MAPEAMENTO DA ÁREA MOTORA DURANTE A CIRURGIA DE TUMOR INTRACRANIANO

Fatores que podem modificar a intensidade da estimulação

Paulo Thadeu Brainer-Lima^{1,2}, Alessandra Mertens Brainer-Lima³, Carlos Texeira Brandt⁴, Geraldo Sá Carneiro^{1,2}, Hildo C. Azevedo¹

RESUMO - O mapeamento com estimulação direta do córtex cerebral foi utilizado quando o tumor estava próximo ou infiltrava o lobo central. *Objetivo*: Avaliar interferências na técnica de estimulação eletrica direta do córtex e substância branca, sob anestesia geral, durante cirurgia para tumor cerebral relacionado ao lobo central. Método: Foram estudados 42 pacientes operados de junho de 2000 a junho de 2003. Os fatores que modificaram a intensidade da estimulação necessaria para localizar a área motora durante a cirurgia foram estudados. *Resultados*: A intensidade necessária do estimulo foi maior entre os pacientes com déficit motor antes da cirurgia (p=0,425), edema na ressonância magnetica (p=0,468) e anestesia com proporfol contínuo (p=0,001). *Conclusão*: O mapeamento funcional do lobo central durante a cirurgia foi prejudicado pelo deficit motor acentuado, edema cerebral e anestesia com propofol contínuo.

PALAVRAS-CHAVE: mapeamento, estimulação cortical, lobo central, área motora, tumor cerebral.

Intraoperative mapping of motor areas during brain tumor surgery: electrical stimulation patterns

ABSTRACT - Brain mapping with direct electrical stimulation is usefull when the tumor is located near or has infiltrated the central lobe. *Objetive*: To analize the surgical findings with direct electrical stimulation of the cortex and white matter under general anesthesia during surgery for brain tumors related to the central lobe. *Method*: We studied 42 patients operated on from June 2000 to June 2003. We analyzed surgical findings and details of brain mapping. *Results*The mean value of the intensity of the stimulus was greater among those who presented motor deficit prior to surgery (p = 0.0425) and edema on MRI (p= 0.0468) or during anesthesia with continuous propofol (p=0.001). *Conclusion*:The functional mapping of the central lobe may be influenced by severe motor deficit, edema on MRI and propofol's anesthesia.

KEY WORDS: functional surgery, motor cortex, central lobe, stimulation, brain tumor, mapping.

A tomografia computadorizada (TC)¹ e a ressonância magnética (RM)² permitem a identificação anatomica do sulco central e o giro pré-central na superfície cortical. Os limites anatômicos antecipam o risco, porém respeita-los não é suficiente para garantir a integridade funcional da área motora³.

Apesar das informações geradas pela TC, RM, RM funcional e RM para identificação das vias subcorticais (tractografia), principalmente com os equipamentos da neuronavegação sem frame⁴, ainda não existe um padrão absoluto de segurança para guiar a cirurgia em tumores relacionados ao giro précentral, justificando, assim, a investigação das técnicas para mapeamento do cérebro relacionado aos tumores intracranianos.

Na presente investigação, foram analisadas os achados cirúrgicos do mapeamento com estimulação elétrica direta do córtex e substância branca, sob anestesia geral durante a cirurgia de tumor cerebral relacionado ao lobo central.

MÉTODO

A presença de tumor intracraniano relacionado ao lobo central foi o critério de inclusão para 42 pacientes, operados no período de junho de 2000 a junho de 2003, nos Serviços de Neurocirurgia do Hospital da Restauração e Hospital Memorial São José, em Recife.

Em todos foi identificada a relação anatômica ou funcional do tumor com o sulco central. A intimidade anatômica do tumor com o giro pré-central na RM com desvio ou infiltração foi o criterio de inclusão, mesmo

¹Hospital da Restauração, Disciplina de Neurocirurgia da Universidade de Pernambuco, Recife PE, Brasil (UFPE) ²Hospital Memorial São José, Recife PE, Brasil; ³Centro Diagnóstico Multimagem, Recife PE, Brasil; ⁴Disciplina de Cirurgia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFPE.

Recebido 16 Abril 2004, recebido na forma final 6 Agosto 2004. Aceito 29 Setembro 2004.

com exame neurológico da motricidade e sensibilidade normais. Foram incluidos ainda os pacientes em que a RM mostrou o tumor somente próximo ao giro précentral, apenas quando havia alteração no exame neurológico da motricidade.

Somente aqueles com o mínimo de 70 pontos na escala de Karnofsky⁵, ou seja, capazes de realizar cuidados próprios, mas não de trabalhar ou realizar atividades sem ajuda, foram considerados neste trabalho.

O protocolo com todas as informações pertinentes à pesquisa, aos procedimentos, aos riscos e benefícios foi submetida à análise e recebeu aprovação da Comissão Cientifica e Ética em Pesquisa.

Procedimentos – Em todos os pacientes, foi realizada TC na técnica de cortes axiais, sem e com contraste venoso e RM, com imagens obtidas nos planos coronal, sagital e axial, nas técnicas ponderadas em T1 e T2, sem e com contraste venoso. O edema identificado na RM foi classificado de três formas: leve, quando restrito ao sulco; moderado, se causando efeito de massa sobre o contorno dos ventrículos; e acentuado, quando provocando desvio na linha média⁶.

Técnica cirúrgica – Todos os pacientes apresentaram critérios para tratamento cirúrgico e foram operados com remoção das lesões - lesionectomia associada ou não à lobectomia. O plano inicial foi remover completamente os locais com captação do contraste, estendendo a ressecção até os limites marcados pelo Flair na RM quando possível. Quando a estimulação mostrou resposta motora, a ressecção foi interrompida.

A posição do paciente durante a cirurgia considerou a proteção e a visualização das extremidades, permitindo os movimentos esperados durante a estimulação. A face deve estar exposta ou, pelo menos, alcançável com facilidade. Um pequeno suporte curvo de apoio preso a mesa pôde sustentar o campo cirúrgico, formando uma tenda que, com pouco manuseio, tornou a face completamente avistável.

A incisão da pele foi feita seguindo a linha da sutura coronal, até a altura do zigoma no lado da lesão e linha temporal superior do outro lado. O cabelo era retirado apenas no local marcado para incisão, com margem de 2 cm em cada lado da linha.

A craniotomia foi planejada com auxilio da RM, utilizando-se a relação entre a anatomia e os limites aparentes do tumor.

Estimulação – No início, o eletrodo bipolar faz contato com o músculo, exposto normalmente durante a craniotomia, para verificar a situação do bloqueio muscular pela anestesia.

Foi utilizado estimulador bipolar (Ojemann cortical stimulator; Radionics, Inc., Burlington, MA, USA) com 5mm de distância entre as pontas que liberam de forma constante corrente bifásica com 100-msec em pulso de onda quadrada e 60 Hz de freqüência. A intensidade da

estimulação aumentou progressivamente, chegando até 18 mA, com 1,0 msec de duração em cada pulso. Na primeira parte da estimulação, foi feita a localização do giro pré-central, identificando o sulco central. O estimulador bipolar foi colocado em contato com a superfície cortical, sempre orientado de forma paralela ao maior eixo do giro avaliado. Algumas vezes, nas primeiras cirurgias ou quando feita a marcação estereotáxica, a craniotomia foi pequena, uma parte do giro pré-central ficou por baixo do osso, sendo necessário utilizar eletrodos móveis, em forma de pequena faixa (strips). O eletrodo era colocado no espaço subdural, com cuidadosa dessecação previa. Essa alternativa foi sempre utilizada para estimular a porção medial do lobo central, colocado entre a foice cerebral e o córtex, na identificação do giro para-central (área motora da perna).

Os movimentos na face, mão, braço e perna eram imediatamente informados ao cirurgião. Algumas vezes eram necessárias várias estimulações, pois aquela região era considerada eloqüente ou não, somente quando o córtex motor fosse localizado. A identificação funcional do sulco central foi o primeiro passo, procurando confirmar as referências anatômicas, quando não havia desvio importante pelo tumor. A modificação do desenho normal do lobo central foi identificada através da comparação entre hemisférios na RM.

Durante o estimulo, a amplitude era elevada até que a resposta motora fosse obtida, definindo a intensidade inicial da corrente necessária para aquele paciente. No plano subcortical eram feitas sucessivas estimulações, permitindo a localização das vias motoras. A intensidade necessária do estimulo era, geralmente, a mesma do córtex. A ressecção subcortical, dos gliomas era interrompida quando as estimulações provocavam movimento, repetindo-se a estimulação várias vezes em todas as bordas do tumor durante a cirurgia. A integridade do córtex motor e das vias subcorticais era verificada no final, procurando os mesmos movimentos conseguidos no início do procedimento. A monitorização da atividade elétrica, pós-descarga, no eletroencefalograma não foi utilizada.

Marcas de papel coloridas eram colocadas na superfície cortical de forma a corresponder a cada movimento conseguido com a estimulação. O registro, com fotografia digital, era feito antes e depois do mapeamento e da ressecção, utilizado para confirmar a posição das marcas, mesmo durante a cirurgia.

Anestesia – Durante a estimulação, o paciente estava sob anestesia geral com entubação endotraqueal sob regime especial do relaxante muscular. A anestesia foi mantida com infusão contínua de propofol (6 mg/Kg/h) e remifentanil (0,15 μ g/Kg/min). Nos outros pacientes o propofol foi interrompido, remifentanil ou o sevoflurano reduzidos 20 minutos antes do início da estimulação. Os pacientes foram monitorados durante toda a cirurgia e as drogas anestésicas reajustadas de acordo com as variações de CO_3 , pressão arterial, freqüência e ritmo cardíaco.

Análise estatística – O presente trabalho é um estudo clínico observacional descritivo, do tipo relato de uma série de pacientes. Técnicas de estatística inferencial com a utilização do teste estatístico qui-quadrado de associação ou o teste exato de Fisher, quando as condições para utilização do qui-quadrado não foram verificadas. No caso da existência de associação significativa entre o grupo e alguma variável clínica, com o objetivo de se medir a força da associação, foi estimado o risco relativo (razão de prevalência) com intervalo de confiança de 95,0%7.

RESULTADOS

A amostra dos pacientes pesquisados teve freqüências aproximadas de cada gênero (52,4% no masculino e 47,6% no feminino). A idade variou de 8 a 70 anos, com média e desvio-padrão, respectivamente de 38,4 anos e 18,7 anos. A queixa mais freqüente foi epilepsia (69%), seguida de cefaléia (19,1%) e síndrome de hipertensão intracraniana (16,7%). O exame neurológico foi normal em 35,7%. Na maioria (73,8%), os tumores estiveram relacionados com o lobo frontal e os demais (26,2%) com o lobo parietal, sendo que 57,1% estavam no hemisfério esquerdo.

Os astrocitomas foram os tipos histológico mais freqüentes com 41,1%, sendo 21,4% de baixo grau (Tabela 1).

Entre os grupos se destacaram quatro pacientes com déficit motor acentuado, grau 0, 1 e 2 segundo a escala de força muscular⁸, todos tumores secundários. O tumor estava relacionado ao lobo parietal em todos os pacientes que apresentaram déficit de sensibilidade.

A estereotaxia foi técnica auxiliar em 12 (28,6%) pacientes, sendo cinco (20,8%) com tumor primário e sete (38,5%) com tumor secundário.

A intensidade do estímulo no córtex, para se obter resposta motora, variou de 4 a 18mA, com média de 10,38 (DP=4,86 e coeficiente de variação= 44,45). A resposta aos estímulos do córtex foi identificada por movimentos na mão em 39 (98,2%) pacientes, no membro superior em 24 (57,1%), na face em 15(35,7%) e no membro inferior em cinco (10,8%). Na resposta motora, foram notados movimentos em contratura e relaxamento, nitidamente restritos à região estimulada. Na mão, limitavamse aos dedos, principalmente o polegar, o punho e o antebraço, dependendo da localização do eletrodo. Em cinco (11,75%) pacientes que apresentaram movimentos na mão o local do estímulo não foi o pli de passage moyen. A estimulação foi mais anterior, no giro frontal superior em um, no giro frontal médio em um e no opérculo frontal em um paciente. O local do estímulo foi mais posterior, no giro pós-central, em dois pacientes. Entre eles, três apresentavam o diagnóstico histológico de astrocitoma e presença de epilepsia refratária. Os outros foram metástases, com déficit motor acentuado.

Em dois (4,7%) pacientes com metástases, operados com déficit motor completo (M0), a estimulação durante a cirurgia mostrou resposta motora na mão. Os movimentos foram diferentes do padrão habitual, irregulares e grosseiros. Após a retirada do tumor, foi necessária uma intensidade menor do que a inicial, mas a resposta motora manteve sua característica diferenciada.

Apesar do estímulo máximo de 18 mA, feito na localização correta, não foi obtida resposta em tres (7,1%) pacientes com tumor primário. O déficit motor era moderado em dois e leve em um, o diagnóstico histológico foi doi astrocitomas grau III e um oligodendroglioma. Todos apresentavam epi-

Tabola 1	Dictribuição	dos pacientes	cogundo a	histologia
Tabela I.	DISTribuicao	dos pacientes	sedundo a	nistologia.

	Tumores						
Histologia	Primários (A)		Secundários (B)		Grupo Total		
	n	%	n	%	n	%	
Abscesso	-	-	1	5,6	1	2,4	
Astrocitoma II	9	37,5	-	-	9	21,4	
Astrocitoma III/IV	7	29,2	-	-	7	16,7	
Cavernoma	-	_	3	16,7	3	7,1	
Cisticercose	-	_	4	22,2	4	9,5	
Glioblastoma IV	2	8,3	-	-	2	4,8	
Malformação arterio-venosa	-	_	1	5,6	1	2,4	
Meningioma	-	_	3	16,7	3	7,1	
Metástase	-	_	5	27,8	5	11,9	
Oligodendroglioma	6	25,0	-	-	6	14,3	
Tuberculoma	-	_	1	5,6	1	2,4	
Total	24	100	18	100	42	100	

lepsia, sendo refratária em um. A cirurgia foi a ressecção parcial em dois e subtotal em um, sendo ela guiada por estereotaxia. Todos foram anestesiados com propofol contínuo e apresentavam movimentos espontâneos e alteração da pressão arterial que impediam a diminuição do anestésico no momento da estimulação. Foi feito esteróide endovenoso, aquecimento dos membros e correção da temperatura dos solutos, sem sucesso.

O valor médio da intensidade do estímulo necessário para provocar resposta motora foi maior entre os pacientes com idade acima de 45 anos e que apresentavam déficit motor no pré-operatório, porém somente foi significativamente maior na presença de edema acentuado, comparado com edema leve, moderado e sem edema, bem como no déficit acentuado, quando comparado a déficit leve, moderado ou ausência de déficit. A intensidade do estimulo foi maior também quando foi utilizado o propofol contínuo durante a anestesia, comparando com o uso intermitente (Tabela 2).

A estimulação subcortical, com resposta motora, provocou a interrupção precoce da cirurgia, antes de concluída a ressecção programada, em cinco pacientes com tumor primario. Crises convulsivas durante a estimulação aconteceram em 10 (23,5%) pacientes.

A utilização do propofol, durante a anestesia, foi similar entre os grupos, sendo continua com variação nas doses durante a estimulação em 19 (45,2%), ou intermitente quando interrompida durante a estimulação em 23 (54,8%) pacientes. A associação entre as duas variáveis não foi significante ($\chi^2 = 0,008 p = 0,9287$).

A ressecção cirúrgica foi considerada total em 29 (69,1%) pacientes. A ressecção foi subtotal em oito (33,3%) pacientes com tumor primário e em um (5,6%) com tumor secundário. A ressecção foi parcial em quatro (16,7%) pacientes com tumor primário, não ocorrendo entre os secundários. O teste exato de Fisher não mostrou associação significante (p=0,079).

As complicações cirúrgicas ocorreram em cinco (11,9%) pacientes do total, com infecção da ferida

Tabela 2. Estatísticas da intensidade média do estímulo necessário para resposta do córtex, segundo gênero, idade, edema, modificação da anatomia do lobo central, epilepsia refrataria e utilização do propofol durante a anestesia.

Variável	Média	Desvio – Padrão	Valor de p
Gênero			
Masculino	10,25	4,52	p (1) = 0,8567
Feminino	10,50	4,39	
Faixa etária (anos)			
Até 30	10,10	3,86	p(2) = 0.5819
31 a 45	9,29	4,82	
Mais de 45	11,27	4,99	
Edema			
Sim	10,38	4,50	p(1) = 0.9848
Não	10,33	3,51	
Acentuado	13,67	3,44	p (1) = 0,0468*
Não acentuado	9,83	4,34	
Modificação da anatomia do lo	obo		
central na RM			
Sim	10,52	4,41	P(1) = 0.7684
Não	10,08	4,54	
Epilepsia refratária			
Sim	10,18	4,87	p(1) = 0.8638
Não	10,45	4,30	
Déficit no pré operatório			
Sim	10,93	4,28	p(1) = 0.2871
Não	9,40	4,60	
Acentuado	11,65	2,97	p (1) = 0,0425*
Não acentuado	9,52	3,83	
Utilização do propofol			
Contínua	13,26	4,25	p (1) < 0,001*
Interrompida	8,00	2,86	

^(*) Diferença significante ao nível de 5,0%; (1) Através do teste t-Student; (2) Através da ANOVA (teste F).

cirúrgica e do osso em um (2,4%); meningite bacteriana em um (2,4%) e coleção da ferida cirúrgica por fistula liquórica em tres (7,2%) pacientes. Todos foram tratados sem nova cirurgia, com medidas específicas durante o internamento. Outro problema foi o estado de mal epiléptico em cinco (11,9%) pacientes, todos com tumor primário e epilepsia refrataria na história clínica, sempre nas primeiras 48 horas de pós-operatório.

DISCUSSÃO

A menor intensidade do estímulo necessário para obtenção da resposta motora está entre 2 e 4 mA, como sugere Berger e Ojemann⁸.

A intensidade de estimulação de um tecido depende da quantidade ou intensidade da corrente circulante. Quando se produz uma estimulação pelo método de corrente constante, procura-se o bter a mesma intensidade de estimulação independente da impedância do tecido. Quando se ajusta a corrente de estimulação para 1mA, ela será sempre a intensidade de estimulação para qualquer impedância encontrada. É a lei de ohm: V = R* I, ou seja, ao fixar a corrente (I), a variação na impedância (R) vai produzir uma mudança na voltagem (V), mantendo a corrente e, portanto, a estimulação, constante. Quando a estimulação é por voltagem constante, com a variação da amplitude em volts ou milivolts, a grandeza fixada será a voltagem e, portanto, uma variação na impedância produzirá uma alteração na corrente de estimulação, conseqüentemente na intensidade da estimulação9.

O estimulador produz onda quadrada que provoca aumento e queda rápida do estímulo, evitando a acomodação do potencial na célula nervosa, sem provocar lesão no tecido estimulado¹⁰. O limite maximo de 18 mA foi sempre obedecido¹¹.

Durante e após a estimulação, não foi percebido qualquer sinal de traumatismo cortical, como hiperemia, queimadura ou solução de continuidade na aracnóide. As técnicas de mapeamento cerebral parecem ser seguras e também precisas. Estudos em córtex de humanos e macacos mostraram que a corrente espalha-se por, no máximo, 2 a 3 mm do ponto estimulado, sem provocar qualquer alteração histológica permanente¹².

A área da mão foi identificada em 98,2% dos pacientes, entretanto em 11,75% a estimulação não foi no local embriologicamente determinado, o *pli de passage moyen*. O insulto ao lobo central pode provocar o recrutamento das áreas motora e sensitiva secundarias (área motora suplementar, área

motora secundaria, área pré-motora e o opérculo do lobo frontal) para funcionar como primárias¹³.

A existência de representações múltiplas para uma mesma função motora no córtex primário, foi ilustrada em estudo com RM funcional¹⁴. Existiriam, pelo menos, dois pontos principais para a representação da motricidade de cada parte da mão, diferente do que foi apregoado por Penfield¹⁵. Entretanto, provavelmente a multiplicidade foi notada por Penfield, quando descreveu a 'instabilidade dos pontos motores', explicada, hoje, como artefato, devido ao eletrodo unipolar utilizado na época, que estimulava uma área cortical de até 1 cm², muito diferente dos 2 mm com estimulação bipolar utilizada atualmente¹⁶.

A intensidade do estímulo necessária para provocar a resposta motora foi mais difícil nos pacientes com idade acima de 45 anos, e significativa na presença de déficit motor acentuado e quando havia edema importante na RM, provocando deslocamento da linha média. Algumas vezes, a resposta foi conseguida somente depois de algumas correções, na craniotomia, edema cerebral e da temperatura corpórea do paciente. Mesmo assim, 7,1% dos pacientes não mostraram resposta motora. A existência de déficit motor acentuado, antes da cirurgia, ou a musculatura estriada com temperatura abaixo de 36°C pode tornar a estimulação ineficaz¹⁷. Os esteróides permitiriam a diminuição do edema o suficiente para permitir a resposta ao estímulo durante a cirurgia¹⁸.

A hemiplegia ocorreu no exame pré-operatório em dois pacientes com resposta motora durante a cirurgia. Eles mostraram recuperação progressiva da motricidade, com déficit leve na avaliação final do ambulatório. A compressão da área motora primária pelo tumor poderia provocar a inibição do circuito motor pelo acometimento vascular temporário, sem destruição do córtex¹⁹.

Particularmente relevante é a estimulação subcortical da substância branca, permitindo a identificação das vias descendentes motoras durante a ressecção, mesmo em tecido infiltrado pelo tumor²⁰. O mapeamento interrompeu a ressecção em 12% dos pacientes, todos com tumor primário do giro frontal superior. O tumor primário tem seu crescimento, principalmente por infiltração, o que permite a manutenção funcional do cérebro mesmo com a aparência comprometida na RM³. A ressecção é barrada, permitindo a diferenciação entre a área com infiltração sem função e aquela onde a função ainda estiver mantida, evitando-se següelas motoras importantes²¹.

A estimulação também permite que a ressecção seja estendida, para além dos limites anatômicos do giro pré-central, quando o planejamento na RM mostra comprometimento do tumor. Para isso, a área motora encontrada fora do local embriologicamente determinado, caracterizando uma reorganização funcional, provocada pelo crescimento do tumor²².

O mapeamento direto necessita de complemento quando realizado em crianças, pois o córtex motor da criança pode ser relativamente não excitável. O potencial evocado somatosensorial será necessário para identificar o sulco central, baseado no fenômeno conhecido como reversão de fase²³. Alternativa é o implante de eletrodos no espaço subdural e mapeamento feito com o paciente acordado em sua cama. Durante a cirurgia de retirada da grade de eletrodos, são marcadas as áreas eloquentes com as informações já colhidas e o tumor é ressecado²³.

As complicações relacionadas diretamente à cirurgia, como meningite, infecção da ferida cirurgia e fistula, aconteceram em 11,9% dos pacientes, tratados com antibioticos e procedimentos de drenagem liquorica temporária. Os índices de complicações para cirurgia de tumor com auxilio das técnicas de imagem e fisiologia transoperatória estão entre 5 e 45%²⁴. As crises epilépticas no pós-operatorio imediato estão relacionadas com um aumento de fístula liquórica e hematoma no leito cirúrgico²⁵.

A trombose venosa profunda ocorre entre 2 e 50% dos procedimentos neurocirúrgicos, com risco maior nos pacientes com tumor maligno, pois neles existe freqüentemente um estado alterado da coagulação sanguínea²⁶. Nas craniotomias para mapeamento existe uma situação diferenciada, pela própria necessidade de mobilização dos membros de um lado do corpo durante a cirurgia. Entretanto, não parece haver aumento do risco para trombose venosa profunda quando comparado aos outros tipos de neurocirurgia²⁷.

Em conclusão, a intensidade do estímulo no córtex necessária para obter resposta motora foi significativamente maior entre os pacientes que apresentaram edema grave na ressonância magnética e déficit motor acentuado no exame clínico, independente do grupo. O valor médio da intensidade do estímulo necessário para provocar resposta motora foi significativamente maior entre os que utilizaram anestesia com propofol de forma contínua,

quando comparados com aqueles em que o propofol foi feito de forma intermitente.

REFERÊNCIAS

- Kido DK, Le May M, Levinson AW. Computed tomographic localization of the precentral gyrus. Radiology 1980;135:373-377.
- Ebeling U, Steinmetz H, Huang Y. Topography and identification of the inferior precentral sulcus in MR imaging. AJNR 1989;10:937-942.
- 3. Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL. Preserved function in brain invaded by tumor. Neurosurgery 1996;39:253-258.
- Jannin P, Morandi X, Fleig O, et al. Integration of sulcal and functional information for multimodal neuronavigation. J Neurosurg 2002;96:713-723.
- Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF. The use of nitrogen mustards in palliative treatment of carcinoma. Cancer 1948;1:634-656.
- Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. Neuroradiology 1992;34:463-469.
- Montgomery, DC. Design and analysis of experiments. New York: John Wiley & Sons, 1984:30-49.
- DeJong RN. Motor strength power. In the neurologic examination. Ed.3. Philadelphia Lippincott, 1992;335-338.
- Berger MS, Ojemann GA. Intraoperative brain mapping techniques in neuro-oncology. Stereotact Funct Neurosurg 1992;58:153-161.
- Sala F, Lanteri P. Brain surgery in motor areas: the invaluable assistance of intraoperative neurophysiological monitoring. J Neurosurg Sci, 2003;47:79-88.
- Dogali M. Sensorimotor cortical mapping and physiological response localization. Adv Neurol, 1993;63:141-148.
- Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. Neurosug Clin N Am 1990;1:65-80.
- Nii Y, Uematsu S, Lesser RP, Gordon B. Does the central sulcus divide motor and sensory functions? Cortical mapping of human motor areas. Neurology 1996;46:360-367.
- Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. Science 1995;268:1775-1777.
- 15. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 1937:37:389-443.
- Haglund MM, Ojemann GA, Blasdel GG. Optical imaging of bipolar cortical stimulation. J Neurosurg 1993;78:785-793.
- Suzuki A, Yasui N. Intraoperative localization of the central sulcus by cortical somatosensory evoked potentials in brain tumor: case report. J Neurosurg 1992;76:867-870.
- Rostomily RC, Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area. J Neurosurg 1991;75:62-68.
- Duffau H. Recovery from complete hemiplegia following resection of a retrocentral metastasis: the prognostic value of intraoperative cortical stimulation. Case report. J Neurosurg 2001;95:1050-1052.
- Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR. Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. Neurosurgery, 1996;38:678-684.
- 21. Peraud A, Meschede M, Eisner W, Ilmberger J, Reulen HJ. Surgical resection of grade II astrocytomas in the superior frontal gyrus. Neurosurgery, 2002;0:966-975.
- Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, Miga MI, Paulsen KD. Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. Neurosurgery 1998;43:749-758.
- Uematsu S, Lesser RP, Gordon B. Localization of sensorimotor cortex: the influence of Sherrington and Cushing on the modern concept. Neurosurgery 1992;30:904-912.
- Vives KP, Piepmeier JM. Complications and expected outcome of glioma surgery. J Neurooncol 1999;42:289-302.
- Telfeian AE, Philips MF, Crino PB, Judy KD. Postoperative epilepsy in patients undergoing craniotomy for glioblastoma multiforme. J Exp Clin Cancer Res, 2001;20:5-10.
- Francis JL, Biggerstaff J, Amirkhosravi A. Hemostasis and malignancy. Semin Thromb Hemost 1998;24:93-109.
- Auguste KI, Quinones-Hinojosa A, Gadkary C, Zada G, Lamborn KR, Berger MS. Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy and motor mapping for glioma without intraoperative mechanical prophylaxis to the contralateral leg. J Neurosurg 2003;99:680-688.