



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA BERNARDO MAIA

***Técnicas cirúrgicas lesionais nas doenças do movimento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
DR. RICARDO JORGE NEGRÃO HENRIQUES PEREIRA  
PROF. DR. MARCOS DANIEL BRITO SILVA BARBOSA

03/2021

# **Técnicas cirúrgicas lesionais nas doenças do movimento**

Daniela Bernardo Maia<sup>2</sup>

Marcos Daniel Brito Silva Barbosa<sup>1,2</sup>

Ricardo Jorge Negrão Henriques Pereira<sup>1,2</sup>

1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada institucional: Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra

Endereço de correio eletrónico do orientador: hpereira@uc.pt

# Índice

Resumo .....	1
<i>Abstract</i> .....	2
Introdução .....	3
Metodologia .....	5
Discussão .....	6
Ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por MR .....	6
Radiocirurgia estereotáxica por gamma knife .....	11
Ablação térmica por radiofrequência .....	15
Conclusão .....	18
Agradecimentos .....	19
Referências .....	20

## Resumo

**Introdução:** As técnicas cirúrgicas lesionais têm sido utilizadas com sucesso para o tratamento de doenças do movimento ao longo de décadas. Esta revisão reúne estudos recentes e modalidades emergentes nos procedimentos lesionais nas doenças do movimento.

**Metodologia:** O artigo tem por base uma revisão da literatura. A pesquisa foi realizada na base de dados MEDLINE. Os termos de pesquisa utilizados foram: Focused ultrasound, Gamma knife, Radiofrequency, cruzando-os com cada um dos seguintes: Thalamotomy, Subthalamotomy, Pallidotomy. Os artigos foram selecionados sem recurso a limites, por relevância de tema. Subsequentemente foram escolhidos artigos referenciados pelos artigos selecionados originalmente.

**Discussão:** As técnicas cirúrgicas lesionais abordadas nesta revisão são o ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por ressonância magnética, a radiocirurgia por gamma knife e a ablação térmica por radiofrequência. Estas podem ser divididas em técnicas sem incisão ou técnicas com incisão. O ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por ressonância magnética é o procedimento lesional sem incisão mais recente nas doenças do movimento. Tem aprovação da Food and Drug Administration para talamotomia no tremor essencial e doença de Parkinson tremor dominante. A radiocirurgia por gamma knife é outra modalidade sem incisão, tem sido estudada ao longo de décadas e permanece um tratamento eficaz, embora com menos estudos recentes e mais riscos de eventos adversos. A lesão por radiofrequência, a técnica mais antiga, continua a ser um tratamento eficaz, particularmente para palidotomia unilateral na doença de Parkinson, mas tem perdido destaque comparativamente a outras modalidades.

**Conclusão:** As técnicas cirúrgicas lesionais nas doenças do movimento têm revelado eficácia quando realizadas unilateralmente, apesar da estimulação cerebral profunda ser o tratamento padrão, pela sua ajustabilidade e reversibilidade. Assim, as técnicas lesionais fornecem um tratamento alternativo para pacientes relutantes em ser submetidos a estimulação cerebral profunda, pacientes em que a anestesia geral pode não ser tolerável e pacientes sem possibilidade de acesso a consultas de follow-up regulares. Deste modo, é de interesse dar continuidade à investigação no sentido de aferir a segurança e eficácia dos procedimentos lesionais no enquadramento atual, em particular do ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por ressonância magnética.

**Palavras-chave:** Focused ultrasound; Gamma knife; Radiofrequency; Thalamotomy; Subthalamotomy; Pallidotomy

## ***Abstract***

**Introduction:** Lesioning surgical techniques have been used successfully for the treatment of movement disorders for decades. This review brings together recent studies and emerging modalities in lesioning procedures for movement disorders.

**Methodology:** The article is based on a literature review. The research was carried out in the MEDLINE database. The keywords used were: Focused ultrasound, Gamma knife, Radiofrequency, crossing them with each of the following: Thalamotomy, Subthalamotomy, Pallidotomy. The articles were selected without resorting to limits, by relevance of theme. Subsequently, articles referenced by the articles originally selected were chosen.

**Discussion:** The lesioning surgical techniques covered in this review are magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound, gamma knife radiosurgery and radiofrequency thermal ablation. These can be divided in techniques with or without incision. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound is the most recent incisionless lesion procedure in movement disorders. It is approved by the Food and Drug Administration for thalamotomy in essential tremor and tremor-dominant Parkinson disease. Gamma knife radiosurgery is another modality without incision, it has been studied for decades and remains an effective treatment, although with less recent studies and more risks of adverse events. Radiofrequency lesioning, the oldest technique, remains an effective treatment, particularly for unilateral pallidotomy in Parkinson's disease, but has lost prominence compared with other modalities.

**Conclusion:** Lesioning surgical techniques in movement disorders have shown to be effective when performed unilaterally, despite deep brain stimulation being the standard treatment due to its adjustability and reversibility. Thus, lesioning techniques provide an alternative treatment for patients who are reluctant to undergo deep brain stimulation, patients in whom general anesthesia may not be tolerable and patients who are unable to access regular follow-up visits. Therefore, it is of interest to continue the investigation in order to assess the safety and efficacy of lesioning procedures in the current framework, in particular of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound.

**Keywords:** Focused ultrasound; Gamma knife; Radiofrequency; Thalamotomy; Subthalamotomy; Pallidotomy

## Introdução

A compreensão experimental inicial dos sistemas motores começou no final dos anos 1800, quando Fritsch e Hitzig conduziram as primeiras investigações sobre o circuito motor de mamíferos aplicando estimulação elétrica local à superfície cortical de cães.<sup>1</sup> O objetivo das investigações pré-clínicas era encontrar áreas no cérebro onde pequenas lesões pudessem ser efetuadas com precisão para controlar movimentos indesejados, sem abolir o movimento por completo. O interesse cirúrgico na craniotomia aberta para ablação de estruturas corticais primárias prosseguiu, apesar da perda permanente de função e da alta mortalidade. Por outro lado, Meyers, em 1939, relatou excelente controle do tremor num paciente com hemiparkinsonismo por ressecção da cabeça do núcleo caudado contralateral através de uma abordagem transventricular, confirmando que os gânglios da base eram um alvo extrapiramidal viável para tremor.<sup>2</sup> Para outros pacientes, Meyers também explorou seccionar o braço anterior da cápsula interna, a ansa lenticular e o globo pálido interno. Apesar do sucesso dessas operações extrapiramidais transventriculares, a mortalidade pós-operatória nunca foi reduzida em menos de 10%, impedindo que outros adotassem abordagens semelhantes.<sup>3</sup> No entanto, as contribuições de Meyers mostraram que a lesão dos gânglios da base pode tratar com eficácia o tremor sem causar paralisia ou coma. Essas observações prepararam o terreno para futuros métodos cirúrgicos estereotáxicos com foco em estruturas subcorticais extrapiramidais para o tratamento de doenças do movimento.

Foi só depois de 1947, quando Spiegel e colegas descreveram um procedimento para ablação de alvos discretos no cérebro humano usando uma modificação do quadro de Horsley-Clarke, que a era da cirurgia estereotáxica emergiu clinicamente.<sup>4</sup> A estereotaxia melhorou a segurança cirúrgica, reduzindo drasticamente as taxas de mortalidade de 10% a 15% relatadas anteriormente com abordagens abertas para menos de 1% em 1950.<sup>5</sup> A segurança demonstrada da abordagem estereotáxica, bem como a descoberta de alvos de sintomas específicos, determinou o período dourado da estereotaxia, na década de 1960.

No início da década de 1970, o desenvolvimento da levodopa levou a um declínio dos procedimentos estereotáxicos. No entanto, poucos anos após a sua introdução, graves discinésias começaram a ser amplamente relatadas em pacientes com administração de levodopa a longo prazo.<sup>6</sup> Essa constatação acabou por retomar a cirurgia estereotáxica para tratamento das doenças do movimento.

Em 1992, Laitinen mostrou que a palidotomia póstero-ventral clássica não controlava apenas a manifestação motora cardinal da doença, mas também abolia os efeitos da exposição prolongada à levodopa.<sup>7</sup> A descoberta de que um antigo procedimento ablativo tratava não apenas a doença, mas também os problemas associados aos efeitos adversos da terapêutica médica para a tratar constituiu um marco para a cirurgia das doenças do movimento.

Atualmente, a principal indicação e fase mais comum para referenciar pacientes com doença de Parkinson (PD) para terapêutica cirúrgica corresponde ao início de efeitos não controlados e imprevisíveis. Além da PD, cada vez mais neurologistas começaram a encaminhar pacientes com distonia e com os tremores mais difíceis de tratar, incluindo pós-AVC, esclerose múltipla e tremor essencial (ET).<sup>3</sup> O renascimento clínico da estereotaxia ablativa surgiu quando a estimulação cerebral profunda (DBS) estava a começar a ganhar reconhecimento. Apesar de vários avanços na orientação imagiológica e determinação do alvo, tanto a cirurgia lesional convencional quanto a DBS dependem essencialmente dos mesmos princípios estereotáticos introduzidos no final dos anos 1940. Em particular, ambas exigem a passagem de sondas através do crânio até ao alvo desejado e, embora as taxas de complicações atualmente sejam baixas, pode ser possível obter resultados substancialmente semelhantes com tecnologia não invasiva, como ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por MR (MRgFUS) e radiocirurgia por gamma knife (GK).

## **Metodologia**

O artigo tem por base uma revisão da literatura. A pesquisa foi realizada na base de dados MEDLINE. Os termos de pesquisa utilizados foram: Focused ultrasound, Gamma knife, Radiofrequency, cruzando-os com cada um dos seguintes: Thalamotomy, Subthalamotomy, Pallidotomy. Os artigos foram selecionados sem recurso a limites, por relevância de tema. Subsequentemente foram escolhidos artigos referenciados pelos artigos selecionados originalmente.

## Discussão

### Ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por MR

As aplicações neurológicas do ultrassom terapêutico foram de interesse desde a década de 1950.<sup>8</sup> Inicialmente era requerida craniotomia, dada a limitada transmissão do ultrassom através do osso. Com o avanço tecnológico, que possibilitou o desenvolvimento de transdutores *phased array* e a integração do transdutor num ambiente de MR, surgiram novas oportunidades para investigar o ultrassom focalizado de alta intensidade.<sup>9</sup> O MRgFUS induz lesão térmica de alvos intracranianos com precisão e segurança.

A faixa de intensidade do ultrassom terapêutico é superior à usada no ultrassom diagnóstico. A intensidade do ultrassom diagnóstico é inferior a 0.1 W/cm<sup>2</sup>. A faixa de alta intensidade do ultrassom terapêutico, de 100 W/cm<sup>2</sup> a 10.000 W/cm<sup>2</sup> ou mais, é usada para ablação de tecido por necrose de coagulação.<sup>10</sup> O ultrassom interage com os tecidos biológicos através de dois mecanismos principais: térmicos e mecânicos.<sup>11</sup> Nas doenças do movimento é o efeito térmico do MRgFUS que é usado para produzir lesões clinicamente relevantes.

O sistema atual aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para MRgFUS é o sistema ExAblate. O cabelo do paciente é rapado para evitar retenção de calor. A cabeça do paciente é fixada num quadro estereotáxico Cosman-Roberts-Wells sob anestesia local. Uma membrana de silicone flexível com um orifício central é esticada em torno da cabeça do paciente sobre o quadro estereotáxico. A membrana contém água desgaseificada e arrefecida, como janela acústica. O paciente é colocado em decúbito dorsal na mesa de MR e a membrana de silicone é fixada ao capacete do transdutor *phased array* hemisférico de 1024 elementos. Com base na localização do alvo, orientação do capacete, propriedades do crânio (estimadas a partir de CT) e dados de MR intraoperatória, o sistema de MRgFUS calcula a amplitude e a fase necessárias para cada elemento individual do transdutor focalizar o ultrassom através do osso do crânio para o alvo prescrito. A temperatura do tecido é monitorizada em tempo real com termometria por MR. A energia acústica é aplicada primeiro numa temperatura subablativa (<54°C) para verificar a precisão anatômica e efeito clínico antes de um aumento nas faixas de temperatura para ablação do tecido (55-60°C). O paciente está acordado e é avaliado clinicamente ao longo do procedimento.<sup>12-14</sup>

A aplicação do MRgFUS nas doenças do movimento encontra-se entre as mais promissoras. Os alvos para os sintomas das doenças do movimento estão próximos do centro geográfico do crânio, pelo que a ablação térmica decorre com aquecimento mínimo do crânio sobrejacente. Até ao momento, o ET e a PD têm constituído as principais aplicações, maioritariamente devido à experiência mais extensa com essas condições na literatura neurocirúrgica ablativa.<sup>15</sup>

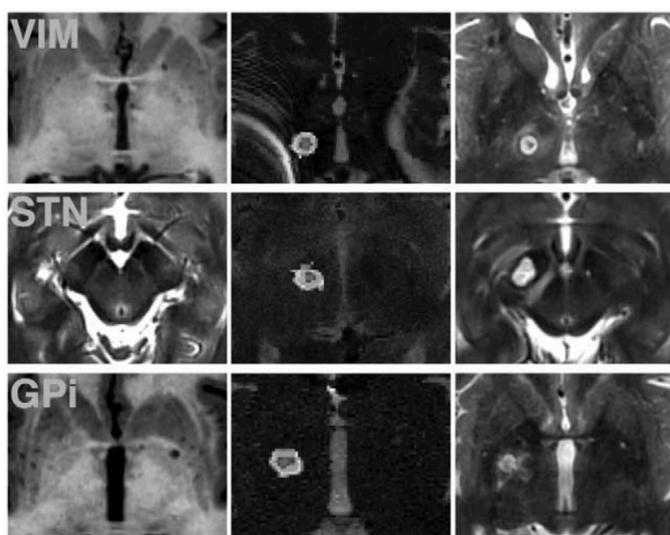
**Tabela 1.** Vantagens e desvantagens do ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por MR

Ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por MR	
Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem incisão</li> <li>Bordos da lesão definidos</li> <li>Confirmação fisiológica intraoperatória</li> <li>Monitorização em tempo real com MR e termometria por MR</li> <li>Resultados imediatos</li> <li>Adequado para pacientes com alto risco de infecção</li> <li>Adequado para pacientes sem possibilidade de follow-up regular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitado a áreas centrais do cérebro</li> <li>Ambiente de MR</li> <li>Desconfortável para pacientes claustrofóbicos</li> <li>Cabelo tem de ser rapado</li> <li>CI se elevada espessura do crânio</li> <li>CI se cirurgia cerebral anterior</li> <li>Experiência limitada (eficácia a longo-prazo desconhecida)</li> </ul>

CI: contraindicado.



**Figura 1.** Dispositivo adotado atualmente para ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por MR (Exablate 4000, Insightec, Haifa, Israel). **A:** Após o couro cabeludo do paciente ser rapado e a cabeça fixada num quadro estereotáxico (a) (Cosman-Roberts-Wells, Radionics, na foto), uma membrana de silicone flexível com um orifício central (b) é esticada em torno da cabeça do paciente, selada na superfície externa do transdutor e preenchida com água degaseificada e arrefecida. **B e C:** o tratamento é realizado num sistema de MR de 3T com o dispositivo Exablate 4000 (Insightec, Haifa, Israel), que possui um transdutor *phased array* hemisférico de 1024 elementos (c) e é sustentado por um posicionador mecânico (d).<sup>16</sup>



**Figura 2.** Imagens de planeamento de 3 pacientes submetidos a talamotomia (VIM), subtalamotomia (STN) e palidotomia (GPI) unilateral por MRgFUS. A coluna do centro representa a dose térmica fornecida. À direita, ressonâncias magnéticas 24h após o tratamento mostram os limites da lesão e edema. Uma lesão por MRgFUS típica 24 horas após a intervenção envolve uma área de realce com aparência esférica e duas zonas concêntricas divididas, um centro e uma periferia, refletindo a área necrótica e edema citotóxico, respetivamente. Esta área será rodeada por um território volumétrico difuso, que representa edema vasogénico. Ao longo dos primeiros meses após o tratamento, o edema tende a resolver e apenas a lesão central permanece.<sup>9</sup>

## **Tremor essencial**

### **Talamotomia**

A FDA dos USA aprovou em 2016 o primeiro dispositivo de MRgFUS para talamotomia unilateral em pacientes com ET refratário à terapêutica médica.

Em 2016, Elias et al. publicaram o seu ensaio clínico randomizado controlado de talamotomia unilateral por MRgFUS em pacientes com ET refratário à terapêutica médica. Este estudo multicêntrico compreendeu 76 pacientes, randomizados (3:1) para talamotomia unilateral por MRgFUS (n=56) ou para procedimento simulado (n=20). O estudo foi inicialmente duplo-cego, até aos 3 meses, e posteriormente aberto, com follow-up de 12 meses. Após os 3 meses, o grupo de procedimento simulado podia ser submetido a tratamento. O endpoint primário foi a diferença de melhoria entre grupos aos 3 meses, avaliada pela Clinical Rating Scale for Tremor (CRST) A+B no tremor da mão contralateral à intervenção. No grupo submetido a talamotomia, o score médio da CRST A+B no tremor da mão contralateral diminuiu de 18.1 para 9.6, ou seja, melhorou 47%. No grupo de procedimento simulado, o score médio da CRST A+B no tremor da mão contralateral diminuiu de 16.0 para 15.8, ou seja, melhorou 0.1%. A diferença entre os grupos foi de 8.3 pontos (P<0.001). A melhoria no grupo submetido a talamotomia persistiu aos 12 meses. Os endpoints secundários de incapacidade, avaliada pela CRST C, e qualidade de vida, avaliada pelo Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST), também melhoraram com o tratamento ativo. Os eventos adversos associados com a talamotomia incluíram parestesias ou dormência (38%) e distúrbio da marcha (36%). Estes persistiram aos 12 meses em 14% e 9% dos pacientes, respetivamente.<sup>17</sup> A aprovação da FDA foi amplamente baseada neste estudo. Em 2017, Chang et al. relataram um estudo de extensão aberto de 24 meses desta coorte, que incluiu 67 dos 76 pacientes iniciais. O score médio da CRST A+B no tremor da mão contralateral à intervenção traduziu uma melhoria mantida aos 24 meses. Da mesma forma, o score da CRST C refletiu uma melhoria sustentada aos 24 meses. Dos eventos adversos aos 12 meses, dois pacientes apresentaram resolução das parestesias e da disergia. Nenhum evento adverso novo foi registado aos 24 meses.<sup>18</sup> Este foi o primeiro estudo prospetivo a relatar os resultados de um follow-up de 2 anos após talamotomia por MRgFUS numa grande coorte de pacientes com ET. Em 2019, Park et al. publicaram um estudo de extensão aberto que acompanhou por um período de follow-up de 4 anos 12 pacientes do ensaio clínico randomizado controlado inicial. Foi

constatada melhoria mantida do tremor durante o período de follow-up. Ao longo do tempo houve um ligeiro aumento do tremor, mas a melhoria manteve-se estatisticamente significativa comparativamente com o valor basal. Aos 4 anos, o score médio da CRST A+B no tremor da mão contralateral à talamotomia evidenciou uma melhoria de 56%. Do mesmo modo, aos 4 anos, o score da CRST C revelou uma melhoria de 63%. Não houve nenhum evento adverso permanente.<sup>19</sup> Uma grande coorte de pacientes submetidos a talamotomia por MRgFUS com follow-up mais longo é necessária para confirmar os resultados obtidos.

## **Doença de Parkinson**

### **Subtalamotomia**

Em 2017, Martínez-Fernández et al. publicaram um estudo piloto aberto de 10 pacientes com PD, de parkinsonismo marcadamente assimétrico não controlado com terapêutica médica, submetidos a subtalamotomia unilateral por MRgFUS. Os endpoints primários foram segurança e melhoria das características motoras da PD aos 6 meses de follow-up, avaliada pela parte III da Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) no lado mais afetado em off-medication e em on-medication. O score médio da parte III da MDS-UPDRS no lado contralateral ao procedimento traduziu uma melhoria de 53% em off-medication e de 47% em on-medication. A rigidez e o tremor apresentaram a maior melhoria. Os eventos adversos transitórios relacionados com a subtalamotomia foram ataxia da marcha (n=6), assimetria facial (n=1) e desinibição comportamental (n=2). Discinésia no membro superior leve-moderada foi observada em 2 pacientes, com resolução após ajuste da medicação. Distúrbio da fala subjetivo foi registado num paciente aos 6 meses. Na análise *post hoc* efetuada aos 12 meses, todos os pacientes apresentaram benefício sustentado nas características motoras da PD.<sup>20</sup>

Perante os resultados do estudo piloto, em 2020 Martínez-Fernández et al. relataram o seu ensaio clínico randomizado controlado de subtalamotomia unilateral por MRgFUS em pacientes com PD marcadamente assimétrica não controlada com terapêutica médica. Neste ensaio, 40 pacientes, de dois centros, foram randomizados (2:1) para subtalamotomia unilateral por MRgFUS (n=27) ou para procedimento simulado (n=13). O estudo foi inicialmente duplo-cego, até aos 4 meses, e posteriormente aberto, com follow-up de 12 meses. Os endpoints primários foram segurança e diferença de melhoria entre grupos aos 4 meses, medida pela parte III da MDS-UPDRS no lado mais afetado em off-medication. O score médio da parte III da MDS-UPDRS no lado mais afetado diminuiu de 19.9 para 9.9 aos 4 meses no grupo submetido a tratamento e de 18.7 para 17.1 aos 4 meses no grupo controlo. A diferença entre os grupos foi de 8.1 pontos ( $P<0.001$ ). Os eventos adversos incluíram discinésia no lado tratado em off-medication (n=6) que persistiu em 3 pacientes aos 4 meses, discinésia no lado tratado em on-medication (n=6) que persistiu num paciente aos 4 meses e estava presente em 2 pacientes aos 12 meses, fraqueza no lado tratado (n=5) que persistiu em 2 pacientes aos 4 e aos 12 meses, assimetria facial (n=3) que persistiu num paciente aos 4 meses, distúrbio da fala (n=15) que

persistiu em 3 pacientes aos 4 meses e num paciente aos 12 meses, distúrbio da marcha (n=13) que persistiu em 2 pacientes aos 4 meses e num pacientes aos 12 meses.<sup>21</sup> Este ensaio clínico randomizado controlado constatou que a subtalamotomia unilateral por MRgFUS melhorou as características motoras da PD no lado mais afetado em 4 meses. Eventos adversos como discinésia, fraqueza motora e distúrbios da marcha e da fala foram frequentes e persistiram em vários pacientes. Estes resultados revelam-se semelhantes aos da subtalamotomia por radiofrequência (RF) para o tratamento da PD.

Ensaio maiores e de longo prazo são necessários para determinar o papel da subtalamotomia por MRgFUS no tratamento da PD e o seu efeito comparativamente com outros tratamentos disponíveis.

### **Talamotomia**

Em 2017, Bond et al. relataram o seu estudo piloto sobre a segurança e eficácia da talamotomia por MRgFUS em pacientes com PD tremor dominante refratária à terapêutica médica. O ensaio clínico randomizado controlado envolveu 27 pacientes, que foram randomizados (2:1) para talamotomia unilateral por MRgFUS (n=20) ou para procedimento simulado (n=7), em dois centros. O estudo foi inicialmente duplo-cego, até aos 3 meses, e posteriormente aberto, com follow-up de 12 meses. Os endpoints primários foram segurança e diferença de melhoria entre grupos aos 3 meses, medida pela CRST A+B no tremor da mão contralateral em on-medication. O grupo submetido ao tratamento apresentou uma melhoria de 62% no score mediano da CRST A+B no tremor da mão contralateral e o grupo de tratamento simulado uma melhoria de 22%. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (P=0.04). Os endpoints secundários incluíram resultados descritivos da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e de qualidade de vida. O score mediano da parte III da UPDRS em on-medication melhorou 8 pontos após a talamotomia por MRgFUS e 1 ponto após o procedimento simulado. Os eventos adversos mais comuns relacionados com a talamotomia foram parestesia digital (n=10), parestesia orofacial (n=7) e ataxia (n=9). A parestesia persistiu aos 12 meses em 19% dos pacientes e a ataxia em 4%. Dois pacientes apresentaram hemiparésia transitória por aquecimento da cápsula interna.<sup>22</sup>

Do mesmo modo, Zaaroor et al. publicaram o seu ensaio clínico de talamotomia do núcleo ventral intermédio (VIM) unilateral por MRgFUS em 30 pacientes com tremor refratário à terapêutica médica. O ensaio incluiu 18 pacientes com ET, 9 com PD e 3 com ET-PD (pacientes com ET que desenvolveram PD muitos anos depois). Nos pacientes com ET, 1 mês após o tratamento o score médio da CRST diminuiu de 40.7 para 9.3 (p<0.001) e aos 6 meses de follow-up foi de 8.2 (p<0.001, comparativamente com o valor basal). O score médio do Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire (QUEST) diminuiu de 44.8 para 13.1 (p<0.001) e 6 meses após o tratamento foi de 12.3 (p<0.001). Nos pacientes com PD, o score médio da parte III da UPDRS diminuiu de 24.9 para 16.4 (p=0.042) 1 mês após o tratamento e foi de 13.4 aos 6 meses de follow-up (p=0.009, em comparação com o valor basal). O score médio do Parkinson's

Disease Questionnaire (PDQ-39) diminuiu de 38.6 para 26.1 ( $p=0.036$ ) e 6 meses após o tratamento foi de 20.6 ( $p=0.008$ ). Durante os primeiros 6 meses de follow-up foi registrada recorrência do tremor em 6 pacientes (2 com ET, 2 com PD e 2 com ET-PD), significativamente menos incapacitante do que antes do procedimento em 5 dos mesmos. Nenhum paciente apresentou recorrência do tremor após os 6 meses de follow-up. Os eventos adversos que persistiram após o procedimento incluíram ataxia da marcha ( $n=5$ ), sensação de instabilidade ( $n=4$ ), astenia ( $n=4$ ), disgeusia ( $n=4$ ) e ataxia da mão ( $n=3$ ). Nenhum evento adverso durou mais de 3 meses.<sup>23</sup> Os resultados deste estudo sugerem um perfil superior de eventos adversos por parte do MRgFUS relativamente a outras técnicas cirúrgicas para tratamento do tremor, com eficácia semelhante. Ensaios randomizados maiores revelam-se necessários para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo.

A FDA dos USA aprovou a talamotomia unilateral por MRgFUS para tratamento da PD tremor dominante refratária à terapêutica médica em dezembro de 2018.

### **Outros alvos**

Em 2014, Magara et al. descreveram uma das primeiras experiências com MRgFUS para tratamento da PD. O estudo compreendeu 13 pacientes com PD refratária à terapêutica médica que foram submetidos a tratotomia palidotálâmica (PTT) unilateral por MRgFUS. Os primeiros 4 pacientes receberam uma única sonicação durante o procedimento. Este grupo apresentou recorrência clínica aos 3 meses de follow-up, com uma redução do score médio da UPDRS no lado contralateral de 7.6% e um Global Symptom Relief (GSR) de 22.5%. Nestes pacientes, a ausência de lesão térmica nas imagens ponderadas em T2 da MR aos 3 meses sugeriu a necessidade de exposição térmica repetida para atingir efeito terapêutico. Conseqüentemente, os 9 pacientes restantes receberam quatro a cinco sonicações durante o procedimento. Tal traduziu-se numa redução do score médio da UPDRS no lado contralateral de 60.9% e num GSR de 56.7% aos 3 meses. Este grupo apresentou uma lesão de maior volume, visível aos 3 meses nas imagens ponderadas em T2 da MR. Não foram registados eventos adversos neurológicos. Estes resultados revelaram-se semelhantes aos obtidos com a PTT por RF, que concede uma melhoria entre 51% e 60% no score da parte II e III da UPDRS.<sup>24</sup>

### **Radiocirurgia estereotáxica por gamma knife**

O conceito de radiocirurgia estereotáxica foi descrito pela primeira vez por Leksell, em 1951. Leksell e Larsson recorreram a raios gama de alta energia gerados por cobalto 60 e, em 1967, a radiocirurgia por GK tomou forma como uma ferramenta neurocirúrgica com capacidade de direcionar com precisão um grande número de feixes altamente colimados para um único isocentro.<sup>25</sup>

Atualmente, um quadro estereotáxico Leksell G ou Vantage é fixado à cabeça do paciente sob anestesia local e a CT e a MR são realizadas. Em seguida, as coordenadas da região de

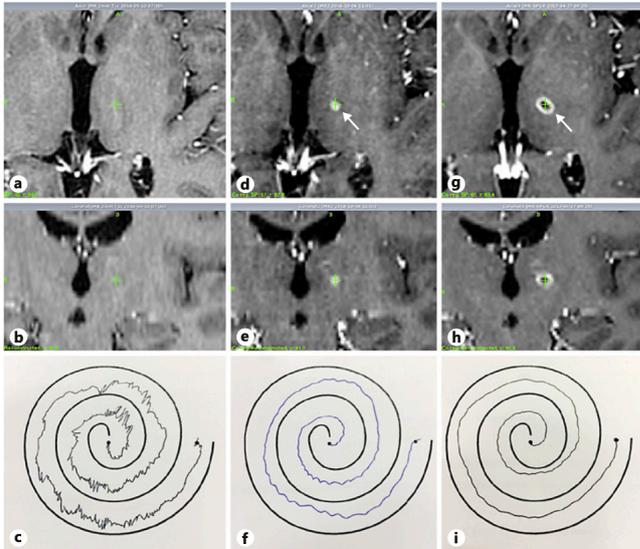
exposição à radiação são definidas usando o software de planeamento do tratamento (SurgiPlan, Elekta AB). A radiocirurgia por GK é um procedimento não invasivo, sem incisão. No entanto, não é possível confirmar a melhoria dos sintomas e a presença de eventos adversos durante o procedimento.<sup>26</sup> O período entre o tratamento e o efeito clínico pode atingir 1 ano. Os primeiros resultados podem ser observados 1 mês após o tratamento, mas o efeito terapêutico total geralmente é alcançado 6 meses ou mais após a radiocirurgia.<sup>27</sup>

**Tabela 2.** Vantagens e desvantagens da radiocirurgia estereotáxica por gamma knife

Radiocirurgia estereotáxica por gamma knife	
Vantagens	Desvantagens
<p>Sem incisão</p> <p>Sem limitação da região de tratamento</p> <p>Ablação de um grande volume de tecido</p> <p>Efeito radiobiológico é mais lento, o que pode permitir maior plasticidade</p> <p>Adequada para pacientes com risco de hemorragia (ex. sob anticoagulação)</p> <p>Adequada para pacientes com alto risco de infecção</p> <p>Adequada para pacientes sem possibilidade de follow-up regular</p>	<p>Efeito tardio (até 1 ano)</p> <p>Bordos da lesão menos definidos</p> <p>Exposição a radiação ionizante</p> <p>Sem feedback intraoperatório</p>



**Figura 3.** Sistema de radiocirurgia Leksell Gamma Knife® Icon™, Elekta



**Figura 4.** MR axial (a) e coronal (b) com contraste e amostra de desenho do paciente (c) antes de talamotomia por GK. O paciente revelou melhoria significativa do tremor aos 4 meses. Uma MR aos 5 meses de follow-up mostrou uma pequena lesão com realce na imagem axial (d) e coronal (e); a amostra de desenho do paciente (f) evidenciou uma espiral significativamente melhor. Uma MR realizada 1 ano após o tratamento mostrou uma lesão com realce em anel na imagem axial (g) e coronal (h); a amostra de desenho do paciente (i) traduziu melhorias adicionais.<sup>26</sup>

### Doença de Parkinson

A radiocirurgia por GK apresenta poucos dados de eficácia publicados na PD, para além de controlo do tremor.

Em 1998, Young et al. relataram a sua experiência de palidotomia por GK em pacientes com PD refratária à terapêutica médica, com sintomas primários de bradicinésia, rigidez e discinésias. O estudo envolveu 51 pacientes, randomizados para palidotomia por GK (n=29) ou para palidotomia por RF (n=22). Foi constatada resolução completa ou quase completa das discinésias em cerca de 85% dos pacientes com discinésias, independentemente da palidotomia ter sido efetuada com GK ou RF. Cerca de 2/3 dos pacientes de ambos os grupos revelaram melhoria da bradicinésia e da rigidez, embora quando considerados como um grupo nem o grupo submetido a GK nem o submetido a RF apresentou melhoria estatisticamente significativa no score da UPDRS. Um paciente submetido a palidotomia por GK (3.4%) desenvolveu hemianópsia homónima aos 9 meses de follow-up. Cinco pacientes submetidos a palidotomia por RF (22.7%) experienciaram confusão mental transitória. O estudo concluiu que a palidotomia por GK revela eficácia semelhante à palidotomia por RF.<sup>28</sup>

Registam-se publicações esporádicas e pequenas séries de subtalamotomia e palidotomia por GK na PD, mas não foram identificados estudos recentes de alta qualidade com GK na PD.<sup>12</sup>

## **Controlo do tremor - Doença de Parkinson e Tremor Essencial**

### **Talamotomia**

Em 2011, Ohye et al. publicaram o primeiro estudo prospetivo de talamotomia por GK para tratamento de tremor refratário à terapêutica médica. Este ensaio clínico multicêntrico contemplou 72 pacientes, com PD tremor dominante (n=59) ou ET (n=13), submetidos a talamotomia do núcleo VIM unilateral por GK. Dos 72 pacientes, 53 completaram os 24 meses de follow-up. O score médio de tremor da parte II da UPDRS traduziu uma melhoria significativa dos 3 aos 24 meses (P=0.014 e P<0.001, respetivamente). O score médio de tremor da parte III da UPDRS no lado tratado revelou uma melhoria significativa aos 24 meses (PD, P<0.001; ET, P=0.039). Em pacientes com PD, a melhoria clínica tornou-se aparente 3 meses após o tratamento (P=0.047). Em pacientes com ET, a redução do tremor foi mais tardia. Aos 24 meses, 81.1% dos 53 pacientes apresentaram uma redução significativa do tremor. Em particular, 58.1% dos pacientes com PD e 60% dos pacientes com ET foram classificados com 0 no score de tremor da parte III da UPDRS aos 24 meses. Um paciente apresentou fraqueza motora aos 3 meses de follow-up, resolvida em 6 meses. Nenhum evento adverso permanente foi constatado.<sup>29</sup>

Em 2013, Kooshkabadi et al. relataram o seu estudo de talamotomia do núcleo VIM unilateral por GK em 86 pacientes com tremor refratário à terapêutica médica. Os pacientes envolvidos apresentavam ET (n=48), PD (n=27) ou esclerose múltipla (MS) (n=11). Após o tratamento, em cada grupo de doença foi observada melhoria estatisticamente significativa nos itens de tremor, capacidade de escrever e capacidade de beber, avaliados pela CRST. Aos 23 meses de follow-up, a melhoria no score médio da CRST para os três itens em cada grupo variou de 1.1 a 1.5, com scores pré e pós-operatórios semelhantes nos grupos de ET e PD. Os pacientes com MS tinham scores pré-operatórios mais elevados, mas apresentaram melhoria no score médio da CRST semelhante aos pacientes com ET e PD. Em 70 pacientes (81%) pelo menos 1 dos três itens avaliados pela CRST melhorou. Em 57 pacientes (66%) houve melhoria nos 3 itens. Em 16 pacientes (19%) não houve melhoria em nenhum dos itens. Os eventos adversos compreenderam hemiparésia contralateral temporária (n=2), disfagia (n=1) e perda sensitiva facial (n=1).<sup>30</sup> Estes resultados são comparáveis aos obtidos no estudo de Ohye et al. publicado em 2011.

Em 2010, Young et al. publicaram um dos maiores estudos de talamotomia por GK em pacientes com tremor refratário à terapêutica médica. Foram analisados 161 pacientes com ET, submetidos a talamotomia do núcleo VIM unilateral (n=119) ou bilateral (n=42) por GK. Aos 56 meses em média após o tratamento, foi constatada melhoria estatisticamente significativa (p<0.0001) nos itens de capacidade de escrever e capacidade de desenhar, avaliados pela CRST. Em 81% dos pacientes houve melhoria no item de capacidade de desenhar e em 77% no item de capacidade de escrever. Em 14 pacientes foram registados eventos adversos neurológicos, oito dos quais permanentes. Uma correlação nítida entre o volume da lesão e os eventos adversos foi observada.<sup>31</sup>

Em 2018, Martínez-Moreno et al. publicaram uma revisão sistemática da literatura referente a radiocirurgia estereotáxica por GK para tratamento de tremor refratário à terapêutica médica. A melhoria média do tremor foi de 88%. O tempo médio para resposta clínica foi 4.8 meses e variou de 3 semanas a 18 meses. A taxa média de eventos adversos após o tratamento foi de 17.4%. Os eventos adversos foram observados aproximadamente aos 4 meses de follow-up, maioritariamente transitórios com resolução após 9 meses. Constatou-se que os eventos adversos podem ocorrer meses ou anos após a radiocirurgia e a sua gravidade é altamente variável. Foi concluído que a radiocirurgia estereotáxica para o núcleo VIM unilateral do tálamo, com uma dose entre 130-150 Gy, constitui um tratamento bem tolerado e eficaz para reduzir o tremor refratário à terapêutica médica, recomendado pela International Stereotactic Radiosurgery Society.<sup>32</sup> Esta revisão sistemática representa o artigo mais abrangente de segurança e eficácia da radiocirurgia para tremor.

### **Ablação térmica por radiofrequência**

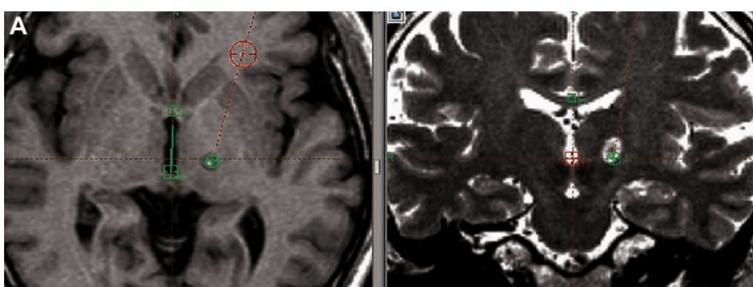
A termocoagulação de um alvo por RF foi introduzida em 1954 por Hassler e Reichert.<sup>19</sup>

A técnica de RF consiste na criação de uma lesão por ablação térmica através de um elétrodo intracraniano acoplado a um gerador de RF. Quando o gerador é acionado, o aquecimento friccional dentro do tecido resultante da oscilação iónica da RF é o mecanismo básico pelo qual o tecido aquece e pelo qual a lesão térmica da RF ocorre.<sup>33</sup>

O alvo é definido em condições estereotáxicas e o elétrodo colocado com recurso a estereotaxia com frame ou frameless. As coordenadas do alvo são determinadas através do software de planeamento do tratamento (SurgiPlan, Elekta AB). Uma sonda de RF é inserida através do crânio na área alvo. A área alvo é confirmada utilizando macroestimulação e/ou registos eletrofisiológicos de microelétrodos, com avaliação clínica para certificar o posicionamento. São criadas lesões térmicas com os parâmetros adequados em termos de temperatura máxima induzida, intensidade da corrente elétrica e tempo de aplicação da mesma. O procedimento é realizado com o paciente acordado.<sup>34</sup>

**Tabela 3.** Vantagens e desvantagens da ablação térmica por radiofrequência

Ablação térmica por radiofrequência	
Vantagens	Desvantagens
Bordos da lesão definidos Confirmação fisiológica intraoperatória Sem limitação da região de tratamento Resultados imediatos Adequada para pacientes sem possibilidade de follow-up regular	Risco cirúrgico (hemorragia intracerebral, infecção)



**Figura 5.** Imagens de MR pós-operatória do dia 0 de talamotomia do núcleo VIM por RF.<sup>34</sup>

## Doença de Parkinson

### Palidotomia

A palidotomia foi explorada pela primeira vez nas décadas de 1940 e 1950, à medida que as técnicas lesionais na PD passavam de alvos corticais para alvos palidais e talâmicos. Com mais experiência e estudo, a palidotomia unilateral revelou-se uma das técnicas mais eficazes em toda a neurocirurgia. Com base no trabalho de Latinen e colegas, vários estudos têm apoiado o benefício e a segurança relativa da palidotomia unilateral. No entanto, com o advento da DBS, este procedimento perdeu destaque e não houve acréscimos recentes na literatura a respeito da palidotomia unilateral por RF.<sup>12</sup>

### Subtalamotomia

Em 2009, Alvarez et al. descreveram o maior estudo prospectivo de subtalamotomia unilateral por RF. O estudo envolveu 89 pacientes com PD refratária à terapêutica médica, submetidos a subtalamotomia unilateral por RF. Dos 89 pacientes, 25 completaram os 36 meses de follow-up. O score da parte III da UPDRS em off-medication apresentou uma redução significativa de 50% aos 12 meses, de 30% aos 24 meses e de 18% aos 36 meses. Foi constatado agravamento progressivo das características axiais e ipsilaterais à lesão ao longo do tempo. A dose diária de levodopa foi significativamente reduzida 45% aos 12 meses, 36% aos 24 meses e 28% aos 36 meses. Em 52 pacientes (58.4%) foram registradas discinésias, que persistiram em 14 pacientes

(15%), dos quais 8 requereram palidotomia. Os pacientes que desenvolveram discinésias persistentes revelavam um score de discinésias induzidas por levodopa pré-operatório mais elevado que a restante coorte. Outros eventos adversos compreenderam disartria transitória ou leve (4.4%), infecção da incisão no couro cabeludo (3.3%), sangramento assintomático ao longo do trajeto (3.3%) e convulsão (2.2%). Nenhum destes eventos condicionou incapacidade ou déficit permanente.<sup>35</sup>

A subtalamotomia unilateral por RF foi associada a benefício motor contralateral significativo e sustentado. Mais estudos são requeridos para determinar que fatores levam a discinésias graves e persistentes. A subtalamotomia por RF pode ser considerada uma opção em circunstâncias em que a DBS não é viável.

## Conclusão

As principais técnicas lesionais nas doenças do movimento são o MRgFUS, a GK e a RF. Embora existam estudos comparativos limitados entre as modalidades, bem como com a DBS, cada uma das técnicas demonstrou eficácia no ET e na PD quando realizada unilateralmente.

Os procedimentos não invasivos, MRgFUS e GK, apresentam a vantagem de não requerer incisão craniana. Como resultado, acarretam menor risco de hemorragia e infecção. No entanto, com as técnicas estereotáxicas modernas, a lesão por RF revela-se segura e eficaz, acrescentando como vantagem a sua ampla disponibilidade.

No referente a monitorização intraoperatória, o MRgFUS e a ablação térmica por RF envolvem avaliação clínica em tempo real. Deste modo, é possível maximizar os benefícios e reduzir os eventos adversos. No MRgFUS, a termometria por RM contribui também para maior precisão do alvo. Em centros experientes, os resultados com lesão por GK podem ser tão bons quanto com MRgFUS e RF, mas há limitação com a GK por ser um tratamento baseado apenas em imagem e os efeitos do tratamento, assim como efeitos adversos, desenvolverem-se ao longo de dias a semanas.

Em termos de segurança, estes procedimentos são geralmente bem tolerados. De ressaltar que na talamotomia unilateral por MRgFUS em ET e PD, ataxia da marcha e descoordenação dos membros foram registadas transitoriamente numa grande proporção de pacientes e permaneceram numa pequena, mas notável percentagem. Deste modo, os pacientes com disfunção de equilíbrio prévia podem não ser os candidatos ideais para MRgFUS.

O papel de cada uma das modalidades para lesões bilaterais em ET e PD não está claro. O risco de eventos adversos bulbar, de coordenação e cognitivos fez com que a DBS bilateral permanecesse o procedimento preferencial em pacientes que precisam de tratamento bilateral. Com os avanços na imagiologia e avaliação clínica em tempo real, há renovado interesse em explorar a segurança e eficácia dos procedimentos de lesão bilateral, particularmente com o MRgFUS.

Em suma, cada uma destas técnicas pode fornecer benefício de modo seguro no ET e na PD em pacientes cuidadosamente selecionados.

A DBS mantém-se o tratamento gold standard, dado ser ajustável e reversível. Deste modo, as técnicas lesionais fornecem um tratamento alternativo para pacientes relutantes em ser submetidos a DBS, pacientes em que a anestesia geral pode não ser tolerável e pacientes sem possibilidade de acesso a consultas de follow-up regulares. E, assim, mantêm um papel relevante ainda hoje no tratamento destas patologias, razão pela qual o seu conhecimento e estudos sobre a sua utilização são importantes.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Dr. Ricardo Pereira pela disponibilidade e orientação na elaboração do trabalho final e ao Prof. Dr. Marcos Barbosa pelo apoio na sua concretização.

## Referências

1. Carlson C, Devinsky O. The excitable cerebral cortex. Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wissen* 1870;37:300-32. *Epilepsy Behav.* 2009;15(2):131-132. doi:10.1016/j.yebeh.2009.03.002
2. Lunsford LD, Niranjan A. The History of Movement Disorder Brain Surgery. *Prog Neurol Surg.* 2018;33:1-12. doi:10.1159/000480717
3. Ahmed H, Field W, Hayes MT, et al. Evolution of Movement Disorders Surgery Leading to Contemporary Focused Ultrasound Therapy for Tremor. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015;23(4):515-522. doi:10.1016/j.mric.2015.05.008
4. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science (80- )*. 1947;106(2754):349-350. doi:10.1126/science.106.2754.349
5. T. R. Long-term follow-up of results of stereotaxic treatment of extrapyramidal disorders. *Confin Neurol* 1962;22:356–63. □□□□□ □□□□□. 1392;4(3):57-71.
6. Marsden CD, Parkes JD. “on-Off” Effects in Patients With Parkinson’S Disease on Chronic Levodopa Therapy. *Lancet.* 1976;307(7954):292-296. doi:10.1016/S0140-6736(76)91416-1
7. Laitinen L, AT B, MI H. Ventropostero-lateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58:14–21. □□□□□ □□□□□. 1392;4(3):57-71.
8. FRY WJ, MOSBERG WH, BARNARD JW, FRY FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg.* 1954;11(5):471-478. doi:10.3171/jns.1954.11.5.0471
9. Martínez-Fernández R, Pineda-Pardo JA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for movement disorders: clinical and neuroimaging advances. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):488-497. doi:10.1097/WCO.0000000000000840
10. Elhelf IAS, Albahar H, Shah U, Oto A, Cressman E, Almekkawy M. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99(6):349-359. doi:10.1016/j.diii.2018.03.001
11. Phenix CP, Togtema M, Pichardo S, Zehbe I, Curiel L. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17(1):136-153. doi:10.18433/j3zp5f
12. Walters H, Shah BB. Focused Ultrasound and Other Lesioning Therapies in Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(9). doi:10.1007/s11910-019-0975-2
13. Kim YG, Kweon EJ, Chang WS, Jung HH, Chang JW. Magnetic Resonance-Guided High Intensity Focused Ultrasound for Treating Movement Disorders. *Prog Neurol Surg.* 2018;33:120-134. doi:10.1159/000481080

14. Meng Y, Jones RM, Davidson B, et al. Technical Principles and Clinical Workflow of Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound. *Stereotact Funct Neurosurg*. Published online 2020. doi:10.1159/000512111
15. Meng Y, Suppiah S, Mithani K, Solomon B, Schwartz ML, Lipsman N. Current and emerging brain applications of MR-guided focused ultrasound. *J Ther Ultrasound*. 2017;5(1):1-9. doi:10.1186/s40349-017-0105-z
16. Franzini A, Moosa S, Prada F, Elias WJ. Ultrasound Ablation in Neurosurgery: Current Clinical Applications and Future Perspectives. *Neurosurgery*. 2020;87(1):1-10. doi:10.1093/neuros/nyz407
17. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016;375(8):730-739. doi:10.1056/nejmoa1600159
18. Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol*. 2018;83(1):107-114. doi:10.1002/ana.25126
19. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34(5):727-734. doi:10.1002/mds.27637
20. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):54-63. doi:10.1016/S1474-4422(17)30403-9
21. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2501-2513. doi:10.1056/nejmoa2016311
22. Bond AE, Shah BB, Huss DS, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease a randomized Clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(12):1412-1418. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3098
23. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: A report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg*. 2018;128(1):202-210. doi:10.3171/2016.10.JNS16758
24. Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound*. 2014;2(1):1-8. doi:10.1186/2050-5736-2-11
25. Jawahar A, Jawahar LL, Nanda A, Sharp CD, Warren A, Elrod JW, Jennings M, Alexander JS MA. Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife: current trends and future directives. *Front Biosci*. 2004 Jan 1;9:932-8 doi: 10.2741/1294.
26. Niranjana A, Raju SS, Dade Lunsford L. Leksell radiosurgery for movement disorders.

- Prog Neurol Surg.* 2019;34:279-288. doi:10.1159/000493075
27. Barbarisi M, Pantelis E, Antypas C, Romanelli P. Radiosurgery for movement disorders. *Comput Aided Surg.* 2011;16(3):101-111. doi:10.3109/10929088.2011.569127
  28. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A, Shumway-Cook A. Pallidotomy with the Gamma Knife: A positive experience. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1998;70(SUPPL. 1):218-228. doi:10.1159/000056425
  29. Ohye C, Higuchi Y, Shibazaki T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: A prospective multicenter study. *Clin Neurosurg.* 2012;70(3):526-535. doi:10.1227/NEU.0b013e3182350893
  30. Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, Flickinger JC, Kondziolka D. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg.* 2013;118(4):713-718. doi:10.3171/2013.1.JNS121111
  31. Young RF, Li F, Vermeulen S, Meier R. Gamma knife thalamotomy for treatment of essential tremor: Long-term results: Clinical article. *J Neurosurg.* 2010;112(6):1311-1317. doi:10.3171/2009.10.JNS09332
  32. Martínez-Moreno NE, Sahgal A, De Salles A, et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: Systematic review. *J Neurosurg.* 2019;130(2):589-600. doi:10.3171/2017.8.JNS17749
  33. Franzini A, Moosa S, Servello D, et al. Ablative brain surgery: an overview. *Int J Hyperth.* 2019;36(2):64-80. doi:10.1080/02656736.2019.1616833
  34. Prajakta G, Horisawa S, Kawamata T, Taira T. Feasibility of Staged Bilateral Radiofrequency Ventral Intermediate Nucleus Thalamotomy for Bilateral Essential Tremor. *World Neurosurg.* 2019;125:e992-e997. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.224
  35. Alvarez L, Macias R, Pavón N, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(9):979-985. doi:10.1136/jnnp.2008.154948