

Modelo tridimensional de estructuras mesencefálicas y protuberanciales: Se propone un abordaje para la identificación estereotáctica del núcleo tegmental pedúnculo pontino.



PAOLO MAZZONE, MD, PhD
NEUROCIRUJANO

AUTORES

¹PAOLO MAZZONE, MD, PhD;

²GIACOMO DELLA MARCA, MD;

³STEFANO SPOSATO; ²VINCENZO DI LAZZARO;

⁴EUGENIO SCARNATI

¹ *Neurocirugía Funcional y Estereotáctica,*
CTO, ASL RMC, Roma, Italia.

² *Departamento de Neurociencias,*
Universidad Católica, Roma, Italia.

³ *Neuroradiología, CTO, ASL RMC,*
Roma, Italia.

⁴ *Departamento de Ciencias y Tecnologías*
Biomédicas, Universidad de L'Aquila, Italia.

E-mails: stereomaz@libero.it
dellamarca@rm.unicatt.it

Recibido: Julio 2008
Aceptado: Septiembre 2008

Resumen

Background: El núcleo tegmental pedunculo pontino (PPTg) es un nuevo blanco para la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) en la Enfermedad de Parkinson (PD), en particular para mejorar las anomalías posturales y las alteraciones de la marcha. La técnica quirúrgica estereotáctica clásica, basada en la línea intercomisural Ca-Cp (comisura anterior-comisura posterior) y el esquema de Guyot, es difícilmente aplicable a la cirugía del tronco del encéfalo, debido al alto grado de variabilidad anatómica interindividual.

Objetivo: Describir la técnica del modelo tridimensional, basada en neuroimágenes y atlas anatómicos, útiles en el planeamiento pre-quirúrgico así como también en las fases intraoperativa y postquirúrgica de implantación de electrodos de ECP en el PPTg en humanos.

Métodos: Construimos modelos 3D, representando las estructuras anatómicas más relevantes del mesencéfalo y la protuberancia, en base a atlas estereotácticos anatómicos por medio de softwares Rhinoceros® y MedicoCad utilizados para la reconstrucción y el modelo 3D de estructuras del tronco del encéfalo. Los modelos 3D fueron integrados con neuroimágenes (imágenes de RM y TC, y particularmente enriquecidas con la representación de los vasos cerebrales por medio de TC angiográfica).



Resultados: Las estructuras anatómicas incluidas en el modelo fueron las siguientes: PPTg, Pedúnculo Cerebeloso Superior (SPC), Núcleo Peripeduncular (PPD), Lemnisco Medio (ML), Núcleo Rojo (RN), Ventriculos 3^{ro} y 4^{to}, Lamina Quadrigémina (LQ), Locus Coeruleus (LC), Sustancia Gris Periacueductal (PAG).

Discusión: La determinación clásica de las coordenadas estereotácticas, obtenida por medio del uso de un sistema proporcional, basado en ventriculografía o neuroimágenes, utilizando como referencia la línea Ca-Cp y el límite superior del tálamo, y adoptando únicamente atlas estereotácticos 2D, difícilmente pueda ser aplicada a la cirugía del tronco del encéfalo. El método "directo" de planificación, basado en MPR (reconstrucción multi plano) y cortes de exploración por TAC estereotáctica, en la superposición de cortes Ct 2D por individualización 'directa' de los bordes del tronco del encéfalo, y en la representación del PPTg, permite una mejor adaptación a los rasgos anatómicos individuales.

Palabras clave: Núcleo tegmental pedunculopontino, modelo 3D, planificación estereotáctica, enfermedad de Parkinson, tronco del encéfalo

Introducción

La estimulación cerebral profunda (ECP) es la primera opción de tratamiento para pacientes con Enfermedad de Parkinson (PD) severa, refractaria a tratamientos farmacológicos. El procedimiento usual para la identificación del blanco de la ECP, (Núcleo Subtalámico, STN, y globo pálido interno, GPi),¹⁻³ está basado en coordenadas matemáticas referidas a la línea intercomisural Ca-Cp, y al esquema proporcional de Guyot y/o es derivada de estudios por neuroimágenes (ventriculografía o fusión de imágenes de RM y de exploración por TC).⁴⁻⁶ Esto también se hace posible por medio de la visualización directa de estos núcleos en las exploraciones de imágenes por RM).⁶

En febrero del 2005, realizamos la primer implantación en el núcleo tegmental pedunculopontino (PPTg) del humano.⁷⁻¹¹ El PPTg ha sido previamente identificado como un posible blanco potencial en la ECP para la Enfermedad de Parkinson (PD) en base a un gran volumen de evidencias experimentales. Es más, el PPTg es parte de la región locomotora mesencefalo-protuberancial desde la cual los movimientos son inducidos por estimulación eléctrica o química.¹²⁻¹⁸

Los objetivos de este artículo fueron los siguientes:

- Describir el modelo 3D de varias estructuras del tronco del encéfalo en la región pontina donde se localiza el PPTg;
- Enfatizar la utilidad del modelo 3D para una planificación prequirúrgica exacta;
- Evaluar la importancia del modelo 3D en la elección de trayectorias y para la reducción del riesgo intraoperatorio;

- Comparar los resultados obtenidos con este procedimiento de identificación del blanco con controles post-operatirios de neuroimágenes.

Pacientes y Métodos

Trece pacientes, 11 hombres y 2 mujeres, de edades desde 48 a 70 años, con una edad media de 61.7 ± 7.1 años, recibieron un total de 21 implantaciones de electrodos en el PPTg. Esto resultó de 8 implantaciones bilaterales y 5 unilaterales.

En la tabla 1 se resumen las características clínicas principales, los detalles demográficos de los pacientes y el tipo de implantación que recibieron. Todos los pacientes dieron un consentimiento informado por escrito y el procedimiento fue aprobado por el Comité de Etica local.

Fuentes de las representaciones anatómicas

Las representaciones anatómicas de las estructuras mesencefálicas y pontinas están disponibles en varios atlas del cerebro: Afshar et al.,¹⁹ Olzewski y Baxter,²⁰ Paxinos y Huang,²¹ Schaltenbrand y Wharen.²² Los atlas empleados para construir nuestro modelo fueron: Olzewski y Baxter,²⁰ Paxinos y Huang,²¹ Schaltenbrand and Wharen.²² La necesidad de utilizar diferentes atlas surge de la representación parcial del PPTg en el clásico atlas quirúrgico estereotáctico de Schaltenbrand y Wharren, denominado Tg.pd.po.²² Por lo tanto, hemos necesitado integrar esta representación incompleta con la representación estereotáctica²¹ o citoarquitectónica,²⁰ no quirúrgica, proveída por otros atlas. Además, hemos necesitado corregir las diferentes ampliaciones de los cortes de los atlas con el fin de permitir la superposición de las diferentes estructuras anatómicas (Figura 1). Además debe ser subrayado que numerosas estructuras anatómicas poseen diferentes representaciones bidimensionales en los diferentes atlas. Esto puede ser causa de una representación 3D y una expresión espacial de los núcleos diferente.

Elaboración Computrizada

Se utilizó una workstation HP xw9400, Dual Core AMD OpteronTM, Procesador 2216 2.40GHz, RMM3,2 Gb. El software empleado fue AutoCad© 2006, el cual fue usado como una plataforma para el MedicoCad y los sistemas de planificación Fast-TC (3P Maranello Stereotactic system, CLS Titanium, Forli - Italia).²³ Las secciones del tronco del encéfalo de los atlas fueron escaneadas y trasladadas a un modelo estereotáctico computarizado. El modelo 3D fue construido por el software de modelo para Windows, ver. 3.0, Rhinoceros® NURBSS. Todas estructuras modeladas fueron incluidas el sistema de planificación tridimensional 3P Maranello, el cual permitió un ajuste automático con el modelo 3D a la anatomía individual de cada paciente.





Análisis de las Fuentes de variabilidad interindividual

En las neuroimágenes de nuestros pacientes fueron medidos los siguientes parámetros: Altura del mesencéfalo, altura de la Línea del Piso Fastigeo (FFL), el ancho de la protuberancia, el ángulo de la Línea del Piso Ventricular (VFL)- ángulo de la Lámina Quadrigémina. Con el fin de evaluar la relevancia de la variabilidad de cada parámetro, hemos calculado los coeficientes de correlación entre las medidas del tronco del encéfalo y las coordenadas finales X, Y y Z de las personas. Las determinaciones de los límites del tronco del encéfalo, realizadas en la fase de planificación prequirúrgica, hicieron evidente el grado de variación interindividual que existe en la anatomía del tronco encefálico. Esta variabilidad es inclusive más probable en los pacientes de mediana edad o en los de edad avanzada, y en pacientes afectados por enfermedades degenerativas progresivas. Esta es la razón principal por la cual elegimos cambiar la identificación del blanco indirecta por un sistema basado en la representación 3D directa del PPTg..

Sistema de planificación

La planificación prequirúrgica del PPTg incluyó:

- Una ventriculografía computarizada de exploración por TC con clásico cálculo 2D de las coordenadas (determinación clásica e 'indirecta' de las coordenadas);
- Exploraciones por TC estereotáctica (planos axiales): la reconstrucción Multi-Plano (MPR) de las exploraciones por TC, nos permitió elegir el corte axial simple de TC en el cual se debería realizar la determinación de las coordenadas numéricas (método 'directo') (Fast TC, 3P Maranello® stereotactic system, CLS Titanium - Srl, Forlì, Italia). Luego se utilizó una superposición de cortes bidimensionales de atlas, ajustada en base a los bordes claramente detectables del tronco del encéfalo (Figura 2).
- Exploraciones por angio-TC, con representación 3D completa de los vasos cerebrales intraparenquimatosos realizada con el fin de reducir el riesgo de conflicto electrodo-vascular (Figura 3).

Toda la data, comenzando por las coordenadas numéricas, fue fusionada en un modelo de planificación 3D individualizado, el cual fue aplicado para la definición de las trayectorias intracerebrales y para visualizar directamente la relación entre los vasos, electrodos y estructuras cerebrales (Figure 3).

Resultados

Los resultados de las mediciones de los límites del tronco del encéfalo en los 13 pacientes implantados son resumidos en la tabla 2. La medida del tronco del encéfalo que influenció más directamente la determinación de las coordenadas X, Y y Z, fue el ángulo de la VFL.

La reconstrucción multi-plano (MPR) de la exploración por TC nos permitió elegir el corte axial individual por TC en el cual la planificación de la implantación debería ser realizada (Fast TC, 3P Maranello® stereotactic system, CLS - Srl, Forlì, Italia) (Figura 4).

En la Figura 5, se muestra un ejemplo gráfico de la superposición 3D de los cortes del cerebro, provisto por los atlas. La representación de las estructuras cerebrales en los diversos atlas difiere con respecto a la amplificación fotográfica y a la representación anatómica. Con el fin de corregir y superar estas discrepancias, fueron elegidos los cortes correspondientes de los diversos atlas para cada núcleo, modificados y finalmente superpuestos (Figura 1).

Se reconstruyeron las siguientes estructuras del tronco del encéfalo: PPTg, PCS Núcleo Rojo, Substancia Nigra, Lemnisco Medio, Lámina Quadrigémina, Núcleo Peripeduncular, Sustancia Gris Periacueductal (PAG), Locus Coeruleus, 3^{ro} y 4^{to} ventrículo. La Figura 6 muestra una fase preliminar en la construcción de un modelo 3D de la PAG por medio del software Rhinoceros®. Se importaron imágenes de las estructuras al software MedicoCad y se insertaron en el modelo anatómico durante la fase de planificación (Figura 7).

La Figura 8 muestra la planificación pre-operativa comparada con una imagen de RM post-quirúrgica, la cual nos permite evaluar directamente la correspondencia entre el blanco planeado y la implantación realizada. La comparación entre las neuroimágenes post-quirúrgicas en 13 pacientes puso en evidencia solamente una ligera variación estocástica entre la posición planeada y la real de los electrodos.

Discusión

La posibilidad de incluir las representaciones de diversos atlas de cerebro en el sistema Maranello Estereotáctico nos permitió construir un modelo 3D del cerebro con particular referencia a las estructuras del tronco del encéfalo. Ha sido demostrado que este modelo es de ayuda en la identificación de estructuras del tronco del encéfalo, especialmente el PPTg, de diversas maneras:

- Permitted sobreponerse a las variabilidades interindividuales en la fase de planificación;
- Otorgó la oportunidad de adaptar los modelos 3D de anatomía individual, observados por medio de neuroimágenes prequirúrgicas;
- Permitted reducir el riesgo de sangrado;
- Hizo posible correlacionar los sitios de implantación con hallazgos neurofisiológicos y clínicos.

Una dificultad mayor que encontramos al construir el modelo fue debido al hecho que los atlas de cerebro utilizados representan las estructuras del tronco solamente en cortes axiales. El único atlas que provee cortes coronales y sagitales, los que podrían





ser fundamentales para una construcción 3D, es el atlas de Schaltenbrand y Wharen²², en donde, sin embargo, la representación anatómica del PPTg es parcial y limitada. De hecho, este atlas²² representa el PPTg como Tg.pd.po en un par de cortes coronales solamente (15.5-16.5); omitiendo completamente la porción posterior del tegmentum del tronco y la Lamina Quadrigémina. Más aún, en los cortes sagitales no hubo representación del Tg.pd.po.

En nuestra planificación prequirúrgica nos dimos cuenta de que la principal fuente de variabilidad interindividual fue la pendiente de la VFL (línea del piso ventricular). Es más, observamos que el ángulo de la VFL fue el mayor parámetro influenciando los valores de la precisión de las coordenadas estereotácticas. La variabilidad anatómica interindividual causa, por supuesto, una modificación de las relaciones espaciales y dimensionales del PPTg. Esto incrementa el riesgo de que el uso de coordenadas estereotipadas produzca una identificación incorrecta del blanco. La utilización del sistema 3D, adecuado a cada paciente en base a un cuidadoso análisis de la anatomía y de las relaciones espaciales, permite una correcta identificación del blanco, con la excepción de cualquier fluctuación estocástica ligada a cualquier procedimiento quirúrgico.

La necesidad de alcanzar estructuras profundas subtentoriales para la ECP del PPTg, hizo necesario adaptar la técnica quirúrgica y superar las limitaciones del método proporcional clásico basado en la línea intercomisural Ca-Cp y el esquema de Guyot.⁴⁻⁶ La ventriculografía y la superposición bidimensional del los cortes de atlas no permiten lograr una correspondencia completa entre la anatomía 'real' y la 'ideal'. La exploración angiográfica por TC y la MPR parecen mucho más útiles para la determinación de las coordenadas del blanco, permitiendo evitar la fuente de error debida a variabilidad interindividual. Además, las medidas por neuroimágenes realizadas utilizando el obex como referencia, dan consentimiento para llevar a cabo una planificación más cercana a la representación anatómica proveída por los diferentes atlas. Es sabido que el ángulo de la VFL (línea del piso ventricular) varía mucho dependiendo de la posición de la cabeza en el marco estereotáctico. Esta fuente de variabilidad hace necesario tener un modelo 3D. De esta manera, el modelo 3D y las estructuras representadas reproducen exactamente la posición estereotáctica de la cabeza dentro del marco, la trayectoria de los instrumentos, las relaciones espaciales con los vasos, así como también las modificaciones espaciales y volumétricas del PPTg. Todos estos aspectos pueden ser directamente verificados en las neuroimágenes. Es más, el modelo 3D permite visualizar las fluctuaciones estocásticas observadas durante el procedimiento de identificación del blanco, correlacionando la localización anatómica con los datos neurofisiológicos, especialmente aquellos relacionados a los potenciales evocados somatosensoriales (SEPs), reflejo palpebral y sueño.^{24,25}

Conclusiones

La cirugía del PPTg representa un abordaje potencialmente nuevo para la ECP en el tratamiento de movimientos anormales, sola o combinada con el blanco clásico o 'no convencional' (Gpi or STN).^{26,27} La necesidad de encontrar una trayectoria confiable dentro de la protuberancia humana, hace que sea necesario adaptar progresivamente la técnica quirúrgica estereotáctica y finalmente desarrollar un abordaje conceptualmente nuevo. Las rígidas tradiciones clásicas, basadas en los atlas del cerebro, determinación de coordenadas por la línea Ca-Cp y el límite superior talámico, no pueden ser ajustadas en este dominio. Además, el abordaje tradicional puede ser a veces potencialmente peligroso e inútil "per sé".

En el futuro, el desarrollo de imágenes tractográficas^{28,29} va a permitir, junto con el modelo 3D propuesto, tener una definición completamente detallada de la anatomía del tronco y de conexiones recíprocas entre el PPTg y ganglios basales, médula espinal y corteza.

El valor de la cirugía de PPTg radica en la definición de un nuevo abordaje al tronco del encéfalo humano; este logro debe ahora ser considerado independiente de cualquier indicación terapéutica, resultados clínicos, hallazgos neurofisiológicos y localización anatómica específica.





Tridimensional modelling of midbrain and pontine structures: a proposed approach to the stereotactic targeting of Nucleus Pedunclopontinus Tegmenti

Paolo Mazzone, MD, PhD; Giacomo Della Marca, MD; Stefano Sposato; Vincenzo Di Lazzaro; Eugenio Scarnati

Abstract

Background: The nucleus pedunclopontinus tegmenti (PPTg) is a new target for Deep Brain Stimulation (DBS) in Parkinson's Disease (PD), in particular for ameliorating postural abnormalities and gait disturbances. The classical surgical stereotactic technique, based on the Ca-Cp line and the Guyot's scheme, is hardly applicable to brainstem surgery, because of the high degree of inter-individual anatomic variability.

Objective: to describe a three-dimensional modeling technique, based on neuroimaging and anatomic atlases, useful in the pre-surgical planning as well as during the intraoperative and post-surgical phases of implantation of DBS electrodes in the PPTg in humans.

Methods: 3D models, representing the most relevant anatomical structures in the midbrain and pons, were built on the basis of anatomic stereotactic atlases by means of Rhinoceros® and MedicoCad softwares used for the reconstruction and 3D modeling of the brainstem structures. The 3D models were integrated with neuroimaging (MRI, and CT images, and enriched particularly with angio-CT representation of the brain vessels).

Results: The anatomic structures included in the model were the following: PPTg, Superior Cerebellar Peduncle (SPC), Peripeduncular Nucleus (PPD), Medial Lemniscus (ML), Red Nucleus (RN), 3rd and 4th ventricle, Lamina Quadrigemina (LQ), Locus Coeruleus (LC), Periaqueductal Gray (PAG).

Discussion: The classic determination of stereotactic coordinates, obtained by using a proportional system based on ventriculography or neuroimaging, by utilizing as landmarks the Ca-Cp line and the top of the thalamus, and by adopting solely 2D stereotactic atlases, can hardly be applied to brainstem surgery. The "direct" method of planning, based on MPR and the slides of axial stereotactic CT scan, on the overlapping of 2D Tc slides of Atlases by 'direct' individuation of brainstem borders, and on the 3D representation of the PPTg, permits a better adaptation to individual anatomic features.

Key words: Nucleus pedunclopontinus tegmenti, 3D model, stereotactic planning, Parkinson's disease, brainstem

Introduction

Deep brain stimulation (DBS) is the first choice treatment for patients with severe Parkinson's Disease (PD) refractory to pharmacological treatments. The

procedure for the usual targeting of DBS, (Subthalamic Nucleus, STN, and Globus Pallidus internus, GPi),¹⁻³ is based on mathematical coordinates referred to the Ca-Cp line and to the proportional Guyot's scheme and/or derived from neuroimaging (ventriculography or MRI – CT scan fusion).⁴⁻⁶ This is made possible also by the direct visualization of these nuclei in the MRI scans.⁶

In February 2005, we performed the first human nucleus pedunclopontinus tegmenti (PPTg) implantation.⁷⁻¹¹ The PPTg had been previously identified as a possible potential target for DBS in PD on the basis of a bulk of experimental evidences. Indeed the PPTg is a part of mesencephalo-pontine locomotor region from which movements are induced by electrical or chemical stimulation.¹²⁻¹⁸

The aims of the present paper were the following:

- to describe the 3D modelling of several brainstem structures in the pontine region where the PPTg is located;
- to emphasize the usefulness of a 3D model for an accurate pre-surgical planning;
- to evaluate the importance of the 3D model in the choice of trajectories and for the reduction of intra-operative risk;
- to compare the results obtained with this procedure of targeting with post-operative neuroimaging controls.

Patients and Methods

Patients

Thirteen patients, 11 males and 2 females, aged from 48 to 70 years, mean age 61.7 ± 7.1 , received a total of 21 leads implantation in the PPTg. These resulted from 8 bilateral and 5 monolateral implantations. The main clinical features, the demographic details of the patients and the type of implantation which they received are summarized in Table 1. All patients gave a written informed consent and the procedure was approved by the local Ethical Committee.

Sources of anatomical representations

Anatomical representations of pontine and midbrain structures are available in several brain atlases: Afshar et al.,¹⁹ Olzewski and Baxter,²⁰ Paxinos and Huang,²¹ Schaltenbrand and Wharen.²² The atlases employed



for building our model were: Olzewski and Baxter,²⁰ Paxinos and Huang,²¹ Schaltenbrand and Wharen.²² The need for utilizing different atlases comes from the partial representation of the PPTg in the classical surgical stereotactic atlas of Schaltenbrand and Wharen, named as Tg.pd.po.²² Therefore, we needed to integrate this incomplete representation with the stereotactic²¹ or cytoarchitectonic,²⁰ but non-surgical representation, provided by the other atlases. Moreover, we needed to correct the different enlargement of the atlases slides in order to allow the overlapping of the different anatomical structures (Figure 1). Besides, it must be stressed that several anatomic structures have different bidimensional representations in the different atlases. This may cause a different 3D representation and spatial expression of the nuclei.

Computerized elaboration

A HP xw9400 workstation, Dual Core AMD Opteron™, Processor 2216 2.40GHz, RMM3,2 Gb was used. The software employed was AutoCad© 2006, which was used as a platform for the MedicoCad and Fast-TC planning systems (3P Maranello Stereotactic system, CLS Titanium, Forlì - Italy).²³ The brainstem sections of the atlases were scanned and translated into a stereotactic computerized model.

The 3D model was built by the Rhinoceros© NURBS modelling software for Windows, ver. 3.0. All the structures modelled were included into the tridimensional 3P Maranello planning system, which allowed to automatically fit on with the 3D model to the individual anatomy of each single patient.

Analysis of the sources of interindividual variability

The following parameters were measured in the neuroimaging of our patients: midbrain height, Fastigial Floor Line (FFL) height, width of the pons, Ventricular Floor Line (VFL) angle, VFL – Lamina Quadrigemina angle. In order to evaluate the relevance of the variability of each parameter, we calculated the Persons' correlation coefficients between the brainstem measurements and the final x, y and z coordinates. The determinations of brainstem landmarks, performed in the pre-surgical planning phase, make evident the degree of inter-individual variability in the brainstem anatomy. This variability is even more likely in middle-aged or elderly patients, and in patients affected by progressive degenerative diseases. This is the main reason for which we chose to shift from the 'indirect' targeting to a system based on a 'direct' 3D representation of the PPTg.

Planning system

The pre-surgical planning of the PPTg included:

- a computerized CT scan ventriculography with classical 2D coordinates calculation (classical, 'indirect', coordinates determination);

- stereotactic CT scans (axial planes): the Multi Planar Reconstruction (MPR) of the CT scans allowed us to choose the single axial CT slide on which the determination of numeric coordinates should be performed ('direct' method) (Fast TC, 3P Maranello® stereotactic system, CLS Titanium - Srl, Forlì, Italy). A superimposition of bidimensional atlas slides, fitted on the basis of the clearly detectable borders of the brainstem, was then utilized (Figure 2).
- angio-CT scans, with full 3D representation of intra-cerebral vessels, performed in order to reduce the risk of lead-vessel conflict (Figure 3).

All the data, starting from the numeric coordinates, were merged into an individualized 3D planning model, which was applied to the definition of intra-cerebral trajectories and to visualize directly the relationships between leads, vessels and brain structures (Figure 3).

Results

The results of the measurements of brainstem landmarks in the 13 implanted patients are summarized in Table 2. The brainstem measure which more directly influenced the determination of the x, y and z coordinates was the VFL angle.

The Multi Planar Reconstruction (MPR) of the CT scan allowed us to choose the single axial CT slide on which the planning of the implantation should be performed (Fast TC, 3P Maranello® stereotactic system, CLS - Srl, Forlì, Italy) (Figure 4).

A graphic example of the 3D overlapping of the brain slides provided by the atlases is shown in Figure 5.

The representation of brain structures in the various atlases differ with regard to photographic magnification and anatomical representation. In order to correct and overcome these discrepancies, for each nucleus the correspondent slides of the various atlases were chosen, modified and finally overlapped (Figure 1).

The following brainstem structures were reconstructed: PPTg, PCS, Red Nucleus, Substantia Nigra, Medial Lemniscus, Lamina Quadrigemina, Peripeduncular nucleus, Periaqueductal Gray matter (PAG), Locus Coeruleus, 3rd and 4th ventricle. Figure 6 shows a preliminary phase in the building of a 3D model of PAG, by means of the Rhinoceros© software. Images of the structures were imported into the MedicoCad software and inserted in the anatomical model of during the planning phase (Figure 7).

Figure 8 shows the pre-operative planning compared to the post-surgical MRI neuroimaging, which allows to directly evaluate the correspondence between the planned target and the implantation actually performed. The comparison among the post-operative neuroimaging in 13 patients evidenced only a slight, stochastic variation between the planned and the realized position of the electrodes.



Discussion

The possibility to include in the Stereotactic Maranello system the representations of several brain atlases allowed to build a 3D model of the brain with particular reference to brainstem structures. This model has been proved to be helpful in targeting brainstem structures, especially the PPTg, in several ways:

- it allowed to overcome interindividual variabilities of the landmarks in the planning phase;
- it gave the chance to fit the 3D models of individual anatomy, observed by means of pre-operative neuroimaging;
- it permitted to reduce the risk of bleeding;
- it made possible to correlate the sites of implantation with neurophysiological and clinical findings.

A major difficulty we encountered in building the model was due to the fact that the brain atlases utilized represent the brainstem structure only in axial slides. The only atlas which provides coronal and sagittal slides, which could be fundamental for a 3D reconstruction, is the Schaltenbrand and Wharen' atlas.²² where, however, the anatomic representation of the PPTg is partial and limited. In fact, this atlas²² represents the PPTg as Tg.pd.po only in a couple of coronal slides (15.5-16.5); neglecting completely the posterior portion of the midbrain tegmentum and the Lamina Quadrigemina. Moreover, no representation of the Tg.pd.po was given in the sagittal slides.

In our pre-surgical planning, we realized that the main source of inter-individual variability was the slope of the VFL. Indeed, we observed that the VFL angle was the major parameter influencing the values of the accuracy of stereotactic coordinates. The interindividual anatomic variability causes of course a modification of the spatial and dimensional relationships of the PPTg. This increases the risk that the use of stereotyped coordinates produces an incorrect targeting. The utilization of a 3D system, fitted to each patient on the basis of a careful analysis of the anatomy and of spatial relationships, permits a correct targeting, with the exception of the stochastic fluctuation linked to any surgical procedure.

The need to reach deep, subtentorial structures for the DBS of the PPTg made it necessary to adapt the surgical technique, and to overcome the limitations of the classical proportional method based on the Ca-Cp and Guyot's scheme.⁴⁻⁶ Ventriculography and the bidimensional overlapping of atlas slides do not permit to achieve a full correspondence between 'real' and 'ideal' anatomy. The angio-CT scan, and the MPR, seem much more useful for the determination of the target coordinates, allowing to avoid the error source due to inter-individual variability. Moreover, the neuroimaging measurements performed by using the obex as a reference, consent to perform a planning more close to the anatomic representation

provided by the different atlases. It is noteworthy that the angle of the VFL varies greatly depending on the position of the head in the stereotactic frame. This source of variability makes it necessary to have a 3D model. In this way, the 3D model and the represented structures reproduce exactly the stereotactic position of the head inside the frame, the trajectories of the instruments, the spatial relations with the vessels as well as the spatial and volumetric modifications of the PPTg. All these aspects can be directly verified in the neuroimages. Moreover, the 3D model permits to visualize the stochastic fluctuations observed in the targeting procedure, by correlating the anatomic localization with the neurophysiologic data, especially those concerning the somatosensory evoked potentials (SEPs), blink reflex and sleep.^{24,25}

Conclusions

The surgery of the PPTg represents a potentially new approach to DBS for the treatment of movement disorders, alone or combined to a classical or 'unconventional' DBS target (GPi or STN).^{26,27} The necessity to find a reliable trajectory within the human pons makes it necessary to progressively adapt the stereotactic surgical technique, and finally to develop a conceptually novel approach. The classic rigid traditions, based on brain atlases, Ca-Cp line and the thalamic top determination of coordinates, can not be fitted in this domain. In addition, this traditional approach sometimes "per sé" may be potentially dangerous and useless.

In the future, the development of tractographic imaging^{28,29} will allow, together with the proposed 3D models, to have a fully detailed definition of brainstem anatomy and of reciprocal connections between the PPTg and Basal Ganglia, Spinal Cord and Cortex.

The value of PPTg surgery relies in the definition of a new approach to the human brainstem; this achievement must now be considered independent from any therapeutic indication, clinical results, neurophysiologic findings and specific anatomic localization.



Tabla 1. Resumen de datos demográficos, clínicos y quirúrgicos de los 13 pacientes implantados. PD = Enfermedad de Parkinson; PSP = Parálisis Supranuclear Progresiva; PPTG = Núcleo Pedúnculo-pontino; STN = Núcleo Subtalámico; GPi = Globo Pálido interno; CM-Pf = Complejo Centromediano-Parafascicular; St. Dev. = Desviación Estándar; • = Blanco identificado e implantado; ○ = blanco identificado pero sin implantar.

Table 1. Summary of demographic, clinical and surgical data of the 13 implanted Patients. PD = Parkinson's Disease; PSP = Progressive Supranuclear Palsy; PPTG = Pedunculo-pontine Nucleus; STN = Subthalamic Nucleus; GPi = Globus Pallidus internus; CM-Pf = Centro-medial - Parafascicular complex; St. Dev. = Standard Deviation; • = targeted and implanted; ○ = targeted but not implanted.

PATIENTS	AGE	SEX	DIAGNOSIS	PPTg		STN		GPi		CM-Pf	
				MONOLATERAL	BILATERAL	MONOLATERAL	BILATERAL	MONOLATERAL	BILATERAL	MONOLATERAL	BILATERAL
0	60	F	PD		○		•				•
1	62	M	PD		•		•				
2	61	M	PD		•		•				
3	67	M	PD		•		•				
4	66	M	PD		•		•				
5	62	M	PD		•		•				
6	69	M	PD		•		•				
7	66	F	PD DYSTONIC	•				•			
8	56	M	PD DYSTONIC		•				•		
9	49	M	PSP	•							
10	48	M	PD DYSTONIC	•							
11	67	M	PD	•							
12	70	M	PSP	•							
Mean	61,77										
St. Dev.	7,07										

Tabla 2. Mediciones de los límites anatómicos en los 13 pacientes implantados. FFL = Línea del Piso Fastígeo; FFL heith = distancia entre la FFL y el límite superior del tronco del encéfalo; MWP = Máximo Ancho de la Protuberancia; VFL = Línea del Piso Ventricular; St. Dev. = Desviación Estándar.

Table 2. Measurements of anatomic landmarks in the 13 implanted Patients. FFL = Fastigial Floor Line; FFL height = distance between FFL and top of Midbrain; MWP = Maximus Width of Pons; VFL = Ventricular Floor Line; St. Dev. = Standard Deviation.

PATIENTS	Midbrain		MWP	VFL angle	VFL- OL angle
	HEIGHT (MM)	FFL HEIGHT (MM)	MM	DEGREES	DEGREES
0	10	18,9	26,6	35	165
1	14,1	22,3	26,6	35	145
2	14,3	23,4	26,4	39	142
3	12,4	20,1	10,1	33	160
4	10,4	15,2	27,9	26	147
5	15,5	23,4	17	24	152
6	14,5	19,2	15,9	4	159
7	16	20,9	22,9	9	143
8	9,3	14	24,5	23	157
9	14,1	30,8	35,5	22	144
10	10,6	24,9	24,8	18	153
11	14,6	18,1	28,6	16	145
12	10,2	26,5	23,4	19	152
Mean	12,77	21,36	23,86	23	151
St. Dev.	2,36	4,59	6,44	10	7

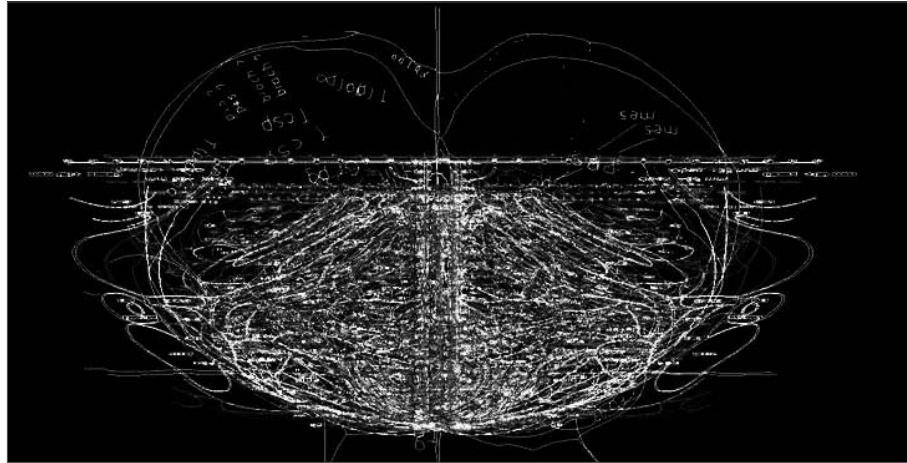


Figura 1. Superimposición de cortes de atlas bidimensional de Schaltenbrand & Wharen y Paxinos & Huang, ajustados a los bordes posteriores del tronco del encéfalo, utilizando como referencia anterior la línea media y el Lemniscus Medialis.

Figure 1. Superimposition of bidimensional atlas slides from Schaltenbrand & Wharen and Paxinos & Huang, fitted on the posterior borders of the brainstem, using the midline and Lemniscus Medialis as anterior reference.

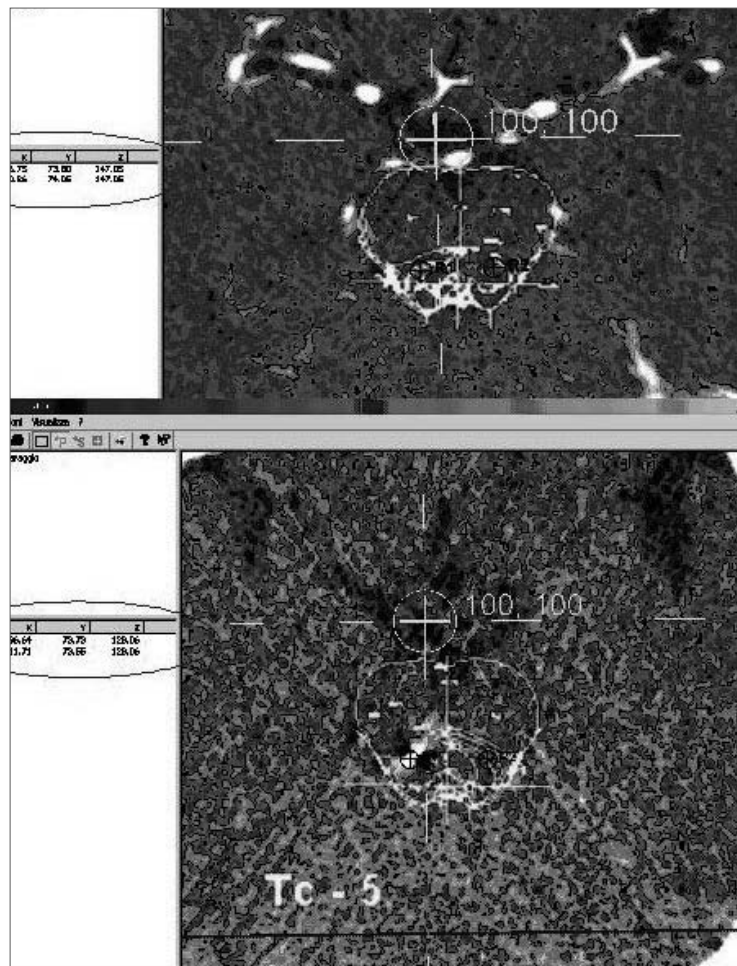


Figura 2. Cortes 2D de Tc - 5, del atlas de Schaltenbrand y Wharen superpuestos sobre cortes de exploración estereotáctica por TC: los límites de la protuberancia son fácilmente detectables.

Figure 2. 2D slides of Tc - 5, from Schaltenbrand and Wharen atlas overlapped on stereotactic CT scan slides: the boundaries of pons are easily detectable.

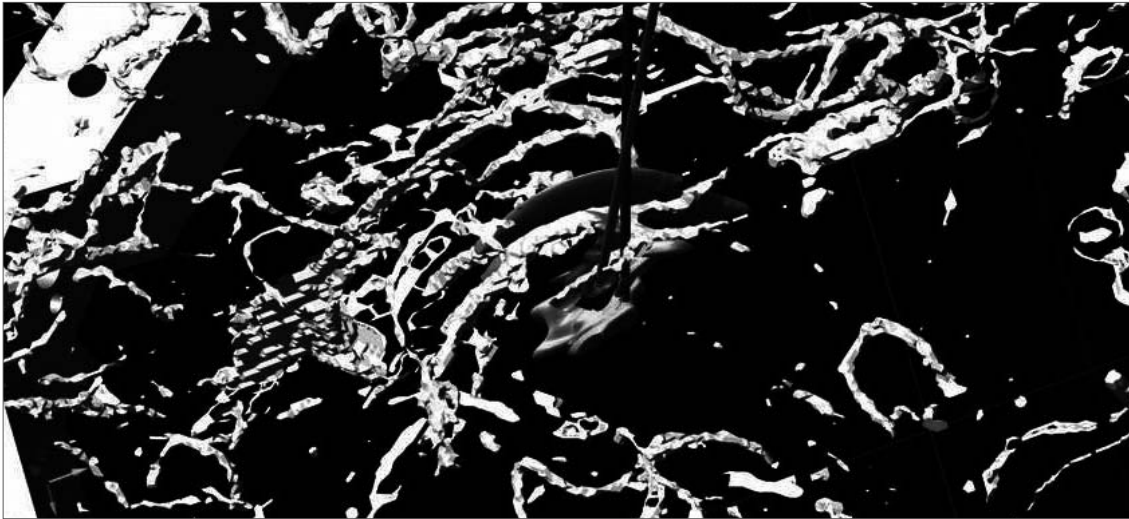


Figura 3. Planificación pre-quirúrgica: La angiografía estereotáctica 3D (en blanco) permite evaluar el riesgo de conflicto entre los electrodos y los vasos cerebrales. En marrón: representación 3D del 3er ventrículo; en azul: reconstrucción 3D del STN (núcleo subtalámico); en rojo oscuro: los electrodos.

Figure 3. Pre-surgical planning: 3D stereotactic angiography (in white) allows to evaluate the risk of conflict between the leads and the brain vessels. In brown: 3D representation of 3rd ventricle; in blue: 3D reconstruction of STN; in dark red: the leads.

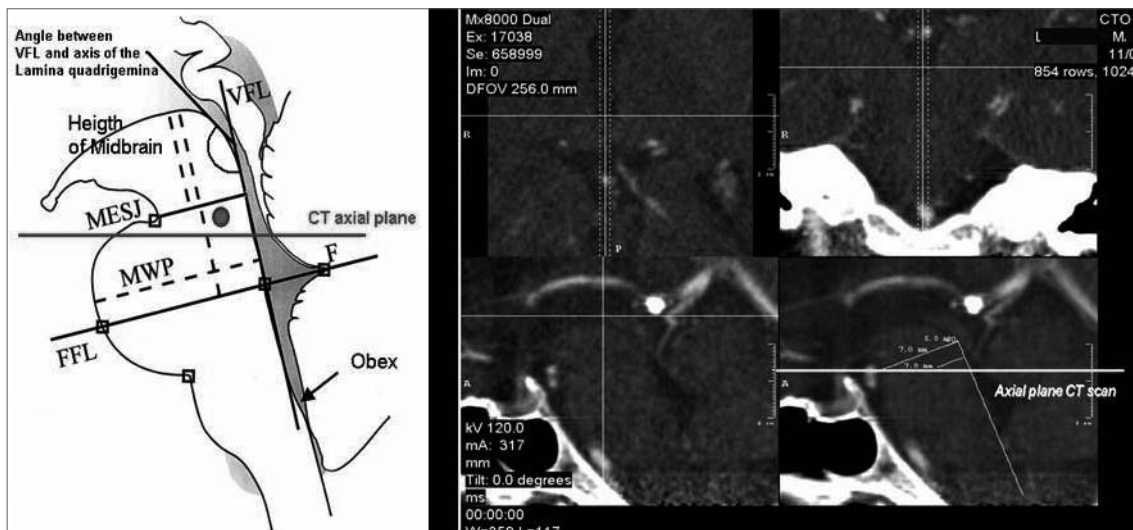


Figura 4. Panel izquierdo: Representación de los principales límites del tronco del encéfalo. VFL = Línea del Piso Ventricular; MESJ = Unión Ponto-Mesencefálica; MWP (línea horizontal punteada) = Máximo Ancho de la Protuberancia; FFL = Línea del Piso Fastigeo; F = Fastigium. La línea vertical punteada sobre la izquierda representa la altura del mesencéfalo, la línea vertical punteada sobre la derecha representa la altura del FFL. El punto rojo es el PPTg teórico. Panel derecho: MPR CT scan. En el panel inferior derecho, la línea blanca oblicua indica la VFL (Línea del Piso Ventricular), la línea blanca perpendicular a la VFL representa el borde Ponto-Mesencefálico, en el plano sagital medial. La línea amarilla representa el corte axial por exploración con TC elegido para la planificación, el cual está ubicado 5 mm por debajo del borde Ponto-Mesencefálico.

Figure 4. Left panel: representation of the main Brainstem landmarks. VFL = Ventricular Floor Line; MESJ = Ponto-Mesencephalic Junction; MWP (horizontal dotted line) = Maximum Width of the Pons; FFL = Fastigium Floor Line; F = Fastigium. The vertical dotted line on the left represent the height of Midbrain, the vertical dotted line on the right represents the height from FFL. The red spot is the theoretical PPTg. Right panel: MPR CT scan. In the lower right panel, the oblique white line indicates the VFL, the white line perpendicular to VFL represents the Pons-Midbrain border, in the midsagittal plane. The yellow line represents the CT scan axial slide chosen for the planning, which is placed 5 mm below the Pons-Midbrain border.

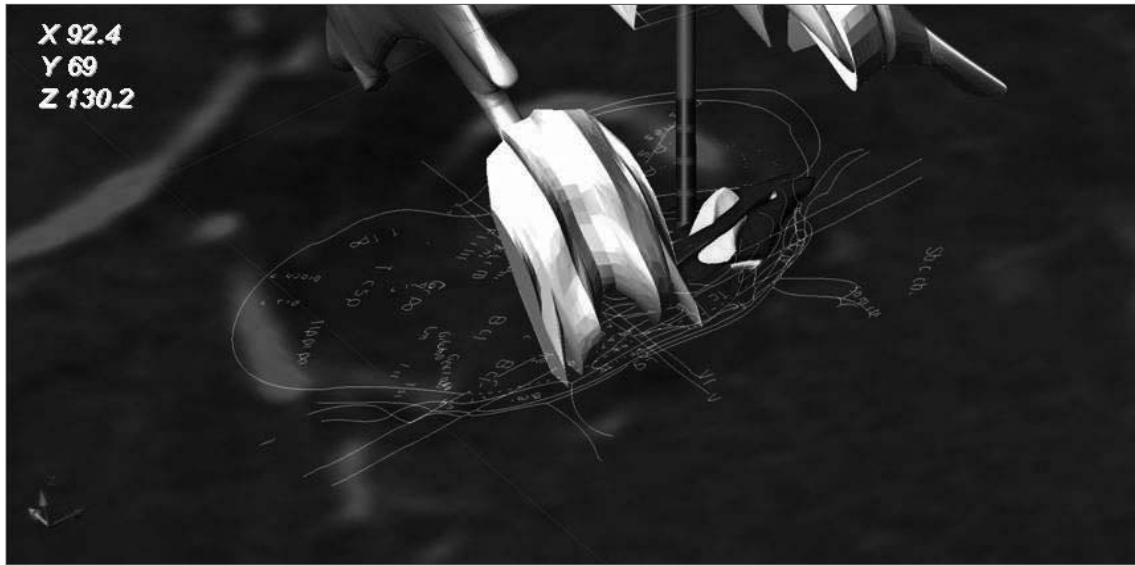


Figura 5. En el fondo (gris); corte de exploración por TC angiográfica.
Líneas amarillas delgadas: corte 2D del atlas Tc de Schaltenbrand y Wharren.
En azul: reconstrucción 3D de la pars disseminata del PPTg (en amarillo la pars compacta) del Paxinos y Huang.
En rojo oscuro: los electrodos.

Figure 5. In background (grey); angio-CT scan slide.
Thin yellow lines: 2D slide from the Tc Schaltenbrand and Wharren atlas.
In blue: 3D reconstruction of PPTg pars disseminata (in yellow pars compacta) from Paxinos and Huang.
In dark red: the leads.

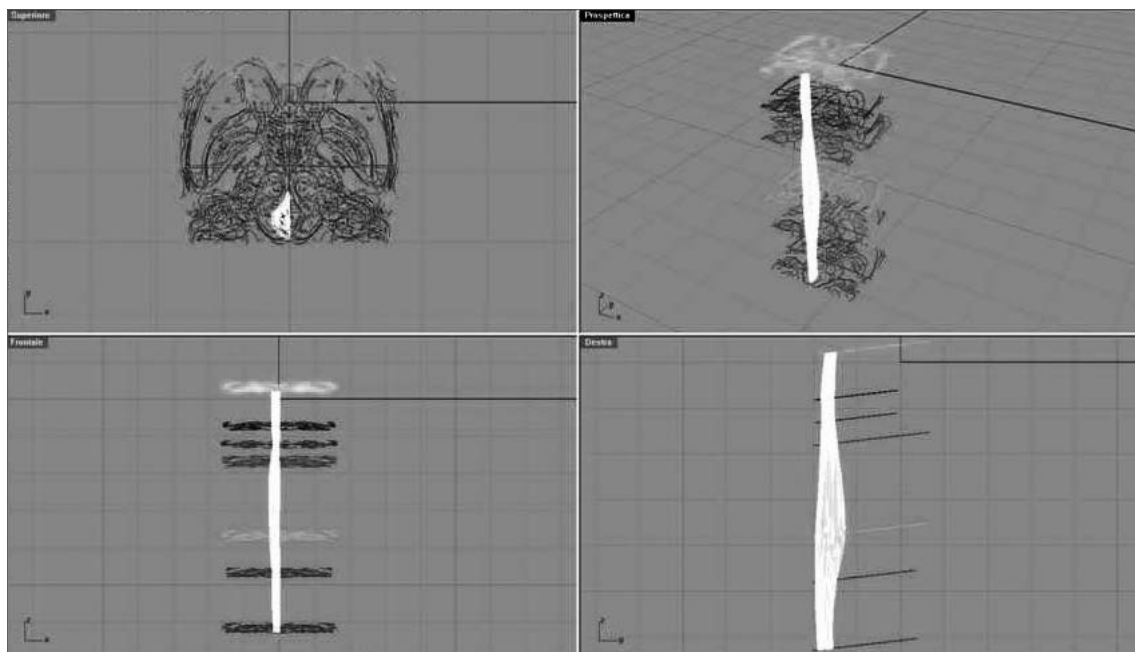


Figura 6. Una fase preliminar en la realización del modelo 3D de la PAG, por medio del software Rhinoceros®.
La PAG está representada en las vistas frontal, lateral, axial y axonométrica.
La reconstrucción es realizada en base a los cortes axiales del atlas de Schaltenbrand y Wharren.

Figure 6. A preliminary phase in the realization of a 3D model of PAG, by means of the Rhinoceros® software.
The PAG is represented in frontal, lateral, axial and axonometric views.
The reconstruction is performed on the basis of the axial slides of Schaltenbrand and Wharren atlas.

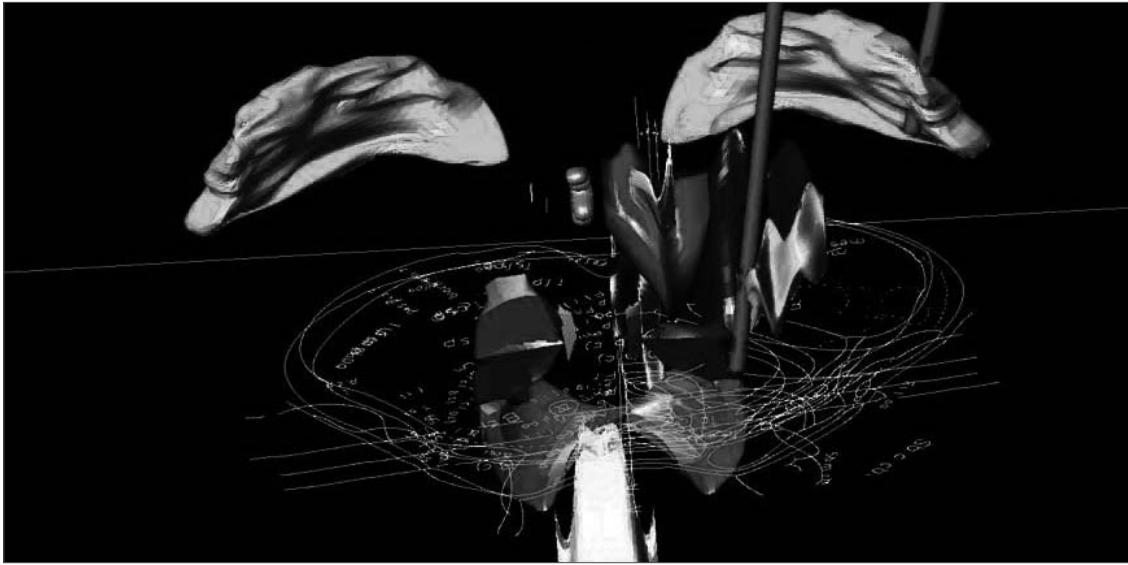


Figura 7. Modelos 3D de estructuras cerebrales importadas al sistema de planificación, obtenidas del atlas de Schaltenbrand y Wharen. Verde: GPi, amarillo suave: 4to ventrículo; cian: PPD; azul oscuro: SN; azul: PPTg, rojo (derecha): RN (núcleo rojo); rojo (izquierda): area parabigémina cuneiforme; rojo (fondo): griseum circumflexum brachium conjunctivum; marrón: comisura posterior; rojo oscuro: electrodos. Superpuestos (líneas amarillas): cortes 2D del Tc del atlas de Schaltenbrand y Wharen.

Figure 7. 3D models of brain structure imported into the planning system, obtained from the Schaltenbrand and Wharen atlas. Green: GPi; light yellow: 4th ventricle; cyan: PPD; dark blue: SN; blue: PPTg; red (right): RN; red (left): area parabigemina cuneiformis; red (bottom): griseum circumflexum brachium conjunctivum; brown: posterior commissure; dark red: electrodes. Superimposed (yellow lines): 2D slides of the Tc from Schaltenbrand and Wharen atlas.

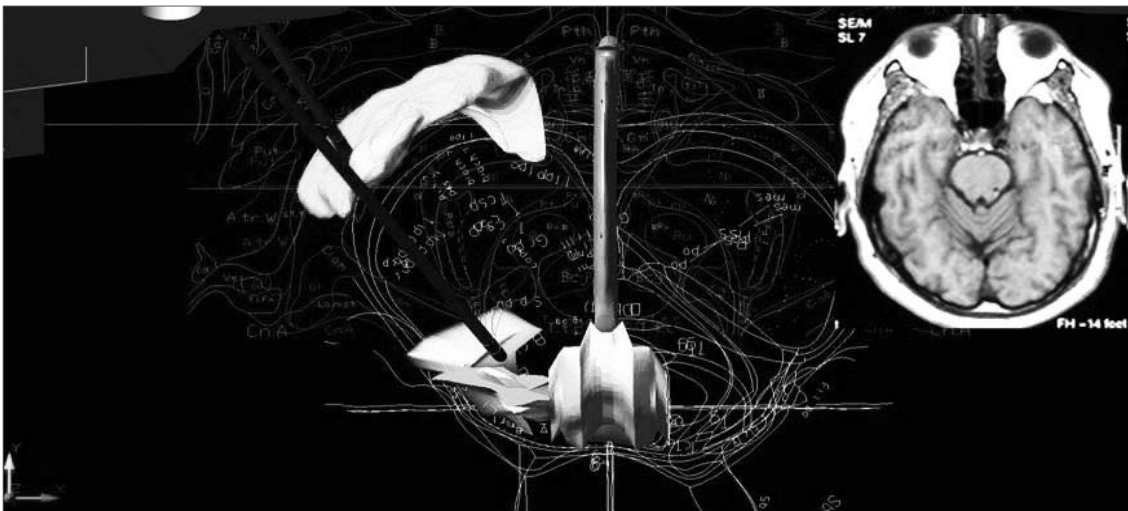


Figura 8. Planificación quirúrgica 3D obtenida de la superposición de los atlas de Paxinos y Huang, y Schaltenbrand y Wharen (axial - 9.5 y Tc 0 - Tc 5). Marrón = 3er ventrículo; amarillo (línea media) = pedúnculos superiores e inferiores; azul = PPTg (pars disseminata); amarillo (lado izquierdo) = PPTg (pars compacta); verde = GPi izquierdo; rojo = trayectorias de los electrodos. Panel superior derecho: Imagen de RM post-quirúrgica de control.

Figure 8. 3D surgical planning obtained from the overlapping of the Paxinos and Huang and Schaltenbrand and Wharen atlases (axial - 9.5 and Tc 0 - Tc 5). Brown = 3rd ventricle; yellow (midline) = superior and inferior collicoli; blue = PPTg (pars disseminata); yellow (left side) = PPTg (pars compacta); green = left GPi; red = leads trajectories. Upper right panel: post-operative MRI control.



Referencias

- Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2007. 4:895-903.
- Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord*. 1998. 13:119-125.
- Benabid AL, Chabardès S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr Opin Neurol*. 2005. 18:623-630.
- Talairach J, David M, Tournoux P, Corredor H, Kvasina T. Atlas d'anatomie stéréotaxique des noyaux gris centraux. Paris, Masson, 1957.
- Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System. An Approach to Cerebral Imaging. Stuttgart: Thieme, 1988
- Temel Y, Visser-Vandewalle V. Targets for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2006. 10:355-362.
- Mazzone P, Stanzione P, Lozano A, Sposato S, Scarnati E, Stefani A. Deep Brain Stimulation and movement disorders: where are we going?. Meglio M (ed) Proceedings of 14th Meeting of the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (WSSFN), Bologna, Italy 2005
- Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, Stefani A. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2005. 16:1877-1881.
- Mazzone P, Galati S, Gattoni G, Scarnati E, Stefani A. Multiple and unconventional targets in DBS for PD. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007. 85:26. (Abstract)
- Mazzone P, Insola A, Lozano A, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. Peripeduncular and pedunculopontine nuclei: a dispute on a clinically relevant target. *Neuroreport*. 2007. 18:1407-1408.
- Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007. 130:1596-1607.
- Florio T, Scarnati E, Confalone G, Minchella D, Galati S, Stanzione P, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus modulates the activity of pedunculopontine neurons through direct activation of excitatory fibres as well as through indirect activation of inhibitory pallidal fibres in the rat. *Eur J Neurosci*. 2007. 25:1174-1186.
- Jenkinson N, Nandi D, Oram R, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus electric stimulation alleviates akinesia independently of dopaminergic mechanisms. *Neuroreport*. 2006. 17:639-641.
- Matsumura M, Kojima J. The role of the pedunculopontine tegmental nucleus in experimental parkinsonism in primates. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001. 77:108-115.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000. 123:1767-1783.
- Scarnati E, Florio T. The pedunculopontine nucleus and related structures. Functional organization. *Adv Neurol*. 1997. 74:97-110.
- Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Sakamoto T. Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience*. 2004. 124:207-220.
- Winn P. How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *J Neurol Sci*. 2006. 248:234-250.
- Afshar E, Watkins ES, Yap JC. *Stereotactic Atlas of the Human Brainstem and Cerebellar Nuclei*. New York: Raven Press, 1978.
- Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the human brain stem*. Basel: S. Karger, 1982.
- Paxinos G, Huang XF. *Atlas of the Human Brainstem*. San Diego: Academic Press, 1995.
- Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. Stuttgart, New York: Thieme, 1977.
- Mazzone P. Il sistema stereotassico 3P Maranello. *Europa Medicophisica*. 2001. 3:318-319.
- Mazzone P, Insola A, Brown P, Di Lazzaro V, Tonali P, Altibrandi MG. Contemporary bilateral DBS on GPi and STN nuclei and preliminary results on contemporary bilateral DBS on GPi and CM-Pf complex in PD. Abstracts of the 16th Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (ESSFN), Vienna, Austria, June 23-26, 2004. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 883 (Abstract 3A12)
- Mazzone P. The DBS of Pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Neurotarget*. 2008. 3(1):38-39.
- Mazzone P, Brown P, DiLazzaro V, Stanzione P, Oliviero A, Peppe A, et al. Bilateral implantation in globus pallidus internus and in subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neuromodulation*. 2005. 8:1-6.
- Mazzone P, Stocchi F, Galati S, Insola A, Altibrandi MG, Modugno N, et al. Bilateral implantation of centromedian-parafascicular complex and GPi: A new combination of unconventional targets for deep brain stimulation in severe Parkinson disease. *Neuromodulation*. 2006. 9:221-228.
- Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage*. 2007. 37:694-705.
- Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringelbach ML, Jenkinson N, Voets NL, Johansen-Berg H, Stein JF, Aziz TZ. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg*. 2007. 107:814-820.

