidamente começar a correr, mas com os sentidos e o intelecto intactos”. Após várias décadas da publicação de Parkinson, surge Charcot com contribuições ao estudo da doença, tais como: caracterização do tremor de repouso, definição da rigidez muscular, instabilidade postural, e bradicinesia. Charcot descreveu, ainda, as fâcies ‘em máscara’, a presença de disartria, disfagia, micrografia e disautonomias e, também discordou da preservação das funções corticais superiores no curso da doença como descrito no ensaio original<sup>16</sup>.

Houve, ainda, outras colaborações importantes como a de Lewy, em 1913, que descreveu a presença de inclusões eosinófilas em neurônios nigrais que atualmente já se sabe não são exclusivas da DP, mas ainda consideradas o principal marcador anatomopatológico da doença. Um marcador no curso da DP foi a descrição da redução dos níveis dopaminérgicos nos núcleos da base, o que permitiu grande avanço no tratamento da doença com o uso de uma droga precursora de dopamina, a L-dopa. Desde sua introdução, a levodopa permanece como a droga de escolha no tratamento da DP, entretanto, seus efeitos colaterais ao longo do tratamento como flutuações motoras, distúrbios psiquiátricos e discinesias, imprimem dificuldades no manejo da mesma<sup>17,18</sup>.

#### 2.1.2 – Epidemiologia

A DP é uma das doenças mais comumente presentes na clínica neurológica. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos de Doença de Parkinson por 100.000 habitantes. A idade de início da DP varia de 35 a 60 anos em média, acometendo cerca de 1-3% da população acima de 65 anos. Estima-se que a DP seja cerca de 2 vezes mais freqüente entre os homens, porém, nem todos os estudos populacionais demonstram essa diferença<sup>19,20</sup>.

No Brasil um estudo realizado com pessoas com idade igual ou maior a 64 anos apresentou prevalência de 3,3%, semelhante aos dados encontrados em outros países<sup>21</sup>. Outro achado desse estudo é que 72% dos pacientes identificados como portadores de DP não tinham diagnóstico. As prováveis causas desse subdiagnóstico são: o difícil acesso da população aos serviços de saúde e a interpretação de 'normalidade' para os quadros iniciais de bradicinesia e tremor em idosos.



### 2.1.3 – Etiologia

O processo neurodegenerativo da DP envolve a agregação patológica de proteínas da parte compacta da substância negra mesencefálica nos corpos de Lewy. Inúmeros fatores têm sido relacionados ao processo etiopatogênico da DP e, de forma geral, estes têm oscilado entre duas correntes principais: os fatores tóxico ambientais e os fatores genéticos<sup>22,23</sup>.

O papel mais relevante em relação às possíveis neurotoxinas ambientais está relacionado ao MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridina), substância detectada em drogas utilizadas por sete pacientes jovens da Califórnia que desenvolveram quadro de parkinsonismo<sup>24</sup>.

A investigação de tóxicos ambientais que possam estar relacionados ao desenvolvimento da DP é dificultada nas sociedades industrializadas por haver uma enorme quantidade de substâncias químicas<sup>25</sup>. O MPTP, por exemplo, assemelha-se estruturalmente com alguns herbicidas e com alguns compostos presentes em alimentos. Uma hipótese seria a de que haveria um ou mais tóxicos aos quais os indivíduos estariam expostos, mas somente aqueles incapazes de metabolizá-los adequadamente seriam suscetíveis ao desenvolvimento da doença. Esta alteração no metabolismo poderia ser herdada, levantando a possibilidade de causas genéticas para a doença<sup>26</sup>.

A importância de fatores genéticos na etiologia da DP teve um aumento considerável nos últimos anos, com a definição de algumas formas de doença com herança autossômica dominante, autossômica recessiva, com a definição de genes e também pela pesquisa de fatores genéticos de suscetibilidade a neurotoxinas<sup>27</sup>.

#### 2.1.4 – Patologia

A DP é caracterizada por perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra mesencefálica associada a inclusões neuronais chamadas de corpúsculos de Lewy, descritos por Frederich H Lewy, em 1912. Nos cortes macroscópicos do cérebro há perda de pigmentação zona compacta da substância negra<sup>3</sup>. O globo pálido, putâmen e núcleo caudado aparecem normais na macroscopia e não há anormalidades na superfície do cérebro. Os sintomas clínicos da doença começam quando já ocorreu em torno de 70% de perda neuronal da substância negra. Os achados microscópicos são, além dos corpúsculos de Lewy, perda celular, acúmulo de neuromelanina nos macrófagos e gliose. Os corpúsculos de Lewy são inclusões eosinofílicas esféricas, com diâmetro variando de 8 a 30 micrômetros. São encontrados nos neurônios remanescentes da substância negra do mesencéfalo, no lócus ceruleus, núcleo motor dorsal do vago, tálamo e hipocampo. Estas inclusões, apesar de estarem presentes na DP, não são específicas, ocorrendo também em várias outros transtornos, tais como demência com corpúsculos de Lewy, alguns casos de disfunção autonômica e de disfagia<sup>4,6</sup>. Há dois tipos patológicos destas inclusões, o tipo clássico e o tipo cortical, estes últimos encontrados nos neurônios do córtex cerebral, em especial nas camadas V e VI. O principal componente do corpúsculo de Lewy é a proteína alfa-sinucleína<sup>4</sup>.

#### 2.1.5 – Clínica

Os principais e mais comuns sinais e sintomas clínicos da DP são de natureza motora. A tétrade clínica clássica consiste de tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. O tremor parkinsoniano típico é aquele que ocorre no repouso e atenua-se com o movimento. Pode retornar quando o paciente

assume uma determinada postura com o membro afetado<sup>28</sup>. A frequência do tremor parkinsoniano está entre 4 e 6 Hz. O tremor de repouso pode apresentar-se como movimentos dos dedos das mãos, de flexo-extensão dos dedos, pronossupinação ou flexo-extensão do antebraço. Esta manifestação motora pode acometer as quatro extremidades e também a cabeça, mais frequentemente a mandíbula. No início da doença o tremor é caracteristicamente unilateral. A forma acinético-rígida da doença, contudo, não cursa com tremor como a manifestação principal. A rigidez parkinsoniana é do tipo plástica ou cética, em que há acometimento de todos os grupos musculares – flexores, extensores, pronadores, supinadores, adutores e abdutores – indistintamente<sup>29</sup>.

Na movimentação passiva do membro acometido, observa-se um aumento do tônus durante todo o curso do movimento. Outra manifestação característica é a bradicinesia, caracterizada por um alentecimento dos movimentos que se tornam mais vagarosos e com menor amplitude. Por fim, há a instabilidade postural, onde incide dificuldade de ajuste postural reflexo ocorrendo súbitos deslocamentos do corpo, favorecendo as quedas<sup>30</sup>.

Secundariamente a esta tétade clínica básica, ocorrem vários outros sinais e sintomas. Os pacientes apresentam fácies hipomímica, há perda de movimentos gestuais dos membros superiores, a fala se torna monótona e hipofônica, às vezes disártrica, apresentam micrografia na escrita, a marcha ocorre em bloco, sem os movimentos associados dos membros superiores e com passos pequenos, o paciente pode não conseguir iniciar a marcha, o que é conhecido como ‘freezing’.

Há, além das manifestações motoras citadas, várias manifestações em outros sistemas. O sono pode ter modificações na arquitetura, com uma diminuição progressiva do tempo total de sono, fragmentação do padrão normal, despertares

frequentes, redução das fases de sono profundo e do sono REM. Por vezes, ocorrem sonhos vívidos, distúrbio comportamental do sono REM e síndrome das pernas inquietas. Há distúrbios relacionados ao sistema nervoso autônomo. O aumento da salivação pode causar grande desconforto aos pacientes. Na maior parte dos casos, ocorre diminuição do peristaltismo intestinal, causando constipação. Em fases mais avançadas da doença, pode ocorrer tendência a hipotensão, principalmente ortostática. Outra manifestação pode ser a incontinência urinária. Os distúrbios sexuais costumam ser frequentes, impotência sexual masculina e redução da libido são freqüentes e podem ser decorrentes da disautonomia em si ou por efeito adverso dos fármacos utilizados para o tratamento<sup>30</sup>.

#### 2.1.6 – Diagnóstico

Embora haja grande avanço na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DP, ainda não há disponibilidade de um marcador biológico que possa ser utilizado para o diagnóstico, sendo ainda os aspectos fenomenológico-clínicos imprescindíveis para tal. Os exames paraclínicos frequentemente são utilizados mais para definir os pacientes que não têm a doença do que para afirmarmos quem a tem. Um estudo realizado no Reino Unido mostrou que de 100 paciente que tinham sido diagnosticados clinicamente com DP por profissionais experientes na área de distúrbios do movimento, 25% não tiveram confirmação após estudo anátomo-patológico pós-mortem<sup>31</sup>.

Atualmente a combinação dos sintomas motores é utilizada para o diagnóstico da DP. Os critérios do *Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson*

do Reino Unido, por apresentarem boa especificidade e sensibilidade, são os mais utilizados no presente para o diagnóstico da DP<sup>32</sup> (Anexo 1).

Com o avanço dos conhecimentos das bases genéticas da doença, há uma tendência de se considerar a DP como um conjunto de enfermidades distintas em sua gênese, que apresentam um fenótipo semelhante, podendo haver diferenças em relação ao momento de início, à natureza das manifestações predominantes e à evolução clínica<sup>31</sup>.

#### 2.1.7 – Volumetria Cerebral na Doença de Parkinson

As modificações nas estruturas cerebrais no início da DP tendem a ser tênues e podem não serem evidentes na ressonância magnética, embora alguns estudos apontem redução no volume do lobo frontal, hipocampo e giro cingulado<sup>33</sup>.

Pacientes com DP apresentam um padrão fronto-temporo-parietal de redução do volume cortical na ressonância magnética. Este padrão cortical parece não ser influenciado pela lateralidade dos sintomas motores, embora sintomas dominantes de um lado possam contribuir para a redução volumétrica de estruturas subcorticais específicas<sup>34</sup>. Reduções bilaterais no volume de substância cinzenta frontal e parietal foram associados com desempenho reduzido em medidas de função executiva em indivíduos com DP<sup>35</sup>.

Um estudo comparando três grupos: sujeitos com doença de Parkinson com início no lado esquerdo (PDE), parkinsonianos com início do lado direito (PDD) e controles pareados mostrou que os PDE tiveram menor desempenho em tarefas de memória visuo-espacial em comparação aos PDD. Além disso, os sujeitos PDE apresentaram perda de substância cinzenta lateralizada que foi localizada predominantemente no hemisfério contralateral direito para o lado de início dos

sintomas motores. O desempenho da memória visuoespacial nos PDE foi correlacionada com a perda de substância cinzenta no giro frontal médio direito<sup>36</sup>.

#### 2.1.8 – Tratamento

A DP é caracterizada do ponto de vista patológico pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta. Estima-se que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra esteja ao redor de 10% ao ano, piorando progressivamente os sintomas e exigindo um aumento na necessidade de medicação cujo grau de resposta se deteriora<sup>37</sup>. O tratamento com levodopa beneficia muitos pacientes com doença de Parkinson e está associado com a melhora nas atividades de vida diária, independência, permanência no emprego, dentre outros. Entretanto, o tratamento prolongado com levodopa leva ao desenvolvimento de efeitos adversos como: flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas<sup>38</sup>.

Os sintomas não dopaminérgicos da doença não são bem controlados com terapias dopaminérgicas e representam motivo de dificuldade para muitos pacientes com DP avançada<sup>39</sup>. Então, mesmo que a levodopa seja um tratamento eficaz para as complicações motoras da doença, os pacientes com DP ainda experimentam muitas complicações.

Outra possibilidade de tratamento é a cirurgia que pode ser por procedimento ablativo ou por estimulação elétrica profunda de alta frequência (DBS). Geralmente os alvos escolhidos são: o núcleo intermediário ventral do tálamo, o globo pálido interno e o núcleo subtalâmico. Busca-se com a intervenção talâmica o controle do tremor e com a palidal e subtalâmica o controle da rigidez, alterações da marcha e da postura, discinesias e tremor<sup>40</sup>.

O DBS tem se mostrado um tratamento eficiente no tratamento dos sintomas motores da DP, revelando que pode obter melhoras em sintomas que são resistentes a terapia com levodopa, embora uma boa resposta a esta seja um preditor do sucesso daquele. O DBS se propõe a diminuir o período off e as discinesias, cuja técnica envolve um período cirúrgico longo que requer do paciente participação ativa e comprometimento nos períodos pré, peri e pós-operatório. Além das indicações clínicas, os pacientes devem apresentar cognição preservada para serem considerados candidatos a cirurgia. Os pacientes que não tem suporte psicossocial ou que demonstram instabilidade do ponto de vista emocional são considerados desabilitados para realizar o procedimento<sup>41</sup>.

#### 2.1.9 – Aspectos Cognitivos na Doença de Parkinson

A prevalência não está claramente definida, mas tem sido descrita uma ampla variedade de déficits cognitivos em pacientes com DP sem demência como: disfunção executiva, déficit na capacidade de sequenciamento e ordenação temporal de idéias e fatos, nas estratégias de recordação, na atenção e concentração, na capacidade de iniciativa, tomada de decisão e interesse espontâneo, na capacidade de interpretação visuoespacial e fluência verbal. Goldman et. al.<sup>42</sup> compararam o funcionamento cognitivo e motor de três grupos: pacientes com DP e demência questionável, pacientes com DP e sem demência e um grupo de indivíduos idosos normais, encontraram que grupo com demência questionável apresentou mais déficits cognitivos que os outros grupos, mas a importante descoberta foi que o grupo com DP e sem demência demonstrou mais déficits em testes de memória verbal, praxia construtiva, nomeação, sequenciamento e análise visuoespacial quando comparados com o grupo controle.

Os déficits associados aos estágios precoces da doença envolvem principalmente o córtex pré-frontal tais como: dificuldade na manutenção do contexto, ordenação serial e temporal, iniciativa de respostas, gerenciamento de estratégias, lentificação cognitiva e diminuição da produtividade<sup>43</sup>.

A associação entre DBS e MCI ainda é pouco conhecida, pois os déficits apresentados após a cirurgia também podem ser relacionados à progressão da doença, efeitos colaterais de medicação ou a microlesões<sup>44</sup>.

Foi realizada uma meta-análise<sup>45</sup> voltada para resultados pós-operatórios de implante de DBS incluindo DP, distonia e tremor essencial que demonstrou que a cognição melhorou em 31%, deteriorou-se em 12% e manteve-se inalterada em 13% dos pacientes. Os prejuízos cognitivos incluíram demência, disfunção executiva e leve comprometimento da memória.

#### 2.1.9.1– Função Executiva

As funções executivas incluem um grupo de habilidades cujo objetivo principal é facilitar a adaptação do indivíduo a situações novas e complexas indo além de condutas habituais e automáticas. Uma grande variedade de habilidades tem sido incluídas dentro das funções executivas tais como: capacidade de estabelecer metas, desenvolvimento do planejamento da ação, flexibilidade de pensamento, inibição de respostas automáticas e autorregulação do comportamento<sup>46,47,48</sup>.

Pacientes com DP geralmente apresentam déficits na função executiva, incluindo planejamento e mudança de contexto, desde os estágios precoces da doença<sup>49</sup> e, por isso, costumam demonstrar prejuízo em testes que requerem formação de conceitos e mudança de respostas usuais. Os erros destes pacientes são habitualmente onde eles precisam formular uma estratégia<sup>43</sup>.



Alguns estudos sugerem que a disfunção cognitiva na DP pode ser resultado de vários fatores como: atenção, memória de trabalho, função executiva, linguagem, habilidades visuoespaciais e memória episódica, parte desses déficits pode ser atribuída à deficiência de dopamina das vias fronto-estriatais, embora outros neurotransmissores, como a acetilcolina, também possam ter um papel importante nas perdas cognitivas<sup>50</sup>. Owen et al<sup>51</sup> avaliaram o fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com DP e controles normais utilizando tarefas de planejamento onde descobriram que a ativação cortical pré-frontal era semelhante nos dois grupos. Entretanto, o grupo controle mostrava ativação no globo pálido interno enquanto que o grupo de parkinsonianos demonstrava uma redução nessa região. Através desses dados os autores sugerem que a depleção de dopamina na DP pode acarretar prejuízo no planejamento por modificar conexões estriatais do globo pálido interno para áreas corticais frontais.

Alguns estudos<sup>52</sup> demonstram que em um mês após o implante do DBS alguns pacientes apresentam déficits na função executiva, enquanto outros<sup>53</sup> descobriram que de 3 a 6 meses esses déficits já podem ser verificados. Entretanto, há pesquisas<sup>54</sup> que não constata diferenças entre o pré o pós-operatório na função executiva.

Foi encontrada uma correlação entre disfunção executiva e instabilidade postural o que indica uma associação entre incapacidade motora e cognição<sup>55</sup>. Um estudo<sup>56</sup> que comparou pacientes com implante bilateral de DBS no STN e controles não cirúrgicos encontrou que 36% dos pacientes cirúrgicos apresentaram déficits cognitivos 1 ano após a cirurgia. Os fatores preditivos de declínio cognitivo incluíam disfunção executiva pré-operatória no Trilhas B e Stroop Test, idade avançada e pobre resposta a levodopa. Entretanto, o grupo cirúrgico era mais jovem, tinha

menor nível educacional e um tempo maior de doença, sugerindo que eram mais graves que os controles.

#### 2.1.9.2 – Memória

A memória é o conjunto da aquisição, conservação e evocação de informações. A aquisição é a aprendizagem e a evocação pode ser descrita como recordação, lembrança ou recuperação. A memória não é adquirida inicialmente na sua forma final. Após sua aquisição, nos primeiros minutos ou horas, ela pode sofrer interferências, seja por outras memórias, por drogas ou por algum tratamento<sup>48</sup>.

Na DP, geralmente há déficits na evocação de curto prazo de uma lista curta de palavras ou histórias. A evocação livre de material verbal apresenta déficit na maioria das vezes com a presença de um grande número de intrusões, mas a performance melhora quando há algum tipo de pista ou no reconhecimento que ficam no mesmo nível de sujeitos controles normais. Pacientes com DP se beneficiam quando lhes é oferecida alguma estratégia de armazenamento. Quando se avalia memória visual e esta requer algum tipo de resposta motora a performance costuma ser pobre, mas a memória visual parece não apresentar déficit quando se avalia o reconhecimento<sup>43</sup>.

Em um estudo de coorte com o objetivo de determinar a frequência de MCI em pacientes parkinsonianos observa-se que o déficit de memória é o mais frequente – 13,3% dos casos<sup>57</sup>.

Um seguimento comparou pacientes submetidos a DBS bilateral no STN com pacientes tratados com medicação e descobriu que 2 anos após a cirurgia 50% dos pacientes operados apresentaram declínio na memória não verbal que foi 20% maior que o apresentado pelos pacientes não cirúrgicos<sup>58</sup>.

Estudos demonstram que a lista de aprendizagem verbal de palavras pode ser um preditor para MCI amnésico desenvolvido até 9 meses após a cirurgia, sugerindo também que um pobre desempenho nesta tarefa aumenta o risco de demência até 5 anos após o procedimento<sup>59,60</sup>.

### 2.1.9.3 – Fluência Verbal

Testes de fluência verbal são frequentemente utilizados para avaliar disfunção cognitiva em pacientes parkinsonianos. Os pacientes com DP tendem a apresentar déficit em tarefas de fluência. A fluência verbal semântica parece estar mais prejudicada que a fluência verbal fonêmica.

Do ponto de vista neuroquímico, a fluência verbal está relacionada à depleção de dopamina. Em ensaios 'on' e 'off' levodopa, a diminuição do output ocorre somente quando os pacientes não recebem tratamento<sup>43</sup>. Há um estudo<sup>61</sup> que faz a correlação entre estruturas encefálicas e fluência verbal semântica e fonêmica e os autores descobriram que a substância cinzenta das áreas temporal, frontal e cerebelar estão associadas à fluência verbal semântica, mas não à fluência verbal fonêmica ou ao funcionamento cognitivo global.

Um dado importante é que o desempenho da fluência verbal nos estágios precoce e pré-clínico da doença é um bom preditor para o risco de desenvolver demência o qual excede o valor prognóstico de outras funções cognitivas.

Muitos estudos<sup>53,55,56,62</sup> mostram que o DBS causa algum tipo de dano a fluência verbal. Entretanto, os autores não concordam quanto às causas deste prejuízo que pode ser tanto efeito da estimulação, quanto a própria progressão da doença ou microlesões derivadas do procedimento. Alguns autores observaram<sup>58</sup> diferenças entre grupos de pacientes cirúrgicos e tratados com medicação onde

26% dos pacientes evidenciaram declínio na fluência verbal fonêmica naquele contra 11% neste. A redução na fluência verbal semântica foi semelhante em ambos os grupos.

### 3 – JUSTIFICATIVA

Embora existam estudos demonstrando correlações entre a volumetria cerebral e cognição na doença de Parkinson, pouco se estuda sobre a associação entre a volumetria cerebral e as perdas cognitivas no pós-operatório de parkinsonianos submetidos a DBS-STN. Esta associação pode ser relevante para o prognóstico após a cirurgia.

## 4 – OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo primário:

- Verificar a associação entre as diferenças obtidas nos testes MMSE, MoCA, RAVLT, FAS, FAB e Scopa-Cog entre os períodos pré e pós-operatório e a volumetria cerebral em pacientes parkinsonianos submetidos a DBS-STN bilateral.

### 4.2. Objetivos secundários:

- Correlacionar o domínio das alterações cognitivas com achados volumétricos da tomografia cerebral;
- Identificar se existe associação entre alterações cognitivas e as variáveis clínicas;
- Verificar se existe fator de risco para os possíveis prejuízos encontrados no pós-operatório;

## 5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belo L, Lins S, Cunha D, Lins O, Amorim C. Eletromiografia de superfície da musculatura supra-hióidea durante a deglutição de idosos sem doenças neurológicas e idosos com Parkinson. *Revista CEFAC*. 2009;11(2):268-280.
2. Marchi K, Chagas M, Tumas V, Miasso A, Crippa J, Tirapelli C. Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2013;18(3):855-862.
3. Melnick M. Distúrbios Metabólicos, Hereditários e Genéticos dos Gânglios Basais em Adultos. In: Umphred D. *Reabilitação neurológica*. Barueri, SP: Editora Manole; 2004.
4. Lees A, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2009;373(9680):2055-2066.
5. Braak H, Tredici K, Rüb U, de Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211.
6. Lim S, Fox S, Lang A. Overview of the Extranigral Aspects of Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2009;66(2).
7. Chaudhuri K, Healy D, Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2006;5(3):235-245.
8. Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen J et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Movement Disorders*. 2005;20(6):726-733.

9. Kulneff L, Sundstedt S, Olofsson K, van Doorn J, Linder J, Nordh E et al. Deep brain stimulation - effects on swallowing function in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;127(5):329-336.
10. Weaver F. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(1):63.
11. Kitashima A, Umemoto G, Tsuboi Y, Higuchi M, Baba Y, Kikuta T. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(4):480-482.
12. Ciucci M, Barkmeier-Kraemer J, Sherman S. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;23(5):676-683.
13. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010;16(2):115-118.
14. Heo J, Lee K, Paek S, Kim M, Lee J, Kim J et al. The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008;273(1-2):19-24.
15. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002;14(2):223-236.
16. TEIVE H. O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1998;56(1):141-145.



17. Kapp, W. The history of drugs the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Suppl.* 1992;38:1-6.
18. Garcia R, Meseguer E. Breve história de la L-DOPA. *Neurologia.* 2002;17(4):214-7.
19. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology.* 2006;5(1):75-86.
20. Casey J. Parkinson disease: Accurate noninvasive diagnosis of Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology.* 2009;5(4):178-178.
21. Barbosa M, Caramelli P, Maia D, Cunningham M, Guerra H, Lima-Costa M et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders.* 2006;21(6):800-808.
22. Mizuno Y, Ikebe S, Hattori N. Etiology of Parkinson's disease. In: Watts R, Koller W, ed. by. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice.* New York: Mc Graw-Hill; 1997. p. 161-182.
23. Parkinson disease: Cortical neurodegeneration in Parkinson disease—role for apoptotic pathways. *Nature Reviews Neurology.* 2012;8(12):659-659.
24. Ballard P, Tetud J, Langston J. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): Seven cases. *Neurology.* 1985;35(7):949-949.
25. Langston J. The etiology of Parkinson's disease with emphasis on the MPTP story. *Neurology.* 1996;47(Issue 6, Supplement 3):153S-160S.
26. Smith C, Wolf C, Gough A, Spurr N, Leigh P, Summers B et al. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *The Lancet.* 1992;339(8806):1375-1377.

27. Mastrangelo L. The Genetics of Parkinson Disease. *Advances in Genetics*. 2017;43-62.
28. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-1601.
29. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, Jost W, Möllers M, Fassbender K et al. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2006;114(3):331-335.
30. Delenclos M, Jones D, McLean P, Uitti R. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;22:S106-S110.
31. Hughes A, Daniel S, Blankson S, Lees A. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 1993;50:140-148.
32. Hughes A, Daniel S, Kilford L, Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1992;55(3):181-184.
33. Saeed U, Compagnone J, Aviv R, Strafella A, Black S, Lang A et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration*. 2017;6(1).
34. Danti S, Toschi N, Diciotti S, Tessa C, Poletti M, Del Dotto P et al. Cortical thickness in new patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *European Journal of Neurology*. 2015;22(12):1564-1572.

35. Duncan G, Firbank M, Yarnall A, Khoo T, Brooks D, Barker R et al. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?. *Movement Disorders*. 2015;31(1):103-110.
36. Lee E, Sen S, Eslinger P, Wagner D, Kong L, Lewis M et al. Side of motor onset is associated with hemisphere-specific memory decline and lateralized gray matter loss in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(5):465-470.
37. Morrish P, Rakshi J, Bailey D, Sawle G, Brooks D. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(3):314-319.
38. Kadastik-Eerme L, Taba N, Asser T, Taba P. Factors associated with motor complications in Parkinson's disease. *Brain and Behavior*. 2017;7(10):e00837.
39. Hely M, Morris J, Reid W, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*. 2005;20(2):190-199.
40. Lang A, Lees A. Surgical treatment for Parkinson's disease: Deep brain surgery. *Movement Disorders*. 2002;17(S4):S128-S147.
41. Lang A, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Movement Disorders*. 2002;17(S3):S94-S101.
42. Goldman W, Baty J, Buckles V, Sahrman S, Morris J. Cognitive and Motor Functioning in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 1998;55(5):674.
43. Lezak M. *Neuropsychological assessment*. Oxford: Oxford University Press; 2012.

44. Nassery A, Palmese C, Sarva H, Groves M, Miravite J, Kopell B. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016;16(10).
45. Appleby B, Duggan P, Regenber A, Rabins P. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Movement Disorders*. 2007;22(12):1722-1728.
46. Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*. 2006;139(1):209-221.
47. Stuss D, Knight R. Principles of frontal lobe function. Oxford [etc.]: Oxford University Press; 2003.
48. Fisk J, Sharp C. Age-Related Impairment in Executive Functioning: Updating, Inhibition, Shifting, and Access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2004;26(7):874-890.
49. Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella A. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*. 2006;130(1):233-244.
50. Papagno C, Trojano L. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurological Sciences*. 2017;17:3154-3158.
51. Owen A. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*. 1998;121(5):949-965.

52. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Movement Disorders*. 2009;24(11):1621-1628.
53. Smeding H, Speelman J, Koning-Haanstra M, Schuurman P, Nijssen P, van Laar T et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: A controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830-1836.
54. Ehlen F, Krugel L, Vonberg I, Schoenecker T, Kühn A, Klostermann F. Intact Lexicon Running Slowly – Prolonged Response Latencies in Patients with Subthalamic DBS and Verbal Fluency Deficits. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79247.
55. Fasano A, Romito L, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio A et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010;133(9):2664-2676.
56. Smeding H, Speelman J, Huizenga H, Schuurman P, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;82(7):754-760.
57. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-1069.
58. Williams A, Arzola G, Strutt A, Simpson R, Jankovic J, York M. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2011;17(5):321-327.
59. Yágüez L, Costello A, Moriarty J, Hulse N, Selway R, Clough C et al. Cognitive predictors of cognitive change following bilateral subthalamic

- nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(3):445-450.
60. Kim H, Jeon B, Paek S, Lee K, Kim J, Lee J et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2014;261(6):1090-1096.
61. Pereira J, Junqué C, Martí M, Ramirez-Ruiz B, Bartrés-Faz D, Tolosa E. Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *NeuroReport*. 2009;20(8):741-744.
62. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, Wallon D, Chastan N, Gérardin E et al. Early verbal fluency decline after STN implantation: Is it a cognitive microlesion effect?. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;321(1-2):96-99.

## 6 – ARTIGO

# COGNITIVE CHANGES IN DBS-STN IMPLANT IN PARKINSON DISEASE: ANALYSIS OF NEUROIMAGING AND CLINICAL VARIABLES

Authors: Caillava-Santos, F<sup>1,2</sup>; Strapasson, ACP<sup>3</sup>; Oppitz, PP<sup>4</sup>; Antunes, ACM<sup>5</sup>; Olchik, MR<sup>6</sup>; Rieder, CRM<sup>6,7</sup>.

Mailing Address:

Fabiane Caillava  
Mostardeiro, 5 – conj 1004  
Independencia – CEP 90430-001  
Porto Alegre, RS, Brazil  
e-mail: [fabianecaillava@hotmail.com](mailto:fabianecaillava@hotmail.com)

### ABSTRACT

**Introduction:** Deep stimulation electrode implant (DBS) surgery is an effective procedure in the control of motor complications of selected cases of Parkinson's disease (PD). Although relatively safe, it has been associated with some cognitive and neuropsychiatric complications. **Objective:** To investigate the association between post-operative cognitive impairment and cerebral volumetry in Parkinsonian patients submitted to DBS. **Methodology:** Retrospective historical cohort. All patients, who participated in the study from 2012 to 2015 and were of both sexes, underwent deep brain stimulation (DBS) surgical procedure at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Magnetic resonance imaging (MRI) and brain tomography (CT) performed in the preoperative period were evaluated; cognitive assessments were performed in the preoperative period and 6 months after surgery. The evaluations were composed of the following instruments: Mini Mental State Examination (MMSE), Verbal Fluency with phonological restriction (FAS), Verbal Categorical Fluency (animals category), Rey Verbal Auditory Learning Test (RAVLT), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Evaluation Battery (FAB) and Scopa-cog. **Results:** Patients presented a statistically significant difference between the pre and postoperative periods in phonemic verbal fluency ( $p=0.003$ ). The transfixation of the ventricles by cable with electrodes was associated with a decay in post-operative memory ( $p=0.016$ ) and semantic verbal fluency ( $p=0.009$ ). The lesion on the white matter was associated with memory loss ( $p=0.050$ ), semantic verbal fluency ( $p=0.039$ ) and executive function ( $p=0.017$ ). **Conclusions:** Decay of the categorical verbal fluency, memory and executive function in the postoperative period in relation to the preoperative scores is associated with the presence of lesion in the white matter and transgression of the ventricles. Although the patients demonstrate loss in phonemic verbal fluency after DBS surgery this decay was not associated with findings in MRI.

**Key words:** Parkinson's disease, cognitive functions, DBS, Magnetic Resonance

---

<sup>1</sup> Psychology Department, Universidade da Região da Campanha, Bagé, RS, Brazil

<sup>2</sup> Master's Degree Program in Medical Sciences: Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup>Neurosurgeon - Master's Degree in the Post-Graduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

<sup>4</sup> Neurosurgeon - Coordinator of the Group of Functional Neurosurgery and Radiosurgery of HCPA

<sup>5</sup> Neurosurgeon - Professor of Neurosurgery at UFRGS; Head of the Department of Neurosurgery at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

<sup>6</sup>Movement Disorders Clinics, Division of Neurology, Hospital of Clinics of Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>7</sup>Movement Disorders Center, Division of Neurology, Federal University of Health Sciences, Porto Alegre, Brazil

## 1. INTRODUCTION

Deep Brain Stimulation (DBS) surgery is indicated in patients with PD with motor complications (fluctuations and dyskinesias) refractory to drug treatment. The main therapeutic targets are the globus pallidus interna (GPi) and the subthalamic nucleus (STN). Implantation of DBS is considered an effective and relatively safe method<sup>1, 2, 3</sup>. Although it is a relatively safe procedure, there are some serious complications such as bleeding (1 to 5%), infections (1 to 15%) can occur<sup>4</sup>.

Cognitive and neuropsychiatric complications can occur in the postoperative period of surgery. Depression has been observed in 7% of patients. In relation to the cognitive findings many studies showed a relative safety with the surgical procedure. However changes especially in verbal fluency have been described<sup>5,6</sup>. In a follow up study<sup>7</sup> of 15 years, it was observed that most patients developed severe non-motor symptoms such as dementia and psychosis and 70% of them had to be treated with antidepressants. Another study<sup>8</sup> showed that 12% of patients presented cognitive deterioration, including dementia, executive dysfunction and mild memory impairment. The risks to the development of such cognitive complications are not known. All patients candidates for DBS surgery should undergo neuropsychological tests and the presence of significant cognitive alterations are criteria of contraindication to the procedure. Neuropsychological assessment also has the role of providing the patient and the team with information to assess risks and benefits in relation to adverse neuropsychological events and magnitude of cognitive and behavioral changes<sup>5</sup>.

Transfixation of the electrode through the ventricles may occur in some patients. The same is not associated with major complications, however, as far as we know the same has never been studied in regard to cognitive changes.



Age appears to be a risk factor for STN DBS, since patients older than 69 years present a higher risk of cognitive impairment. This risk is not identified in pallidal or thalamic DBS. Uncontrolled hypertension and coagulation problems are also described as a risk for complications. Unrealistic expectations regarding the benefits of surgery and the absence of "preoperative education" may make it difficult to manage the patient in the long term after surgery<sup>9</sup>.

Although there are studies demonstrating correlations between cerebral volumetry and cognition in PD<sup>10,11</sup>, little is known about the association between preoperative brain MRI findings and risks of developing cognitive complications in the postoperative period of patients who underwent surgery. Thus, this study aims to verify the correlation between cognitive impairment in the postoperative period and findings of cerebral volumetry in patients with PD submitted to the DBS implant in the STN.

## 2 - MATERIALS AND METHODS

It is a retrospective historical cohort study by medical records review. The STROBE<sup>12</sup> recommendations for observational studies were used.

### 2.1 - Participants

All the patients with PD, who participated in the study, of both sexes, underwent the surgical procedure of deep brain stimulation (DBS) at Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brazil. The inclusion criteria were: patients with Parkinson's disease according to London Brain Bank<sup>13</sup> criteria who underwent bilateral subthalamic DBS implantation for PD treatment at HCPA between 2012 and 2015. The exclusion criteria were: absence of pre and post-operative cognitive evaluation

after 6 months, non-availability of imaging studies performed in the preoperative period, and postoperative brain tomography.

Patients who presented complications with SNC, such as bleedings, infections of the SNC and others non-procedure-related neurological events were excluded. Were excluded patients who had undergone procedures neurosurgical previously.

The selection of patients, surgical techniques and pre and postoperative care were performed by the neurology and neurosurgery team of the HCPA. Patients underwent previous clinical and neuropsychological evaluation and subsequently underwent imaging tests (Magnetic Resonance and Computed Tomography) during the surgical planning. Controlling tomography was performed in the first 24 hours in all patients to evaluate electrode positioning, eventual surgical complications and the presence of transfixation of the ventricles by the electrode cable. The agreement to participate in the study was made through the signing of the informed consent form. The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee.

As we did not find in the literature studies that contemplate cognitive assessments associated with neuroimaging in DBS, this study was considered pilot having no basis for the sample size that would be necessary. Thus, all patients who underwent DBS-STN surgery were evaluated.

## 2.2 - Neuroimage Evaluation

Magnetic resonance imaging and brain tomography were performed preoperatively; CT was repeated postoperatively. The presence of cerebral volume reduction was measured indirectly by the relation between the size of the ventricles in relation to the cerebral tissue, defined by three methods: Evans index (ratio of the maximum width of the lateral horns of the lateral ventricles divided by the maximum

transverse diameter of the internal brain), cella media index (maximum biparietal diameter of the skull divided by the maximum diameter of the lateral ventricles in the cella media region, which corresponds to the central portion of the lateral ventricle), maximum diameter of the third ventricle - was measured by imaging.

### 2.3. Cognitive Evaluations

Cognitive assessments were performed preoperatively and 6 months after surgery. The cognitive assessments were composed of the following instruments: Mini Mental State Examination (MMSE), Verbal Fluency with Phonological Restriction (FAS), Verbal Fluency categorical (animals category), Verbal Auditory Learning Test of Rey (RAVLT), Montreal Cognitive Assessment MoCA), Frontal Evaluation Battery (FAB) and Scopa-Cog.

### 2.3 - Statistical Methods

Statistical analysis was done using the SPSS program, version 20.0. The clinical and demographic characteristics were analyzed through descriptive statistics. To verify if there was a difference in the cognitive functions evaluated between the preoperative and postoperative periods, we verified the distribution of the cognitive variables that were normal, so the t test for paired samples was used to verify the existence of statistically significant differences ( $p < 0,05$ ) between the preoperative and postoperative performances where patients were self-controlled. Correlations between variations in cognitive tests and Evans index, cella rate and third ventricle width were measured by the Pearson Correlation Coefficient. There were also analyzed possible correlations between those data with age, sex, schooling and disease time. The delta (post surgical score - preoperative score) was calculated from cognitive assessments. This delta is indicative of how much cognitive function has changed and has been evaluated in relation to neuroimaging parameters.

### 3 - RESULTS

Forty-six patients underwent DBS surgery at the STN for PD treatment during the study period. Of these, 25 patients who met the inclusion criteria were included. Of the studied population, 20 (80%) were male and 5 (20%) female. The mean age of the patients at the time of surgery was 55.8 years  $\pm$  8.5 years. The mean age of onset of the disease was 43.1 years  $\pm$  6.9 years. The mean duration of the disease was 13.0 years  $\pm$  2.9 years until surgery and mean educational level was 7.8 years  $\pm$  5.0 years. The clinical and demographic characteristics of the patients involved in the study are shown in table 1.

Regarding the cognitive aspects evaluated, there was a statistically significant difference between the pre and postoperative periods only in the phonemic verbal fluency ( $p=0.003$ ), worsening the postoperative performance. The other neuropsychological tests did not differ significantly, although a decrease in performance was observed, when comparing the performances of the two periods, as shown in table 2.

In relation to the phonemic verbal fluency that presented a statistically significant cognitive decline in the postoperative period, Table 3 compares the patients with and without loss in verbal fluency in relation to the different variables. There was no significant difference between the clinical and imaging parameters studied for measures of reduction of brain volume and deterioration in verbal fluency. The presence of ventricular transgression also did not alter phonemic verbal fluency. However, in relation to the categorical verbal fluency, although it did not deteriorate significantly, patients who presented greater deterioration were those who had undergone ventricular transgression. When evaluated the 25 patients, ventricular transgression was observed in 6, and in 16 patients and 3 patients had no evaluation

of ventricular transgression. Ventricular Patients with transgression presented a statistically significant difference between the pre and postoperative periods in the semantic verbal fluency.

Evaluating the magnitude of the change through the delta value (postoperative score - preoperative score) of the cognitive assessments, patients with transgression showed a high variability ( $p=0.009$ ) between the semantic verbal fluency scores in the preoperative and postoperative periods ( $m=-1.0 \pm 3.9$ ) in relation to patients who did not suffer any form of transgression ( $m=-0.4 \pm 7.4$ ).

Memory scores did not change significantly postoperatively. However, the magnitude of the changes observed were also associated with the presence of ventricular transgression. For the memory evaluation scores, the difference between the pre and postoperative period variability was  $m = -0.2 \pm 0.9$  for patients without transgression and  $m=-0.4 \pm 2.4$  for patients with transgression of the ventricles ( $p=0.016$ ), as shown in graph 1.

Regarding the presence of alterations in the white matter, 12 patients had some degree of signal changes in MRI in the white matter and in 10 there was no degree of involvement of the white matter.

The presence of alterations was associated with greater negative change in the categorical verbal fluency ( $p=0.039$ ); in the memory scores ( $p=0.050$ ) and in the executive function tests ( $p=0.017$ ). The magnitude of change of these cognitive scores is represented in graph 2.

#### 4 – DISCUSSION

In this study, we demonstrated that the presence of previous alterations in the white matter is a factor of risk for a greater decay of the categorical verbal fluency,

memory and postoperative executive function of patients submitted to DBS implantation in the STN. Similarly, the patients who presented, during the cable placement with electrodes, transfixation of the ventricles, also showed similar decay of these cognitive functions.

Through this historical cohort, we studied clinical and neuroimaging findings that could be risk factors for eventual change in the cognitive status of PD patients submitted to DBS implantation in the subthalamic nucleus.

Regarding the cognitive aspects evaluated, there was a significant worsening only in the aspect related to phonemic verbal fluency. This finding is in accordance with the literature that demonstrates that verbal fluency is the cognitive function that presents a greater risk of postoperative deterioration<sup>6</sup>. It is important to point out that our sample was composed of relatively young patients (less than 60 years old) and the majority with onset disease before the age of 50 years. Cognitive assessments were performed at 6-month intervals. It is therefore likely that the cognitive changes do not stem from the natural history of the disease but are related to the surgical procedure (non-elderly patients with short time between evaluations).

Differently from the phonemic verbal fluency, no statistically significant changes were found between the performance in the other cognitive tests. However, the individual performance of many postoperative patients in relation to the preoperative period changed negatively. To evaluate potential factors that might be negatively influencing the modification of cognitive scores in some patients we evaluated neuroimaging findings with the magnitude of change. A series of measures that estimate the reduction of the encephalic mass through the MRI performed in the preoperative period were studied. The presence of alterations in the signal indicative of changes in the white matter was also evaluated. These findings were non-specific

and all expressed in a light manner, otherwise patients would have exclusion criteria for DBS implantation. Another form of analysis was the demonstration of the transgression of one or both ventricles by the cable of the electrodes.

In relation to phonemic verbal fluency, the only variable that presented statistically significant deterioration, it was not related to such neuroimaging alterations.

The decline in phonemic verbal fluency was demonstrated by other authors<sup>14</sup> who describe that the patients present impoverishment in verbal fluency, verbal memory and selective attention. Another study<sup>15</sup> shows that only verbal fluency suffers changes in DBS, with attention, context change and semantic verbal fluency remaining with a similar decline to that found in patients with PD who were not submitted to DBS. Tang et al.<sup>6</sup> found a decline only in the categorical verbal fluency of all the functions evaluated.

Regarding brain volume outcomes, one study<sup>16</sup> demonstrated that the brain parenchyma volume is lower in older patients, with longer duration of the disease or who have lower scores in tests that evaluate frontal function, but these are not good predictors of postoperative outcome, indicating that brain atrophy should not be an exclusion criterion for DBS surgery, because according to the study, neurological, neuropsychological and psychiatric characteristics are better predictors of postoperative outcome. However age was not associated with cognitive impairment in the present study, although the literature considered a risk factor for cognitive impairment<sup>9</sup>.

To the best of our knowledge, there are no studies linking cognitive loss in the postoperative period with neuroimaging findings. This study sought to make this correlation in the attempt to find something that explains or indicates the

postoperative prognosis from the neuropsychological point of view. None of the variables studied correlated with loss of semantic verbal fluency, although ventricular transgression and white matter lesion were found to be associated with postoperative outcome of memory, executive function, and categorical verbal fluency. Thus, it is proposed that greater attention be given to neuropsychological assessments, especially in the tests of verbal fluency, memory and executive function, of patients presenting alterations in the preoperative imaging tests, since there is an increased risk of cognitive loss of these functions in the postoperative.

This study has some limitations such as the small sample size and the fact that it is not controlled. Neither can the learning effect on neuropsychological tests be controlled. A control group might have been evaluated with parkinsonian patients not undergoing DBS surgery in the STN. However, even with these limitations, a study that sought to verify whether volumetric measurements could have any influence on the postoperative outcome has not yet been seen in the literature.



## BIBLIOGRAPHY

1. Kulneff L, Sundstedt S, Olofsson K, van Doorn J, Linder J, Nordh E et al. Deep brain stimulation - effects on swallowing function in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;127(5):329-336.
2. Weaver F, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(1):63.
3. Kitashima A, Umemoto G, Tsuboi Y, Higuchi M, Baba Y, Kikuta T. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on the swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(4):480-482.
4. Rezai A, Kopell B, Gross R, Vitek J, Sharan A, Limousin P et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical issues. *Movement Disorders*. 2006;21(S14):S197-S218.
5. Tröster, A.I. Some Clinically Useful Information that Neuropsychology Provides Patients, Carepartners, Neurologists, and Neurosurgeons About Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology* 32 (2017) 810–828.
6. Tang,V.; Zhu, C.X.L.; Chan,D.; Lau,C.; Chan,A.; Mok,V.; Yeung,J.; Poon,W.S. Evidence of improved immediate verbal memory and diminished category fluency following STN-DBS in Chinese-Cantonese patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurology Science* (2015)

7. Constantinescu R, Eriksson B, Jansson Y, Johnels B, Holmberg B, Gudmundsdottir T et al. Key clinical milestones 15 years and onwards after DBS-STN surgery—A retrospective analysis of patients that underwent surgery between 1993 and 2001. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017;154:43-48.
8. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Adam Nassery *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:87.
9. Hariz MI. Complications of Deep Brain Stimulation Surgery. *Movement Disorders*. 2002;17(3):162–166.
10. Danti S, Toschi N, Diciotti S, Tessa C, Poletti M, Del Dotto P et al. Cortical thickness in new patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *European Journal of Neurology*. 2015;22(12):1564-1572.
11. Duncan G, Firbank M, Yarnall A, Khoo T, Brooks D, Barker R et al. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?. *Movement Disorders*. 2015;31(1):103-110.
12. von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2007;147(8):573.
13. Hughes A, Daniel S, Kilford L, Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(3):181-184.

14. Smeding H, Speelman J, Koning-Haanstra M, Schuurman P, Nijssen P, van Laar T et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: A controlled study. *Neurology*. 2006;66(12):1830-1836.
15. York M, Dulay M, Macias A, Levin H, Grossman R, Simpson R et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(7):789-795.
16. Bonneville F, Welter M, Elie C, du Montcel S, Hasboun D, Menuel C et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*. 2005;64(9):1598-1604.

Table 1 - Clinical and demographic characteristics of patients

Baseline Characteristics	Mean	Standard deviation	Medium
Age (Years)	55,8	8,5	55,0
Age of onset (years)	43,1	6,9	42,0
Level of education (in years)	7,8	5,0	6,0
Disease time (years)	13,0	2,9	13,0

Table 2: Pre-and post-operative comparison by t-test for paired samples

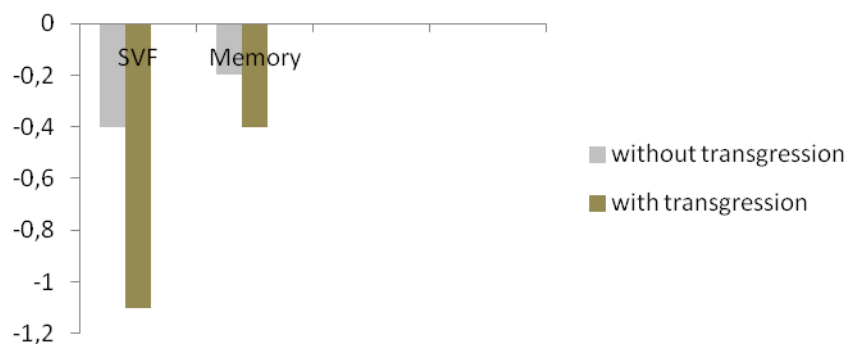
	Mean (sd) Preoperative	Mean (sd) Postoperative	p-value
MMSE	24,96 (3,89)	25,42 (4,04)	0,452
MoCA	20,00 (5,07)	19,73 (5,62)	0,670
RAVLT (total)	27,29 (9,30)	26,08 (10,04)	0,391
RAVLT (A7)	4,04 (2,83)	3,79 (2,96)	0,595
RAVLT (recognition)	3,29 (3,08)	3,92 (3,25)	0,236
FAB	12,50 (3,76)	12,83 (4,08)	0,575
Scopa-Cog	15,21 (5,77)	14,43 (5,35)	0,354
Semantic verbal fluency	13,17 (5,07)	12,08 (3,96)	0,291
Phonemic verbal fluency	28,29 (14,11)	22,54 (10,85)	0,003

MMSE = Mini Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; RAVLT = King Auditory Learning Test; RAVLT (A7) = Rey Auditory Learning Late-free recall test; RAVLT (rec) = Rey Auditory Learning Test -recognition; FAB = Frontal Evaluation Battery; Scopa-cog = Evaluation of executive functions.

Table 3: Comparative table of patients with and without loss in phonemic verbal fluency

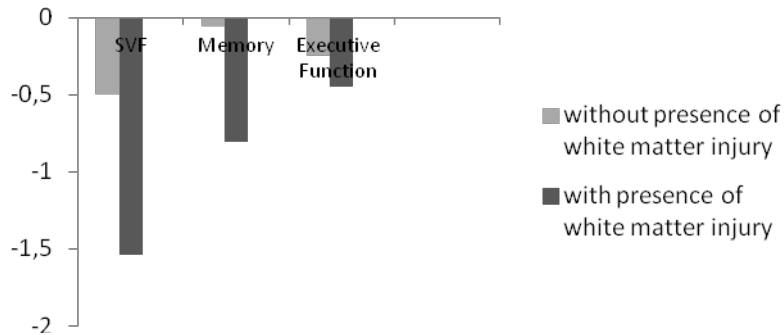
	With loss m(sd)	Without loss m(ds)	p-value
Age	57,89 (8,99)	54,00 (8,68)	0,536
Age of onset	44,76 (6,88)	41,28 (8,24)	0,883
Disease time	13,94 (6,09)	13,00 (1,73)	0,106
Education	9,09 (5,45)	7,60 (5,05)	0,929
Front horn distance	34,42 (3,59)	39,06 (6,17)	0,107
Biparietal Distance	131,66 (6,25)	133,00 (8,95)	0,108
Width of the third ventricle	4,71 (2,06)	5,20 (2,65)	0,227
Average cella index	5,18 (0,96)	5,30 (1,25)	0,586
Evans Index	0,24 (0,02)	0,26 (0,03)	0,345

Graph 1: Difference in semantic verbal fluency and memory between the pre and post operative periods of patients with and without ventricular transgression



semantic verbal fluency scores in the preoperative and postoperative periods (mean=-1,0 ± sd=3.9) in relation to patients who did not suffer any form of transgression (mean=-0.4 ± sd=7.4) memory evaluation scores, the difference between the pre and postoperative period variability was  $m = -0.2 \pm 0.9$  for patients without transgression and  $m = -0.4 \pm 2.4$  for patients with transgression of the ventricles

Graph 2: Difference in semantic verbal fluency, memory and executive function between the pre- and postoperative periods of patients without and with presence of white matter lesion



semantic verbal fluency scores in the preoperative and postoperative periods (mean=-0,5 ± sd=5,8) in relation to patients who presence of alterations in the white matter (mean=-1,6 ± sd=3,3)

memory evaluation scores, the difference between the pre and postoperative period variability was  $m = -0.06 \pm 1,8$  for patients without presence of the alterations in the white matter and  $m = -0.8 \pm 2.8$  for patients with transgression of the ventricles

executive function scores in the preoperative and postoperative periods (mean=-0,25 ± sd=4,4) in relation to patients who presence of alterations in the white matter (mean=-0,45± sd=3,1)



## 7 – ANEXOS

### Anexo1:

---

*Tabela 1. Critérios para Diagnóstico de Doença de Parkinson do Banco de Cérebros de Londres*

---

#### **Diagnóstico da Síndrome Parkinsoniana**

Bradicinesia associado à pelo menos uma das seguintes manifestações:

1. Rigidez muscular
2. Tremor de repouso
3. Instabilidade postural.

#### **Critérios de exclusão**

- História de acidente vascular encefálico de repetição com progressão em degraus dos sintomas
- História de traumas cranianos repetidos
- Início após quadro de encefalite
- Crises oculógiras
- Uso de neuroléptico desde o início dos sintomas da doença
- Remissão prolongada de sintomas
- Persistência de acometimento unilateral por mais de 3 anos
- Paralisia de movimentos oculares
- Sinais cerebelares
- Acometimento autonômico precoce e acentuado
- Demência nas fases iniciais da doença
- Sinais piramidais
- Lesões expansivas intracerebrais ou hidrocefalia
- Exposição ao MPTP
- Ausência de resposta a altas doses de levodopa

#### **Critérios de sustentação diagnóstica (presença de 3 ou mais)**

- Início unilateral e curso assimétrico
  - Presença de tremor em repouso
  - Doença progressiva
  - Assimetria persistente (o lado de início dos sintomas é o mais comprometido com a evolução)
  - Resposta excelente à levodopa (melhora de 70 a 100%)
  - Resposta à levodopa por mais de 5 anos
  - Discinesia induzida pela levodopa
  - Evolução clínica de mais de 10 anos
-

## Anexo 2 – STROBE

Title and abstract.....	38
Introduction	
Background/rationale.....	39
Objectives.....	40
Methods	
Study design.....	40
Settings.....	40
Participants.....	40
Variables.....	41
Data sources/measurement.....	41
Study size.....	41
Quantitative variables.....	42
Statistical methods.....	42
Results	
Participants.....	43
Descriptive data.....	43
Outcome data.....	44
Discussion	
Key results.....	45
Limitations.....	47
Interpretation.....	47
Generalizability.....	45