



EFFET DE LA STIMULATION DU NOYAU PEDONCULOPONTIN SUR LES TROUBLES DE LA MARCHE ET LE FREEZING DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

Murielle Ferraye

► To cite this version:

Murielle Ferraye. EFFET DE LA STIMULATION DU NOYAU PEDONCULOPONTIN SUR LES TROUBLES DE LA MARCHE ET LE FREEZING DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT: . tel-00489989

HAL Id: tel-00489989

<https://theses.hal.science/tel-00489989>

Submitted on 7 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER-GRENOBLE I

ECOLE DOCTORALE CHIMIE ET SCIENCES DU VIVANT

Spécialité Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Discipline Neurosciences – Neurobiologie

Présentée par

Murielle Ursulla FERRAYE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE I

**EFFET DE LA STIMULATION DU NOYAU PEDONCULOPONTIN SUR LES
TROUBLES DE LA MARCHE ET LE FREEZING DANS LA MALADIE DE
PARKINSON : ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE**

Thèse dirigée par les Pr Bettina DEBÛ et Pierre POLLAK

Soutenue le 10 mars 2010

Composition du jury

Monsieur le Pr Alim-Louis BENABID (Clnatec-CEA-LETI, Grenoble)	Examinateur
Monsieur le Pr Bastiaan BLOEM (Raadbout Université, Nijmegen)	Examinateur
Madame la Pr Bettina DEBÛ (Université J. Fourier, GIN, Grenoble)	Directrice
Monsieur le Pr Luc DEFEBVRE (Université Henri-Warembourg, Lille)	Rapporteur
Monsieur le Pr Dominic PERENNOU (Université J. Fourier, TIMC Grenoble)	Rapporteur
Monsieur le Pr Pierre POLLAK (Université J. Fourier, GIN, Grenoble)	Directeur

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER-GRENOBLE I

ECOLE DOCTORALE CHIMIE ET SCIENCES DU VIVANT

Spécialité Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Discipline Neurosciences – Neurobiologie

Présentée par

Murielle Ursulla FERRAYE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE I

**EFFET DE LA STIMULATION DU NOYAU PEDONCULOPONTIN SUR LES
TROUBLES DE LA MARCHE ET LE FREEZING DANS LA MALADIE DE
PARKINSON : ETUDE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE**

Thèse dirigée par les Pr Bettina DEBÛ et Pierre POLLAK

Soutenue le 10 mars 2010

Composition du jury

Monsieur le Pr Alim-Louis BENABID (Clnatec-CEA-LETI, Grenoble)	Examinateur
Monsieur le Pr Bastiaan BLOEM (Raadbout Université, Nijmegen)	Examinateur
Madame la Pr Bettina DEBÛ (Université J. Fourier, GIN, Grenoble)	Directrice
Monsieur le Pr Luc DEFEBVRE (Université Henri-Warembourg, Lille)	Rapporteur
Monsieur le Pr Dominic PERENNOU (Université J. Fourier, TIMC Grenoble)	Rapporteur
Monsieur le Pr Pierre POLLAK (Université J. Fourier, GIN, Grenoble)	Directeur

Résumé

Les troubles de la marche constituent chez la personne âgée un problème de santé publique. Dans l'hypothèse d'un continuum vieillissement normal/maladie de Parkinson, cette dernière pourrait se révéler un bon modèle d'étude des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux troubles de la marche. Leur réponse à la lévodopa et à la stimulation du noyau subthalamique, souvent hétérogène, reflète l'existence d'un système de contrôle multi-niveaux. En particulier, le système cholinergique dévoile de plus en plus son importance dans la survenue des troubles de la marche lévodopa-résistants. En témoigne, l'existence d'un lien entre syndrome dysexécutif et freezing de la marche lévodopa-résistant. De plus, la préservation des fonctions exécutives chez certains patients en appelle à l'existence d'autres mécanismes pouvant impliquer notamment la région du noyau pédonculopontin. Nous rapportons un effet net de sa stimulation sur le freezing et les chutes reliées au freezing chez certains patients. Les résultats apparaissent toutefois décevants au vu de l'enthousiasme des premières études et nécessitent de déterminer si l'optimisation de la sélection des patients, le ciblage et le réglage des paramètres de stimulation pourraient améliorer les résultats au point de transformer ces études de recherche clinique en un traitement présentant un rapport bénéfice-risque favorable.

Mots clés: Maladie de Parkinson, troubles de la marche, noyau pédonculopontin, stimulation cérébrale profonde

Abstract

Gait disorders in the healthy elderly are a major public health concern. We believed understanding Parkinson Disease (PD) typical gait disorders would bring some insights into the mechanisms of gait disorders in the elderly. In PD, their response to levodopa and to subthalamic nucleus stimulation is often heterogeneous, suggesting they are controlled at different levels of the CNS. In particular, there is convergent evidence of early alterations in cholinergic neurotransmission responsible for levodopa-resistant gait disorders in PD. An example comes from the observed link between executive dysfunction and the presence of levodopa-resistant freezing. Moreover, the relative preservation of executive functions in some patients suggests that other mechanisms may be involved in the development of levodopa-resistant freezing. The pedunculopontine nucleus area (PPNa) is a likely candidate. We report a beneficial effect of PPNa stimulation on freezing and falls related to freezing in some patients. However, our results are disappointing compared to the high levels of expectation raised by previous open label studies. Further controlled studies are needed to determine whether optimization of patient selection, targeting and setting of stimulation parameters might improve the outcome to a point that could transform this experimental approach to a treatment with a reasonable risk–benefit ratio.

Keywords: Parkinson's disease, gait disorders, pedunculopontine nucleus, deep brain stimulation

Adresse du Laboratoire: Grenoble Institut des Neurosciences, Centre de Recherche Inserm U836-UJF-CEA-CHU, Bâtiment Edmond J. Safra. Chemin Fortuné Ferrini. Université Joseph Fourier-Site Santé La Tronche, 38042 Grenoble Cedex 9.

Remerciements

Ce mémoire de thèse présente les résultats de trois ans et demi de recherche (septembre 2006–mars 2010) au sein de l’Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN).

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Claude Feuerstein, directeur du GIN et Monsieur le Docteur Marc Savasta, directeur de l’équipe *Dynamique des réseaux neuronaux du mouvement* (Equipe 10) et de l’école doctorale *Chimie et Sciences du Vivant*, pour m’avoir accueillie et permis de réaliser ce travail.

Je remercie les Professeurs Luc Defebvre et Dominic Pérennou pour avoir accepté d’être les rapporteurs de ce travail, ainsi que les Professeurs Alim-Louis Benabid et Bastiaan Bloem pour avoir accepté d’en être les examinateurs.

Je tiens à adresser ma plus profonde gratitude à mes directeurs de thèses Bettina Debû et Pierre Pollak pour m’avoir fait confiance et avoir si consciencieusement encadré ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre implication, vos critiques toujours très constructives, votre gentillesse, votre sincérité, votre obsessionalisme. Merci pour vos lectures, vos relectures, vos re-selectures, vos re-re-selectures... Merci d’avoir contribué au développement de mon sens critique, de ma rigueur scientifique et de ma passion pour la recherche. Merci d’avoir fait en sorte que ce travail se passe dans les meilleures conditions.

Je remercie tout particulièrement le Docteur Valérie Fraix pour son dévouement, ses conseils, son soutien, sa bienveillance, sa douceur, sa générosité.

Je remercie chacun des membres de l’équipe, côté clinique et fondamental pour tous les échanges scientifiques et/ou personnels qu’on a pu avoir au cours de ces trois années.

J’adresse mes remerciements aussi à tous les membres de l’équipe neurochirurgicale.

Sans oublier les doctorants de l’équipe et du GIN. Merci pour votre soutien, pour nos échanges scientifiques mais aussi pour nos délires, nos sorties et nos mémorables craquages collectifs. Merci pour tous ces bons moments qu’on a passés ensemble.

Je tiens à remercier vivement ma famille, Papa, Maman, Ralph, Christelle, Loulou, Titi, Tata Dédé pour leur soutien inégalable, leurs encouragements et leur présence.

Enfin, merci aux patients qui ont participé à l’étude et contribué à l’avancement de la recherche. Pour votre patience, votre simplicité, les bons moments passés en votre compagnie et les bons chocolats et friandises que vous nous avez si gentiment offerts.

TABLE DES MATIERES

Table des matières

AVANT-PROPOS	- 8 -
Avant propos	- 9 -
Liste des principales abréviations	- 10 -
INTRODUCTION GENERALE	- 11 -
Introduction générale.....	- 12 -
REVUE DE LA LITTERATURE.....	- 14 -
AVANT-PROPOS	- 8 -
Avant propos	- 9 -
Liste des principales abréviations	- 10 -
INTRODUCTION GENERALE	- 11 -
Introduction générale.....	- 12 -
REVUE DE LA LITTERATURE.....	- 14 -
I. Neurophysiologie de la marche	- 15 -
II. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson	- 27 -
III. Physiopathologie des troubles de la marche des stades avancés de la MP	- 46 -
ARTICLES	- 56 -
Justification de l'étude	- 57 -
ARTICLES	- 56 -
Justification de l'étude	- 57 -
- I - Vers une meilleure compréhension de la physiopathologie des troubles de la marche des stades avancés de la MP	Erreurs ! Signet non défini.
1. Effet de la stimulation cérébrale profonde sur le freezing de la marche dans la MP	Erreurs ! Signet non défini.
2. Effet de la stimulation du NST et de la dopa sur le freezing dans la MP	Erreurs ! Signet non défini.
3. Le lobe frontal n'explique pas à lui seul le freezing dopa-résistant dans la MP	Erreur ! Signet non défini.
- II - Stimulation de la région du PPN dans la MP.....	Erreurs ! Signet non défini.
1. Effet de la stimulation de la région du PPN sur les troubles de la marche dans la MP	Erreurs ! Signet non défini.
2. Effet de la fréquence de stimulation de la région du PPN	Erreurs ! Signet non défini.
3. La stimulation de la région du PPN provoque des oscillopsies	Erreurs ! Signet non défini.
4. La stimulation de la région du PPN provoque de la somnolence.....	Erreurs ! Signet non défini.
DONNEES COMPLEMENTAIRES.....	Erreurs ! Signet non défini.
I. La réponse à la lévodopa : un facteur clé ?	Erreurs ! Signet non défini.
II. Stimulation de la région du PPN à 24 mois de suivi : Quoi de neuf ?	Erreurs ! Signet non défini.
DISCUSSION	Erreurs ! Signet non défini.

I. Physiopathologie des troubles de la marche dans la MP	Erreur ! Signet non défini.
1. Introduction	Erreur ! Signet non défini.
2. Circuit dopaminergique et troubles de la marche dans la MP.	Erreur ! Signet non défini.
3. Système cholinergique et troubles de la marche dans la MP ..	Erreur ! Signet non défini.
4. Conclusion.....	Erreur ! Signet non défini.
II. Stimulation de la région du PPN dans la MP	Erreur ! Signet non défini.
1. Introduction	Erreur ! Signet non défini.
2. Contre-arguments anatomo-fonctionnels	Erreur ! Signet non défini.
3. Contre-arguments cliniques et physiopathologiques.....	Erreur ! Signet non défini.
4. Contre-arguments neurochirurgicaux.....	Erreur ! Signet non défini.
5. Contre-arguments issus des premières études de stimulation du PPN dans la MP	Erreur ! Signet non défini.
6. Conclusion.....	Erreur ! Signet non défini.
CONCLUSION GENERALE	Erreur ! Signet non défini.
Conclusion générale	Erreur ! Signet non défini.
PERSPECTIVES.....	Erreur ! Signet non défini.
Perspectives	Erreur ! Signet non défini.
REFERENCES	Erreur ! Signet non défini.
Références	Erreur ! Signet non défini.
CURRICULUM VITAE	Erreur ! Signet non défini.

AVANT-PROPOS

Avant propos

Ce manuscrit déposé à l'Ecole Doctorale Chimie et Sciences du Vivant de l'Université de Grenoble (Université Joseph Fourier) a été rédigé sous la forme d'une thèse sur articles. Une introduction en français précède l'insertion de sept articles répartis en deux chapitres. Cinq de ces articles sont déjà parus dans des revues internationales (articles 1, 2, 4, 6 et 7) et deux sont en cours de préparation (articles 3 et 5). L'apport de l'ensemble de ces travaux est discuté en dernière partie de ce manuscrit.

L'intégralité de ce travail ainsi que son encadrement scientifique ont été réalisés initialement au sein de l'équipe investigations cliniques de l'unité INSERM U318-Neurosciences précliniques dirigée par le Professeur Benabid et poursuivi au sein de l'équipe 10 "Dynamique des Réseaux Neuronaux du Mouvement", Grenoble Institut des Neurosciences, Centre de Recherche Inserm U836-UJF-CEA-CHU, dirigée par le Docteur Marc Savasta. Cette étude nous a conduits à développer des collaborations avec différents protagonistes d'équipes de recherche universitaires :

Prof. J. Yelnik (université de Paris VI), pour la localisation des contacts des électrodes, en relation avec les structures avoisinantes du tronc cérébral.

Prof. C. Tilikete (Université de Lyon), neuro-ophtalmogiste avec qui nous avons étudié les oscillopsies provoquées par la stimulation à basse fréquence de la région du PPN.

Dr. I. Arnulf (Centre Hospitalier Universitaire de Paris), spécialiste du sommeil et des troubles associés, avec qui nous avons exploré les effets de la stimulation de la région du PPN sur la vigilance et le sommeil.

La fondation américaine Michael J. Fox a assuré mon financement au long de ces trois années ainsi, au même titre que la Fondation de France, que le financement du projet de recherche qui fait l'objet de cette thèse. La société Medtronic (Inc.) a fourni le matériel implantable. Le Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHU) s'est porté promoteur de ce projet d'appellation FREESTIPP.

En accord avec la Déclaration d'Helsinki, le Comité de Protection des Personnes (CPP) du CHU de Grenoble a émis un avis favorable à la réalisation de ce travail de recherche. L'ensemble des sujets ayant participé à ces études a été informé et a signé un consentement éclairé de participation.

Liste des principales abréviations

- AMS : Aire motrice supplémentaire
CM : Cortex moteur
EMG : Electromyographique
GB : Ganglions de la base
GPi : Globus pallidus interne
IRM : imagerie par résonance magnétique
IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
NST : Noyau subthalamique
MP : Maladie de Parkinson
MPTP : 1 méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
PPN : Noyau pédonculopontin
RLM : Région locomotrice mésencéphalique
SNC : Système nerveux central
SNc : *Substantia nigra pars compacta*
SNr : *Substantia nigra pars reticulata*
TEP : Tomographie par émission de positons
UPDRS : Unified Parkinson Disease Rating Scale
Vim : Noyau ventral intermédiaire du thalamus

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative dont la prévalence atteint 1,7 % de la population européenne après 65 ans (De Rijk et al., 2000). La première description formelle des symptômes qui la composent revient au neurologue londonien James Parkinson dont la monographie « An Essay on the Shaking Palsy » écrite en 1817 fait encore aujourd’hui figure de référence (Parkinson, 1817). Elle fut complétée quelques décennies plus tard par le neurologue français Jean-Martin Charcot, puis par l’école bordelaise dirigée par René Cruchet (1921). Déjà, ils décrivaient avec précision le tremblement, la rigidité, puis l’akinésie. La triade parkinsonienne était née. Presque un siècle plus tard, elle reste utile au diagnostic mais ce sont les troubles de la marche et l’instabilité posturale, déjà mentionnés par James Parkinson qui au-delà de la triade, font le plus parler d’eux.

La marche est une activité motrice complexe. Toutefois, l’existence de réseaux pré-câblés pour sa réalisation grossière couplée à l’apprentissage dont elle fait l’objet, l’automatisent en partie. Justement, les ganglions de la base (GB) assurent « *l’exécution automatique de plans moteurs appris* » (Marsden, 1994). Dans la MP, il est généralement admis que la dégénérescence prédominante des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte entraîne le dysfonctionnement de l’ensemble du circuit des GB. Il n’est dès lors pas étonnant que des troubles de la marche soient présents tout au long de l’évolution de la MP. La découverte de la lévodopa (Cotzias et al., 1967) puis la stimulation cérébrale du noyau subthalamique (Pollak et al., 1993) ont été accueillies comme les traitements miracles de la MP. Toutefois, leur champ d’action, restreint à la voie dopaminergique, ne permet pas de faire face, la maladie évoluant, à l’extension du processus pathologique vers des structures non-dopaminergiques. La marche en est la première affectée. S’ensuit, un effondrement de la qualité de vie du patient et une augmentation de son risque de mortalité (Bloem et al., 2004).

La physiopathologie des troubles de la marche au stade avancé de la MP reste un mystère. Entre une atteinte corticale frontale ou sous-corticale, mésencéphalique, les hypothèses fusent et les arguments se bousculent. Une atteinte du noyau pédonculopontin (PPN), dont l'implication dans le contrôle locomoteur n'est plus à discuter chez l'animal a été notamment mise en cause. Non seulement est-il l'une des cibles des structures de sortie des GB mais d'autres arguments comme celui de sa dégénérescence dans la MP ou de son activation en imagerie cérébrale lors de l'imagerie mentale de la marche en ont fait une cible d'intérêt.

Ce manuscrit se présente sous la forme d'une thèse sur articles, répartis en deux chapitres. La première question soulevée est celle de la physiopathologie des troubles de la marche dans la MP. Une revue bibliographique des effets de la stimulation cérébrale profonde (article 1), l'étude comparative de leur réponse aux traitements dopaminergique et par stimulation du NST (article 2), ainsi que l'étude de leur relation avec le fonctionnement exécutif (article 3) nous ont permis d'y apporter des éléments de réponse. La deuxième question est celle des effets de la stimulation du PPN. Outre les effets secondaires de la stimulation de cette région hautement fonctionnelle (articles 6 et 7), nous rapportons les résultats sur la marche issus des premières études randomisées et en double aveugle (articles 4 et 5). L'insertion de ces articles sera précédée d'une introduction en trois parties reprenant les bases neurophysiologiques du contrôle locomoteur, la description des troubles de la marche dans la MP et les différentes hypothèses physiopathologiques sous-jacentes. L'apport et les limites de l'ensemble de ces travaux seront discutés en dernière partie de ce manuscrit.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Neurophysiologie de la marche

1. Définition de la marche

La marche bipède est à l'Homme ce que le vol est à l'oiseau, la nage au poisson, ou encore le saut au kangourou, autrement dit, son moyen de locomotion privilégié. Elle peut être définie comme l'alternance de flexions / extensions des jambes permettant à la fois un soutien et une propulsion. L'aisance avec laquelle elle se déroule chez l'individu valide, aboutissant de l'apprentissage ontogénétique dont elle fait l'objet (Viel et al., 2000), sous-estime la complexité des mécanismes sous-jacents.

2. Coordination posture / équilibre / locomotion

L'activité locomotrice proprement dite entretient d'étroites relations avec les fonctions de posture et d'équilibre (Figure 1).

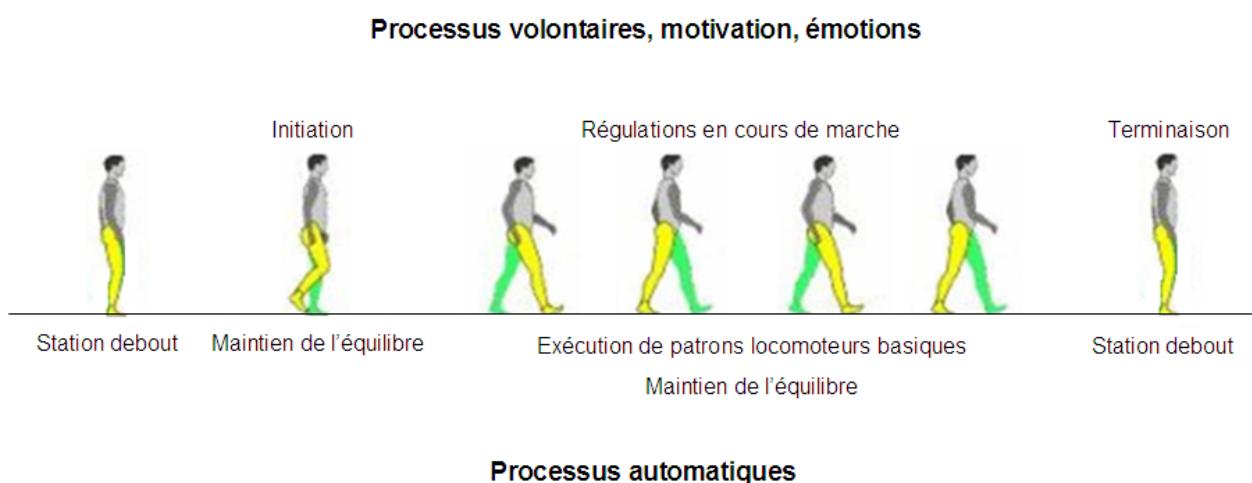


Figure 1. Différentes étapes du déroulement de la marche et nature des processus mis en jeu au cours de chacune d'entre elles.

L'initiation de la marche rompt le maintien d'une posture et défie l'équilibre du sujet, permettant ainsi la propulsion du corps selon son grand axe. La locomotion est organisée en cycles, un cycle se définissant comme la durée écoulée entre deux évènements successifs du même membre inférieur (Figure 2). Deux phases le composent: une phase d'oscillation (40% du cycle de marche), déséquilibrante, correspondant à la flexion du genou pour permettre la progression vers l'avant, et une phase d'appui (60% du cycle de marche), rééquilibrante, marquée par la pose du pied oscillant au sol et la mise en jeu des muscles extenseurs. La phase d'appui comprend une phase d'appui monopodal (40% du cycle de marche) au cours de laquelle le membre inférieur controlatéral oscille, et deux phases d'appui bipodal (2 x 10 % du cycle de marche). Ainsi, au cours de la marche alternent pertes et retours de l'équilibre selon la configuration d'appui mono ou bipodale (Winter, 1980). La terminaison de la marche coïncide avec le retour d'une posture stable.

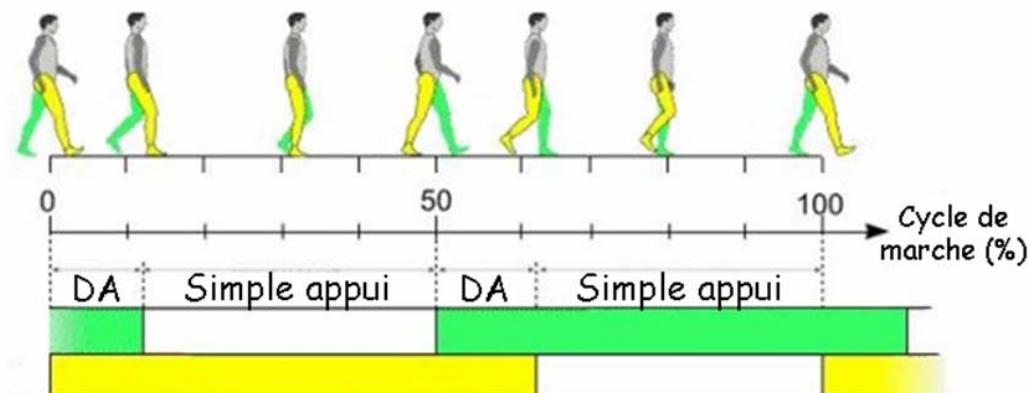


Figure 2. Le cycle de marche. DA = double appui.

3. Bases neurophysiologiques du contrôle locomoteur

3.1 Introduction

Le bon déroulement de la marche présuppose à la fois l'intégrité des structures musculo-squelettiques impliquées dans sa réalisation et des structures neurologiques, périphériques ou

centrales qui en assurent le contrôle. Par ailleurs, son contrôle neuronal associe en plus de processus automatiques, des processus volontaires eux-mêmes directement modulés par les émotions et les contraintes environnementales (Figure 1 et 3). De son initiation à sa terminaison en passant par sa régulation, le contrôle neuronal de la marche repose en conséquence sur différents circuits. On parle de « système de contrôle multi-niveaux » au sein duquel du plus bas au plus haut, la moelle épinière, le tronc cérébral, le cervelet, les ganglions de la base et le cortex cérébral jouent un rôle essentiel (Figure 3). Une atteinte de l'un ou de la combinaison de plusieurs de ces niveaux de régulation est à l'origine de troubles spécifiques de la marche (Nutt et al, 1993). En particulier, l'ensemble des travaux sur le contrôle locomoteur conduit à penser que le circuit des GB auquel la région du PPN (y compris le noyau cunéiforme) est connectée pourrait être un relais important entre processus automatiques et processus volontaires et émotionnels impliqués dans la locomotion. Nous commençons ci-après à détailler la prépondérance de sa position anatomique et de sa connectivité.

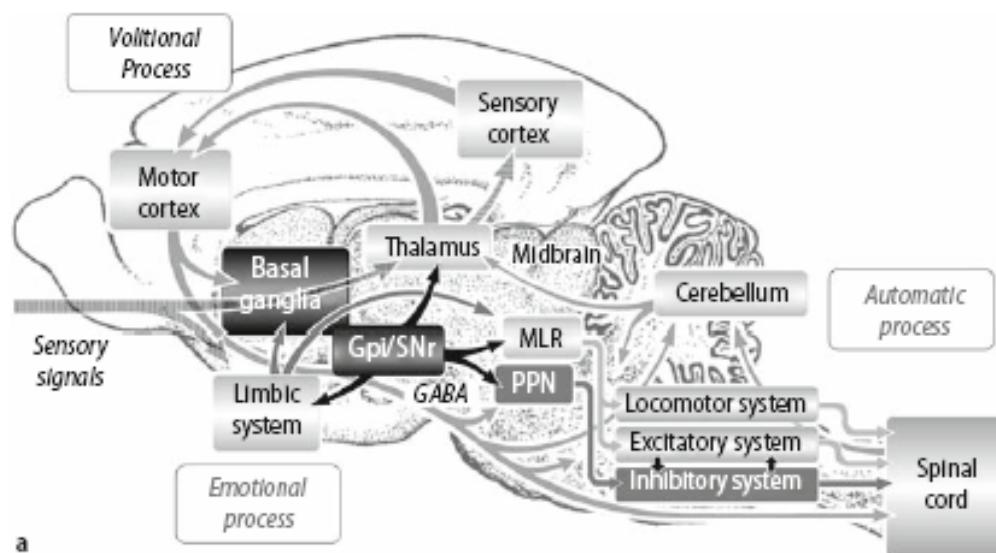


Figure 3. Tiré de Takakusaki et al. (2008). Différents niveaux du contrôle locomoteur chez le chat.

3.2 La région du PPN

a. Anatomie

Le PPN est une structure mésopontique constituée d'une population hétérogène de neurones, aussi bien d'un point de vue neurochimique que morphologique (Pahapill & Lozano, 2000). Les frontières du PPN telles qu'elles apparaissent dans les atlas sont mal définies chez l'Homme. En effet, le PPN n'est pas un noyau en tant que tel mais plutôt une structure réticulaire appartenant à la formation réticulée mésencéphalique. C'est pourquoi il nous a semblé plus prudent de parler de *région* du PPN. La Figure 4 illustre sa situation anatomique. Son extrémité rostrale prend naissance juste en dessous du noyau rouge, dorsalement à la substance noire. Il s'étend caudalement, jusqu'au niveau du locus coeruleus. La région du PPN est bordée médialement par les fibres du brachium conjonctivum. Sa partie ventrale est délimitée latéralement par les fibres du lemnisque médian.

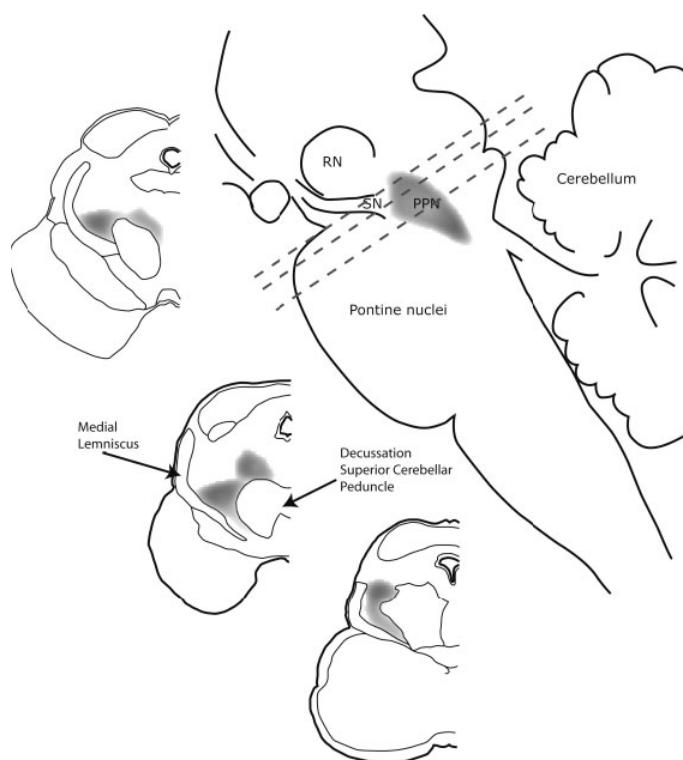


Figure 4. Tiré de Jenkinson et al., (2009). Localisation présumée de la région du PPN dans le mésencéphale.

Deux sous-divisions ont été rapportées en fonction de la densité et de la morphologie des cellules qui la composent (Olszewski & Baxter, 1954) : la pars compacta (PPNc, contenant principalement des neurones cholinergiques de grande taille) dans la moitié dorsolatérale caudale du noyau, et la pars dissipata (PPNd), contenant des neurones cholinergiques, glutamatergiques (Clements & Grant, 1990 ; Lavoie & Parent, 1994), gabaergiques (Ford et al., 1995) et dopaminergiques (Rye et al., 1987) de petite et moyenne taille, distribués de façon clairsemée suivant l'axe rostro-caudal du noyau, autour de la voie tegmentale centrale et des voies cérébello-thalamiques, dès leur pénétration dans le mésencéphale.

b. Connectivité (Reese et al., 1995 ; Pahapill & Lozano, 2000 ; Jenkinson et al., 2009)

L'étude de la connectivité de la région du PPN retrouve des connexions avec l'ensemble des structures clés du contrôle moteur : les aires motrices corticales, les ganglions de la base, le thalamus, le cervelet, le système limbique, et la moelle épinière. Il existe toutefois quelques disparités suivant les espèces. Bien que la persistance de mouvements suivant la destruction du cortex ait longtemps fait soupçonner l'existence de voies descendantes depuis les ganglions de la base, la découverte de projections sur la région du PPN en constitue la première preuve scientifique (Nauta & Mehler, 1966). Depuis, l'importance des liens anatomiques et physiologiques entre la région du PPN et les ganglions de la base a même conduit Mena-Segovia (2004) à suggérer que le PPN pourrait faire partie intégrante de ce circuit. Nous détaillons ci-après les afférences et les efférences, en majorité ascendantes de la région du PPN. Dans l'ensemble, la plupart des connexions principales détaillées ci-après ont été confirmées chez l'Homme grâce à la technique d'imagerie par tenseur de diffusion (Aravamuthan et al. 2007 ; Muthusamy et al., 2007). Elles sont illustrées en Figure 5.

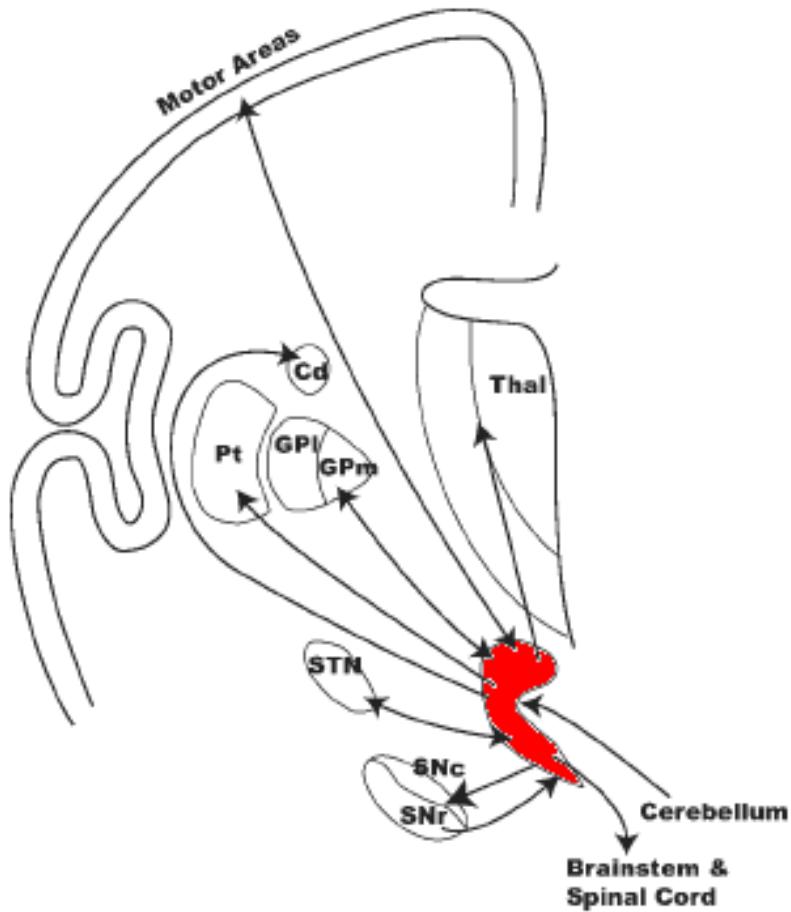


Figure 5. Tiré de Jenkinson et al., (2009). Principales connexions afférentes et efférentes de la région du PPN.

Les afférences vers la région du PPN

Chez le primate, des efférences GABAergiques en provenance du pallidum interne (GPi) empruntent la voie pallidotegmentale pour innérer principalement les neurones non-cholinergiques de la région du PPN (PPNd). Une configuration identique a été décrite chez le rat concernant les projections de la substance noire réticulée (SNr). Chez le singe, plus de 80 % des neurones du GPi enverraient des collatérales d'axones à la fois au noyau ventrolateral du thalamus et à la région du PPN. Ces données suggèrent que le PPN pourrait être une cible importante du GPi. De plus, chez le singe, il existerait une innervation dopaminergique de la région du PPN et du noyau cunéiforme, bien que l'origine de cette

innervation soit encore mal connue (Rolland et al., 2009). Par ailleurs, des afférences glutamatergiques en provenance du noyau subthalamique (NST) ont été décrites chez le rat. Toutefois, la spécificité des populations neuronales concernées par ces afférences n'a pu être déterminée. De plus, ces résultats n'ont pas été retrouvés chez le primate. De la même manière, d'importantes projections du noyau accumbens sur la région du PPN ont été décrites chez le rat mais n'ont pas été suffisamment étudiées chez le primate. Le même constat peut être fait concernant les afférences issues des segments cervicaux et lombaires de la moelle épinière observées chez le rat et le chat mais pas chez le primate. Ces données soulignent le rôle de relais exercé par la région du PPN pour la transmission des afférences sensorielles vers le thalamus. De plus, la région du PPN reçoit d'importantes afférences en provenance du cervelet, suggérant qu'elle pourrait être un point d'interaction majeur entre les deux systèmes moteurs principaux du cerveau que sont le cervelet et les ganglions de la base. D'autres afférences vers la région du PPN pourraient émerger de structures limbiques (amygdale, hypothalamus) du système réticulaire activateur ascendant (noyau du raphé, locus coeruleus, PPN contralatéral), des aires corticales prémotrice et motrice supplémentaire et des noyau caudé, putamen, colliculus supérieur, et noyaux profonds du cervelet.

Les efférences de la région du PPN

Les projections ascendantes

La majorité des projections ascendantes du PPN sont cholinergiques et convergent vers les noyaux non-spécifiques du thalamus chez le rat, le chat et le singe. Chez le rat, des projections ascendantes du noyau cunéiforme sur le thalamus ont également été décrites (Krout et al., 2002). Ces projections font partie intégrante du système réticulaire ascendant activateur et vont influencer le cortex pour le contrôle de l'activité oscillatoire rapide associée à l'éveil et au sommeil paradoxal. Par ailleurs, d'importantes projections cholinergiques et

glutamatergiques innervent les ganglions de la base. Celles-ci ont été observées pour le pallidum chez le singe mais concernent surtout la substance noire (SN) chez le rat, le chat, le singe et l'homme, et sa partie compacte (SNc) en particulier. Ainsi, la région du PPN entretient des relations avec le système dopaminergique grâce à ses efférences vers la substance noire compacte (Mena-Segovia et al., 2008). Il existe par ailleurs des projections bilatérales cholinergiques, GABAergiques et glutamatergiques vers le NST chez le rat, le chat et le singe. D'autres projections ascendantes pourraient concerner le cortex moteur et les structures limbiques (amygdale, hypothalamus).

Les projections descendantes

Les projections descendantes les plus importantes concernent des projections bilatérales directes de la région du PPN sur la moelle épinière via le faisceau réticulo-spinal, comme il a été rapporté chez l'animal. De façon intéressante, il a été montré que l'origine de ces projections n'est autre que les sous-régions du PPN sur lesquelles les ganglions de la base projettent. Il existe également des projections indirectes sur la moelle épinière via le bulbe (medulla oblongata).

3.3. La marche : une activité automatique

« *Mon pied droit est jaloux de mon pied gauche. Quand l'un avance, l'autre veut le dépasser.*

Et moi, comme un imbécile, je marche ! » (Citation de Raymond Devos)

Bien qu'elle soit modifiée par la maturation et l'apprentissage, la marche fait partie du répertoire des activités motrices programmées (Grillner et al., 2005 ; Grillner & Wallen, 2004). Des réseaux précâblés dès la naissance (Forssberg et al., 1985, Yang, 1998) pour l'activation séquentielle stéréotypée des différents groupes musculaires impliqués dans sa réalisation existeraient au niveau de la moelle épinière: on parle de générateurs centraux de

patrons locomoteurs, ou de centre locomoteur spinal (Grillner & Zanger, 1975). Il existe des influences supra-spinales nécessaires à l'activation et la régulation du niveau d'activité de ces programmes. Les plus importantes proviennent de la région du PPN au sein de laquelle deux territoires fonctionnels distincts pour la locomotion et pour le tonus postural ont été identifiés.

a. La région locomotrice mésencéphalique (RLM)

Chez le chat (Garcia-Rill & Skinner, 1987 ; Takakusaki et al., 2003), le rat (Garcia-Rill, 1990) et le singe (Eidelberg et al., 1981) décérébrés, la stimulation continue à fréquence moyenne (entre 20 et 60 Hz) de la RLM impliquant le noyau cunéiforme, postérieur au PPN et le voisinage de la région dorsale du PPN est responsable après quelques secondes, de la génération de rythmes locomoteurs. Ceux-ci sont permis grâce aux projections directes de la région du PPN sur les générateurs centraux de patrons locomoteurs (Rye et al., 1988 ; Skinner et al., 1990). On parle de comportement locomoteur « contrôlé » dans le sens où une augmentation de l'intensité de stimulation est associée à une augmentation de la cadence de pas allant de la marche, au trot, jusqu'au galop. Cette locomotion fictive est précédée d'une augmentation bilatérale du tonus postural grâce à la mise en jeu du système excitateur du tonus musculaire. On parle d'ajustement postural anticipé. Celui-ci permet un ajustement préalable avant la perturbation posturale. Plus précisément, l'initiation de la marche dépendrait de neurones non-cholinergiques à décharge phasique, tandis que son maintien impliquerait des neurones cholinergiques à décharge tonique (pour la régulation de la vitesse) (Garcia-Rill et al., 2004).

b. Les systèmes de contrôle du tonus musculaire

Chez le chat décérébré, la stimulation de la partie ventrolatérale du PPN, principalement cholinergique, induit une atonie musculaire et implique ainsi le système inhibiteur du tonus

musculaire (Takakusaki et al., 2003). Le jeu d'inhibition réciproque avec le système excitateur du tonus musculaire assure la régulation du tonus musculaire en cours de marche. Il s'agit d'interactions réflexes, mises en jeu dès lors que le centre de gravité se déplace en dehors du polygone de sustentation.

D'autres aspects automatiques en cours de marche pour les coordinations membres supérieurs/membres inférieurs, le contrôle postural et l'équilibre seraient sous-tendus par le cervelet qui reçoit des afférences des structures primaires visuelles, auditives, vestibulaires et somato-sensorielles et qui projette en retour sur la formation réticulée du tronc cérébral.

3.4. La marche : une activité volontaire et sous contrôle émotionnel

Toute initiation locomotrice est motivée par un objectif. Selon que celui-ci est dicté de façon externe ou interne, ce sont principalement des processus émotionnels ou intentionnels qui sont respectivement mis en jeu. Ajouté aux contraintes environnementales, ces processus déjà par nature versatiles sont, en cours de marche, susceptibles de moduler l'objectif primaire du sujet. Les différents programmes impliqués dans l'initiation et le maintien de la marche doivent par conséquent pouvoir être utilisés dans un contexte comportemental donné. La connectivité de la région du PPN avec d'une part certaines structures limbiques et d'autre part les ganglions de la base et le cervelet en fait un relais clé pour le contrôle de ces processus (Takakusaki, 2008).

a. Comportements locomoteurs émotionnels

Les projections de la région du PPN sur les territoires limbiques des ganglions de la base et sur l'hypothalamus seraient à l'origine de l'expression de comportements locomoteurs, émotionnels et motivationnels. Le noyau accumbens et le pallidum ventral reçoivent des projections en provenance de l'hippocampe et de l'amygdale et interviennent ainsi dans les

aspects émotionnels du contrôle locomoteur à travers la région du PPN (Takakusaki et al., 2008). De plus, il a été montré que des projections oréxinergiques en provenance de la région hypothalamique vers la région du PPN facilitent l'activité du système locomoteur (Takakusaki et al., 2005). Il s'agit là d'un autre exemple d'implication limbique dans l'expression de la locomotion étant donné le rôle qu'a l'oréxine dans certains comportements connotés émotionnellement.

b. Comportements locomoteurs intentionnels

Les différentes aires motrices corticales sont impliquées différemment dans l'exécution locomotrice. Chez des singes bipèdes, une micro-injection de l'agoniste GABAergique muscimol dans la région du cortex moteur primaire (CM) et de l'aire motrice supplémentaire (AMS) impliquée dans le contrôle axial et des membres inférieurs, est associée respectivement à une parésie du membre inférieur controlatéral et un trouble du contrôle postural lors de la marche. Ces données suggèrent que le CM pourrait être impliqué dans les mouvements des membres inférieurs tandis que l'AMS aurait un rôle dans le contrôle postural. De plus, le cortex prémoteur et l'AMS joueraient dans la programmation et la planification nécessaires à l'initiation et la terminaison volontaire de la marche (Pahapill & Lozano, 2000). L'AMS jouerait également un rôle dans la coordination bilatérale des membres. La région du PPN reçoit directement en provenance du cortex cérébral et par l'intermédiaire des GB, ces intentions locomotrices. C'est en particulier une levée de l'inhibition tonique GABAergique pallidale exercée sur la région du PPN qui va permettre l'activation des générateurs centraux de patrons locomoteurs via les neurones réticulospinaux et donc l'initiation volontaire de la locomotion (Grillner et al., 2005). Au contraire, l'augmentation de l'activité des sorties des GB en direction de la région du PPN contribuerait à la terminaison de la locomotion. Celle-ci est associée à une augmentation du tonus

musculaire des muscles extenseurs et fléchisseurs (co-contraction) observée lors du maintien d'une posture stable.

Les afférences issues des récepteurs proprioceptifs et cutanés ainsi que les entrées sensorielles visuelles, vestibulaires, somesthésiques et auditives (Rossignol et al., 2006) contribuent à motiver l'initiation locomotrice et/ou à en moduler les objectifs primaires. On parle d'intégration sensori-motrice. Par exemple, être capable de placer son pied à un endroit très précis est crucial pour la navigation dans un environnement complexe, semé d'obstacles. Une telle intégration visuo-motrice implique le cortex cérébral, les ganglions de la base et la zone latérale des hémisphères cérébelleux (Middleton & Strick, 2000 ; Marple-Horvat et al., 1998). Notamment, la lésion du cortex pariétal postérieur chez le chat le conduit à cogner un obstacle tandis qu'il tente de le franchir (Lajoie & Drew, 2007), suggérant ainsi l'implication de cette structure dans la planification et la programmation des ajustements locomoteurs visuellement guidés.

4. Conclusion

La marche peut être considérée comme une activité semi-automatique en ce sens qu'elle nécessite de jongler entre contrôle conscient et processus automatiques. Son contrôle neuronal implique en conséquence différents circuits selon la nature volontaire, émotionnelle ou automatique des processus mis en jeu. Les ganglions de la base seraient au cœur de ces circuits. De même, la région du PPN constitue un relais important entre ces différents processus impliqués dans la locomotion. Un dysfonctionnement des circuits GB-tronc cérébral et cortico-GB est à l'origine des troubles locomoteurs exprimés dans la MP.

II. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson

1. Introduction

Au stade du diagnostic de la MP, la symptomatologie clinique est la conséquence directe de la dénervation dopaminergique de la SNC. Le syndrome moteur parkinsonien consécutif est caractérisé par la présence d'une akinésie, associée au moins à un tremblement de repos et/ou à une rigidité (Hughes et al., 1992 ; Gelb et al., 1999). Ces symptômes constituent la triade parkinsonienne. La spécificité topographique de la dénervation nigrique serait à l'origine des différents sous-types d'expressions cliniques de la MP. Trois sous-types sont décrits selon la combinaison des symptômes exprimés : les sous-types tremblant, akinéto-rigide et mixte (Kang et al., 2005). Le sous-type akinéto-rigide est associé à une plus grande prévalence de troubles de la marche.

En dehors de perturbations précoces à la marche consécutives à l'akinésie et à la rigidité, les troubles de la marche à proprement parler sont davantage caractéristiques des stades avancés de la MP (Hoehn & Yahr, 1967 ; Giladi et al., 2001a, b ; Lamberti et al., 1997). C'est la raison pour laquelle ils sont les grands exclus de la triade, essentiellement destinée au diagnostic. Leur présence inaugurale a d'ailleurs souvent conduit à un diagnostic erroné de MP quand il s'agissait en fait de syndromes parkinsoniens dits « plus » (paralysie supra-nucléaire progressive, atrophie multi-systématisée...), plus volontiers sujets à des troubles de la marche précoces (Factor et al., 2008). Avec l'instabilité posturale, les troubles de la marche ont néanmoins fini par être reconnus, au même titre que les symptômes de la triade, comme symptômes cardinaux de la MP (Giladi & Fahn, 1998). Les troubles de la marche et de la stabilité sont à la base de la classification en cinq stades évolutifs de la MP par Hoehn et Yahr (1967), classification proposée juste avant l'apparition de la dopathérapie. Au stade avancé de

la MP, ce seraient en effet plus de 50 % des patients parkinsoniens qui seraient concernés (Giladi et al., 2001b ; Fahn., 1995) (Figure 6).

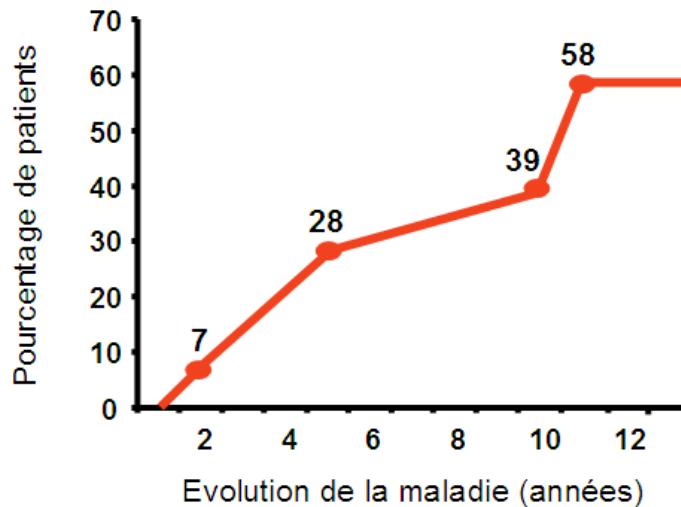


Figure 6. Représentation schématique des données de Giladi et al. (2001). Prévalence du freezing de la marche en fonction du nombre d'années d'évolution de la MP.

Etant données d'une part la chronicité de la neurodégénérescence nigrique associée à la MP, et d'autre part l'extension inexorable du processus pathologique vers des structures non-dopaminergiques (Bonnet et al., 1986 ; Klawans et al., 1987), des modifications dans l'expression des symptômes peuvent survenir. En effet, des lésions de nombreux autres systèmes neuronaux ont été décrites dans la MP: des lésions noradrénergiques du locus coeruleus, dans la partie dorsolatérale du pont, des lésions cholinergiques du nucleus basalis de Meynert, du locus subcoeruleus, et du noyau pédonculopontin, des lésions sérotoninergiques du raphé (Agid, 1991). Le processus neuropathologique débute simultanément dans le noyau moteur dorsal du nerf vague et les structures olfactives antérieures et progresse selon une séquence prédefinie, subdivisée en six stades, jusqu'au cortex cérébral (Braak et al., 2006). Au cours du processus pathologique, la distribution topographique des lésions, initialement asymptomatiques, s'effectue parallèlement à la survenue et à l'aggravation des symptômes cliniques. Ainsi, cette évolution du processus pathologique peut parfois conduire à la prépondérance d'un sous-type d'expression clinique

différent du sous-type diagnostiqué initialement (Alves et al., 2006 ; Rajput et al., 2009). En accord avec le développement de troubles de la marche au stade avancé de la MP, une étude récente portant sur 166 patients avec diagnostic confirmé de MP rapporte une large majorité de sous-types mixtes (66 %) et akinéto-rigides (26 %) de patients, devant le sous-type tremblant (8 %) (Rajput et al., 2009). L'étude ne précise toutefois pas le nombre de patients passés du sous-type tremblant à chacun des deux autres sous-types. Des anomalies biochimiques plus marquées ont été décrites dans le cas du sous-type akinéto-rigide, par opposition au sous-type tremblant pour lequel le pronostic est plus favorable (Rajput et al., 2008 ; Jankovic & Kapadia, 2001). Dans l'ensemble, ces données posent la question de l'au-delà de la triade parkinsonienne, d'autant que les troubles de la marche sont particulièrement invalidants et répondent mal aux thérapeutiques classiques. Après la description détaillée des troubles de la marche, nous passerons en revue la littérature sur leur réponse aux traitements chirurgicaux actuels et à la dopathérapie.

2. Aspects cliniques

Les troubles de la marche sont présents tout au long de la MP. Toutefois, la désignation « troubles de la marche » mésestime les nombreuses manifestations cliniques sous lesquelles ils peuvent apparaître. Leur expression et leur sévérité rendent souvent compte de l'avancée de la MP.

2.1 Les troubles de la marche au stade précoce de la MP

De façon générale, les troubles de la marche survenant au stade précoce de la MP ne sont autres que l'expression de l'akinésie et de la rigidité. Le tremblement n'interfère en rien avec la marche étant donné qu'il s'agit d'un tremblement de repos. A noter toutefois l'existence

dans de rares cas d'un tremblement ou de myoclonies des membres inférieurs en orthostatisme, à l'origine d'une instabilité, dont l'étiologie est variée (Leu-Semenescu et al., 2007).

L'akinésie correspond à une réduction de la motricité automatique et volontaire, en l'absence d'un déficit moteur. Elle constitue l'un des symptômes moteurs les plus invalidants de la MP (Schrag et al., 2000). Sous le terme d'akinésie, il faut distinguer l'akinésie à proprement parler, correspondant à une augmentation de la latence à l'initiation du mouvement (augmentation du temps de réaction), l'hypokinésie, ou pauvreté et réduction de l'amplitude du mouvement, et la bradykinésie qui reflète une lenteur d'exécution du mouvement (Marsden, 1989).

Dans le cadre de la marche, l'hypokinésie s'exprime par une diminution du ballant des membres supérieurs ainsi qu'une diminution de l'amplitude horizontale (longueur) et verticale (hauteur) des pas touchant préférentiellement le côté du corps opposé à la dénervation dopaminergique la plus marquée (Faist et al., 2001 ; Morris et al., 1994a, 1994b, 1996). La marche parkinsonienne typique est par conséquent caractérisée par des petits pas asymétriques, tandis que les pieds tendent à traîner au sol. Associé à la bradykinésie générale, bien que la cadence reste préservée voire légèrement augmentée en compensation de la réduction de l'amplitude du pas (O' Sullivan et al., 1998), la vitesse de marche apparaît largement diminuée (Morris et al., 1994a). On relève également une augmentation de la durée relative de la phase de double appui, traduisant probablement une adaptation du patient à l'instabilité. Du fait de la réduction de l'amplitude du pas, l'amplitude des rotations articulaires du membre inférieur est réduite (Morris et al., 2005 ; Faist et al., 2001 ; Ferrarin et al., 2005). L'akinésie est considérée comme le reflet du dysfonctionnement des ganglions de la base lié à la déplétion dopaminergique nigrostriatale et bénéficie en conséquence de la

dopathérapie substitutive. On assiste ainsi généralement à une normalisation de ces perturbations à la marche sous dopathérapie.

2.2 Le freezing de la marche, un symptôme caractéristique des stades avancés de MP

Avec l'avancée de la MP, la marche devient discontinue, entrecoupée de phénomènes épisodiques. La festination, dont l'étymologie vient du latin « *festinare* », c'est-à-dire « se hâter » est caractérisée par une accélération de la cadence du pas, le patient donnant l'impression de courir après son centre de gravité afin de ne pas tomber en avant. Mais nous nous intéresserons plus particulièrement au freezing de la marche qui de loin, est le trouble de la marche le plus mystérieux, le plus invalidant et le plus étudié.

a. Le freezing de la marche

Le freezing de la marche est un symptôme épisodique dont la traduction française, « enrayage cinétique de la marche» ou « bégaiement de la marche », traduit le sentiment soudain du patient d'avoir le pied collé au sol, interrompant ainsi brutalement la marche ou entravant son initiation. Les circonstances de survenue du freezing sont variées. Un freezing peut survenir notamment au démarrage, au demi-tour, lors du passage d'une porte, dans des situations de stress ou chaque fois que l'attention du patient est détournée (Schaafsma et al., 2003).

Parce qu'il existe différents sous-types de freezing, la définition a récemment été élargie à « une incapacité générale pour le patient à produire des pas efficaces » (Giladi & Nieuwboer, 2008). Le freezing de type akinétique correspond à une immobilité complète, donnant l'impression que le patient « accepte » le blocage et attend sa résolution spontanée (Bloem et al., 2004). Bien qu'il s'agisse du phénotype le plus proche de la définition initiale du freezing, il n'en est pas pour autant le plus commun. Chez une majorité de patients, le freezing est en effet associé à un effort pour surmonter le blocage : on parle de « freezing tremblant »

puisque'il existe alors un tremblement des jambes sur place (Schaafsma et al., 2003). Ces oscillations rythmiques complexes durant le freezing reflèteraient une tentative coordonnée mais inefficace pour surmonter le freezing (Hausdorff et al., 2003). Enfin, certains patients présentent un freezing mobile associé à une certaine progression vers l'avant. Celle-ci est toutefois largement inefficace étant donné que les pas sont très petits et les pieds traînent au sol. Ces observations sont très importantes sur le plan clinique étant donné la plus grande prévalence de chutes dans les cas de freezing tremblant et mobile au cours desquels le haut du corps continue sa progression vers l'avant tandis que les pieds ne suivent pas.

b. Décours temporel et sévérité du freezing de la marche (Figure 6)

Dans 7 % des cas, le freezing peut apparaître dès la deuxième année d'évolution de la MP (Giladi et al., 2001a). A ce stade, la réponse à la dopathérapie est généralement satisfaisante et le freezing est donc peu gênant : on parle de freezing de off ou freezing dopa-sensible. Avec l'avancée de la maladie, ce sont plus de 50 % des patients qui présentent un freezing (Giladi et al., 2001a). A ce stade, la réponse à la dopathérapie est souvent insuffisante : on parle de freezing de on ou freezing dopa-résistant. De plus, les épisodes passent d'une durée de quelques secondes en début de maladie, à des durées pouvant atteindre plus de trente secondes au stade avancé de la maladie (Giladi et al., 2006). Ainsi, parce qu'il entraîne une restriction de la mobilité et augmente le risque de chute, le freezing devient une menace importante pour la qualité de vie des patients (Marras et al., 2008). La cascade de conséquences inclut « invalidité sévère », « chutes », « risque de mortalité accru », « fractures », « phobie de la marche », « affaiblissement », « isolement social », « déclin cognitif », « dépression »... (Bloem et al., 2004) (Figure 7). Dans la MP, les conséquences des chutes seraient d'autant plus sévères qu'une utilisation trop lente ou en tous cas inefficace des membres supérieurs empêche la mise en place de réactions de secours et de protection adaptées, habituellement

réflexes en cas de déséquilibre. Il s'ensuit des fractures impliquant davantage les membres inférieurs que les membres supérieurs (Pressley et al., 2003).

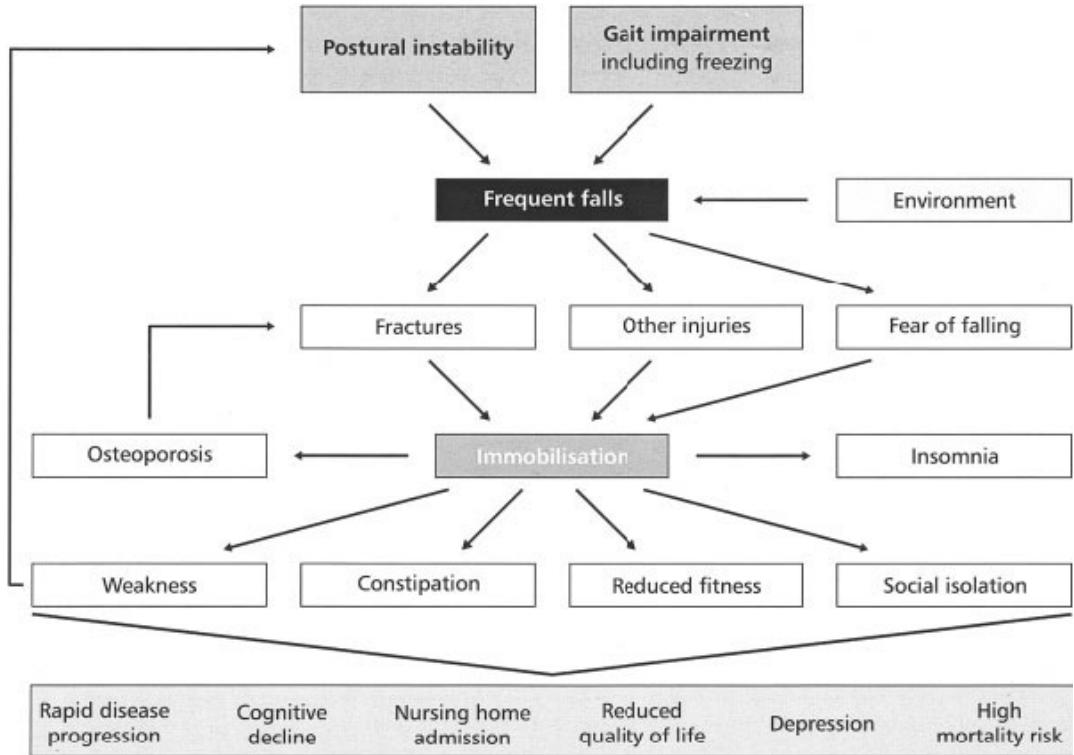


Figure 7. Tiré de Bloem et al. (2004). Impact clinique du freezing de la marche et des chutes dans la MP

c. Etudes sur le freezing de la marche

Facteurs de risque et symptômes associés

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque de développer un freezing de la marche ainsi qu'à son association avec les autres symptômes parkinsoniens. Il en ressort que le freezing apparaît plus volontiers chez les patients pour lesquels la MP a été inaugurée par une atteinte aux membres inférieurs, qui présentent des troubles cognitifs, une durée d'évolution de la MP plus importante, associée à des symptômes globalement plus sévères. En particulier, le freezing est associé à des scores de marche, d'instabilité posturale et de parole plus sévères, à la différence des scores de tremblement, de rigidité et de bradykinésie qui sont au contraire, associés à une diminution du risque de freezing (Giladi et al., 2001b ; Bartels et

al., 2003). Ces données confortent l'idée que le freezing est indépendant de l'akinésie et repose sur des mécanismes physiopathologiques différents, impliquant des circuits non-dopaminergiques.

Mécanismes sous-jacents au freezing

Les mécanismes de base sous-jacents au freezing sont inconnus. Certains auteurs ont rapporté des anomalies des ajustements posturaux à l'initiation de la marche, avec une réduction des forces de réaction au sol et de l'activité EMG des muscles de la jambe chez les patients sujets au freezing (Gantchev et al., 1996 ; Burleigh-Jacobs et al., 1997 ; Halliday et al., 1998). Récemment, une étude a montré que le freezing de type tremblant résulterait d'une anomalie dans des ajustements posturaux anticipateurs (Jacobs et al., 2009). En particulier, il serait le reflet de multiples tentatives d'ajustements inefficaces, tandis que l'amplitude et la latence d'initiation de ces ajustements serait normale. Par ailleurs, une réduction marquée de la longueur du pas associée à une augmentation de la cadence ont été rapportées quelques pas avant la survenue d'un épisode de freezing (Nieuwboer et al., 2001). On parle d'« effet séquence », proche du phénomène de festination et qui pourrait contribuer à la survenue du freezing (Iansek et al., 2006). Dans cette optique, le freezing apparaîtrait comme moyen de compensation de cet emballement de la cadence. De plus, une diminution de l'excursion de la cheville et de la hanche dans le plan sagittal ainsi qu'une dérégulation du timing de l'activation des muscles de la jambe ont été observées quelques pas avant la survenue d'un épisode de freezing (Nieuwboer et al., 2004 ; Ueno et al., 1993). En fait, certaines anomalies spatio-temporelles existeraient déjà entre deux épisodes de freezing. Notamment, il existerait une augmentation de la variabilité de la longueur du pas (dysrythmicité) ainsi qu'une asymétrie (Hausdorff et al., 2003 ; Plotnik et al., 2005). Si une telle variabilité peut, chez un sujet sain, évoquer la richesse d'un répertoire de comportements (transition

marche/course/trot), elle s'avère largement pathologique dans le cas de la MP (Hausdorff et al., 1998). Enfin, récemment, certains auteurs ont ajouté un trouble de la coordination bilatérale entre les deux jambes comme déterminant de la survenue du freezing (Plotnik et al., 1998 ; Plotnik & Hausdorff, 2008). Dans l'ensemble, ces travaux suggèrent qu'une perturbation des mécanismes centraux de régulation temporelle du cycle de la marche est impliquée dans la survenue du freezing.

2.3 Les anomalies posturales dans la MP

Etant donné le lien étroit entre posture, équilibre et locomotion, il va de soi qu'une anomalie posturale quelle qu'elle soit aura des conséquences sur les capacités de marche des patients. On distingue les anomalies posturales de nature statique de l'instabilité posturale.

a. Les anomalies posturales statiques

L'attitude posturale typique du patient parkinsonien est en demi-flexion, la tête et le tronc étant inclinés vers l'avant et les genoux légèrement fléchis. Au niveau des membres supérieurs, les épaules sont en antéposition, les avant-bras légèrement en pronation avec une flexion modérée du coude (Viallet, & Gayraud, 2003). Le patient peut également présenter une latéro-flexion (Yokochi, 2006).

b. L'instabilité posturale (Bloem, 1994)

Déjà en 1817, James Parkinson soulignait la nécessité pour les patients parkinsoniens d'une vigilance accrue pour éviter la chute : « *The utmost care is necessary to prevent falls* ». La posturographie dynamique est la méthode la plus utilisée pour comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles posturaux. Elle permet d'évaluer le contrôle de l'équilibre et les ajustements d'un sujet placé debout sur une plateforme de force, en réponse à des

déplacements plus ou moins rapides et transitoires de celle-ci sur le plan antéro-postérieur ou médio-latéral. Il s'agit là d'un moyen efficace permettant de dévier les mécanismes de contrôle postural et d'étudier les propriétés fondamentales du contrôle de l'équilibre chez l'homme. Les réponses posturales sont examinées grâce à des enregistrements de l'activité électromyographique des muscles ou par l'évaluation du déplacement du centre des pressions ou du centre de gravité du sujet. La stabilité requiert que le centre de gravité ne se situe pas en dehors de certaines limites définies par l'écartement des pieds. Certaines études ont noté qu'en condition statique, il existe une augmentation des oscillations posturales médio-latérales dans la MP (van Wegen et al., 2001 ; Viitasalo et al., 2002). Mais ce serait sur le plan antéro-postérieur que les perturbations de l'équilibre seraient les plus marquées dans la MP (Bloem et al., 1996 ; Carpenter et al., 2004). D'autres études ont au contraire trouvé des oscillations normales, ou même réduites par rapport à des sujets sains en situation d'immobilité ou en réponse à de lents mouvements de plateforme. Une explication à ces résultats serait, comme l'avait pressenti James Parkinson, que les patients utilisent davantage des stratégies motrices sur le mode conscient, esquivant ainsi les plans moteurs automatiques, qui sont anormaux. Cependant, de telles stratégies posturales conscientes s'avèrent dangereuses dans la vie de tous les jours étant donnée l'importance de leur latence d'initiation. Une autre option serait que les patients parkinsoniens co-contractent de façon tonique les extenseurs et les fléchisseurs de la cheville dans le but de stabiliser l'articulation de la cheville. En effet, une co-contraction est souvent observée lors d'une tâche posturale difficile, ce qui est le cas de la station debout pour les patients. Une autre possibilité viendrait de la rigidité musculaire, fréquente dans les muscles de la cheville chez les patients. Quoiqu'il en soit, ces anomalies pourraient interférer avec des mouvements de correction rapides, nécessaires pour empêcher une chute. Dans l'ensemble, il apparaît que les patients contrôlent leur position debout immobile dans une approche de type tout ou rien. Cette approche permet de maximiser la

stabilité dans des conditions non-perturbées, au désavantage de développer des réponses inadéquates en cas de perturbations soudaines de la posture.

3. Effet de la SCP et de la lévodopa sur les troubles de la marche et l'instabilité posturale

Au stade avancé de la MP, les troubles de la marche et l'instabilité posturale comptent parmi les plaintes principales des patients. Non seulement sont-ils des symptômes particulièrement invalidants, mais leur réponse aux thérapeutiques actuelles est largement insuffisante si bien qu'ils constituent à ce jour, un écueil dans la prise en charge des patients (Devos et al., 2010 ; Defebvre et al., 2009).

3.1 Stimulation du Vim

La stimulation du Vim est proposée en remplacement de la thalamotomie et vise principalement à supprimer le tremblement, tandis qu'elle n'améliore que marginalement l'akinésie ou la rigidité (Limousin et al., 1999). De plus, ni les symptômes axiaux, ni la marche ne semblent bénéficier de la stimulation du Vim (Defebvre et al., 1996; Limousin et al., 1999). Il faut noter toutefois que certains auteurs ont rapporté une amélioration de l'équilibre (Ondo et al., 2006) ou des oscillations posturales (Pinter et al., 1999). Cependant, ces bénéfices pourraient ne concerner qu'une minorité de patients, l'un des effets indésirables rapportés pour la stimulation du Vim étant une tendance au déséquilibre (Limousin et al., 1999). De plus, dans une récente étude à 6 mois de suivi post-opératoire, les auteurs rapportent une dégradation des scores de marche et de stabilité posturale, en parallèle d'une dégradation du score d'activités de la vie quotidienne (Hariz et al., 2008). Ainsi, globalement, seules les formes tremblantes de la MP bénéficient réellement de la stimulation du Vim, tandis que la stimulation du GPi ou du NST améliore l'ensemble de la triade parkinsonienne.

3.2 Stimulation du GPi

La stimulation du GPi améliore à la fois les complications liées à la dopathérapie (notamment les fluctuations motrices) et, dans une certaine mesure, les symptômes lévodopa-sensibles, y compris la stabilité posturale et la marche (Defebvre et al., 2002; Krack et al., 1998a, 1998b; Krystkowiak et al., 2001; Pahwa et al., 1997; Volkmann et al., 1998). La stimulation du GPi reste préférentiellement indiquée pour les patients présentant des dyskinésies lévodopa-induites et des fluctuations motrices. Néanmoins, comparant les scores préopératoires en off de lévodopa aux scores postopératoires à six mois en condition off lévodopa/on stimulation, Krack et al. (1998b) rapportent une réduction de 5,5 points ($13,5 \pm 3,9$ vs. $8,0 \pm 4,2$) d'un score de marche calculé en faisant la somme des items 13 « marche », 14 « freezing de la marche » et 15 « chutes » de l'échelle « activités de la vie quotidienne » (partie 2) de l'UPDRS, et des items 29 « marche » et 30 « stabilité posturale » du score moteur global (partie 3) de l'UPDRS. De façon similaire, dans une revue de la littérature sur la chirurgie stéréotaxique et les troubles de la marche, Bakker et al. (2004) ont rapporté que la stimulation du GPI était bénéfique sur le freezing lévodopa-sensible dans la première année qui suit l'intervention. Cependant, l'efficacité de la stimulation du GPi sur les troubles de la marche pourrait décroître dans le temps comme l'ont confirmé plusieurs études avec un plus long suivi postopératoire, allant de deux - trois ans (Ghika et al., 1998; Houeto et al., 2000) à quatre - cinq ans (Rodriguez-Oroz et al., 2005; Volkmann et al., 2004). En effet, si l'amélioration de la marche et du freezing lévodopa-sensibles reste significative après deux ans (Ghika et al., 1998) voire même trois à quatre ans postopératoires (Rodriguez-Oroz et al., 2005), on observe une détérioration des scores sous lévodopa entre la première et les troisième ou quatrième années postopératoires (Rodriguez-Oroz et al., 2005). Ainsi, la combinaison lévodopa et stimulation du GPi procure initialement une amélioration supérieure

au seul effet de la lévodopa en préopératoire, mais la perte progressive de l'effet est telle que les scores après trois à quatre années postopératoires ne diffèrent plus des scores préopératoires sous lévodopa (Volkmann et al., 2004). Par ailleurs, si les complications de la dopathérapie, comme les dyskinésies, sont améliorées par la stimulation du GPi, les troubles de la marche et le freezing lévodopa-résistants ne le sont pas (Rodriguez-Oroz et al., 2005). En somme, seuls les troubles de la marche et le freezing lévodopa-sensibles sont améliorés par la stimulation du GPi, avec une perte progressive du bénéfice au cours du temps. La taille importante du pallidum et son hétérogénéité fonctionnelle pourraient expliquer cette évolution (Houeto et al., 2000).

Enfin, certains patients semblent développer un freezing lévodopa et stimulation-résistant suite à l'implantation du GPi (Volkmann et al., 1998; Ghika et al., 1998; Houeto et al., 2000; Krack et al., 1998b). Cet effet délétère a été attribué à la localisation précise de l'électrode dans le GPi (Bejjani et al., 1997). Spécifiquement, si la stimulation des contacts les plus profonds au sein de la partie ventrale du GPi s'est révélée très efficace sur les dyskinésies provoquées par la lévodopa, elle pourrait inhiber l'effet anti-akinétique de cette dernière (Houeto et al., 2000; Krack et al., 1998b). Des intensités de stimulation trop élevées pourraient aussi entraîner ce type d'effet indésirable à travers la propagation du courant électrique vers la partie ventrale du GPi (Tronnier et al., 1997). Finalement, les interférences possibles de la stimulation du GPi avec les effets bénéfiques de la lévodopa constituent une limite pour l'utilisation de cette cible. Une seule étude a examiné l'influence de la stimulation du GPi sur le contrôle de l'équilibre statique (Rocchi et al., 2004). Les résultats montrent un effet bénéfique de la stimulation sur l'amplitude des oscillations posturales et la vitesse de déplacement du centre des pressions, en condition off de médicament. Chez ces patients, l'administration de lévodopa aggravait au contraire les paramètres posturaux, annihilant l'effet bénéfique de la stimulation en condition de traitement combiné (Rocchi et al., 2004).

3.3 Stimulation du NST

a. Effet de la stimulation du NST sur les troubles de la marche dans la MP

Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie des ganglions de la base ont alimenté l'intérêt pour la stimulation du NST. Afin de tester l'hypothèse que l'augmentation de l'activité glutamatergique au sein du NST, à l'origine d'une augmentation des afférences inhibitrices vers le cortex, était responsable des symptômes de la MP, Bergman et al. (1990) ont procédé à des lésions du NST chez des singes traités au MPTP. La réduction conséquente des symptômes contralatéraux a confirmé l'hypothèse et tissé la toile de la stimulation à haute fréquence du NST, d'abord chez le singe MPTP (Benazzouz et al., 1993), puis chez l'homme (Limousin et al., 1995). Aujourd'hui, la stimulation du NST est considérée comme le meilleur traitement chirurgical des symptômes lévodopa-sensibles de la MP au stade des fluctuations motrices (Benabid et al., 2009; Charles et al., 2002; Kleiner-Fisman et al., 2006; Krack et al., 1998b; Pahwa et al., 2005; Welter et al., 2002). Cependant, avec l'évolution de la maladie, la réponse des symptômes axiaux à la lévodopa et par conséquent à la stimulation du NST se détériore inexorablement (Bonnet et al., 1987; Klawans, 1986 ; Schüpbach et al., 2005) malgré une amélioration initiale. Ainsi, Hamani et al. (2005), sur la base d'une revue de la littérature, concluent à une amélioration de 64% pour la marche et 69% pour la stabilité posturale à un an postopératoire. Bejjani et al. (2000) rapportent une amélioration des symptômes axiaux, y compris le freezing, à six mois postopératoires, un bénéfice qui semble persister pendant quelques années, puisqu'il reste légèrement supérieur à 50% après cinq ans (Schüpbach et al., 2005). Cependant, le score axial issu de l'UPDRS pris en compte dans ces deux dernières études inclut des symptômes indépendants de la marche (parole, rigidité du cou...). Une étude reposant exclusivement sur l'item freezing de la partie 2 de l'UPDRS a montré la suppression du freezing à deux ans postopératoires chez la moitié des patients

présentant un freezing dopa-sensible avant l'opération (Davis et al., 2006). Cependant, pour l'autre moitié des patients, la stimulation n'a pas permis de répliquer l'amélioration induite par la lévodopa avant l'opération. Enfin, une détérioration modérée de la marche et du freezing a été rapportée par plusieurs groupes entre 3 et 5 ans postopératoires, rappelant la diminution au long cours de la réponse des symptômes axiaux à la lévodopa ou à la stimulation du NST (Gan et al., 2007; Krack et al., 2003; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Schüpbach et al., 2005). Ainsi, la question du maintien de l'amélioration des troubles de la marche et du freezing plusieurs années après l'implantation du NST reste ouverte.

b. Freezing lévodopa sensible et freezing lévodopa résistant

La réponse à la stimulation du NST est d'autant meilleure que les symptômes répondent bien à la lévodopa avant l'opération (Charles et al., 2002; Krack et al., 1998b; Pahwa et al., 2005; Welter et al., 2002). En conséquence, pour les troubles de la marche et le freezing, on devrait observer des résultats différents selon la réponse préopératoire à la lévodopa. Aux stades précoces de la maladie (Giladi et al., 2001a) environ 26% des patients parkinsoniens présentent un freezing après deux à cinq ans d'évolution, généralement amélioré par la lévodopa. Pour ces patients, la stimulation du NST reproduit totalement l'amélioration préopératoire induite par le traitement médicamenteux (Davis et al., 2006; Ferraye et al., 2008; Krack et al., 2003; Limousin et al., 1998; Stolze et al., 2001; Yokoyama et al., 1999). A l'opposé, le freezing lévodopa-résistant est plutôt caractéristique des stades avancés de la maladie (Giladi et al., 2001b). Dans ce cas, la chirurgie est contre-indiquée, en particulier lorsque le freezing constitue la plainte principale du patient. Certains patients souffrant d'un freezing qui n'était que partiellement lévodopa-sensible ont toutefois été opérés. Plusieurs études ont confirmé que leur symptôme persistait sous stimulation du NST (Bejjani et al., 2000; Davis et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Stolze et al., 2001). Une étude

japonaise récente (Yamada et al., 2008) conclut néanmoins que la stimulation du NST peut, chez certains patients, améliorer des symptômes axiaux lévodopa-résistants. Ces résultats ne concerneraient toutefois qu'une sous-population de patients présentant des caractéristiques ethniques particulières et une intolérance à de fortes doses de lévodopa. En résumé, de façon générale, comme les autres symptômes axiaux, le freezing lévodopa-résistant résiste aussi à la stimulation du NST.

c. Comparaison des effets de la lévodopa et de la stimulation du NST

Puisque la stimulation du NST améliore les troubles de la marche et le freezing lévodopa-sensibles, les deux traitements peuvent être considérés comme qualitativement similaires. D'une manière générale, la combinaison lévodopa et stimulation du NST pourrait avoir un effet synergique sur les symptômes axiaux, y compris le freezing, la marche et la stabilité posturale (Bejjani et al., 2000; Faist et al., 2001; Ferrarin et al., 2005; Lubik et al., 2006), cet effet synergique étant attribué à la modulation des voies descendantes NST-tronc cérébral. Un certain nombre d'études a comparé le degré d'amélioration apportée par les deux traitements en analysant des paramètres de marche comme la cadence, la longueur de pas et la vitesse. Globalement, les résultats montrent que lorsque chacun des deux traitements est administré seul, leurs effets sont quantitativement similaires. Ainsi l'amélioration de la longueur du pas et de la vitesse de marche est comparable sous lévodopa et sous stimulation du NST (Krystkowiak et al., 2003; Xie et al., 2001) bien que certaines études aient montré un bénéfice plus important de la lévodopa sur la longueur de pas (Lubik et al., 2006; Stolze et al., 2001). La plupart des études constate d'autre part que la cadence reste inchangée quel que soit le traitement (Faist et al., 2001; Liu et al., 2005; Lubik et al., 2006), ce qui est en cohérence avec le fait que la cadence est relativement préservée dans la MP. Toutefois, Stolze et al. (2001), rapportent une amélioration de la cadence sous stimulation du NST qui ne s'observe pas sous

lévodopa. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que la longueur de pas pourrait dépendre du fonctionnement des ganglions de la base (Morris et al., 1996), tandis que la cadence serait davantage sous le contrôle des régions locomotrices du mésencéphale ou de la moelle épinière (Aziz et al., 1998).

Dans une récente étude impliquant une grande série consécutive de patients parkinsoniens, nous avons analysé un sous-score de marche (somme des items 13 « marche » et 14 « freezing » de la partie 2 de l'UPDRS, et de l'item 29 « marche » de la partie 3 de l'UPDRS), la capacité des patients à effectuer le Stand Walk Sit Test et la fréquence des épisodes de freezing avant et après chirurgie (Ferraye et al., 2008). Si, chez la plupart des patients, les troubles de la marche lévodopa-sensibles étaient améliorés aussi bien par la lévodopa que par la stimulation du NST, dans certains cas, l'amélioration procurée par la stimulation était inférieure à celle de la lévodopa. Certains auteurs ont suggéré que l'âge des patients pourrait être à l'origine de ces effets différentiels (Russmann et al., 2004). Selon ces auteurs, la stimulation du NST pourrait être moins efficace que la lévodopa, voire même délétère, pour les troubles axiaux chez les patients de plus de 70 ans par rapport à des patients moins âgés. En effet, sous médication, la marche et l'instabilité posturale de ces patients plus âgés étaient aggravées sous stimulation du NST (Russmann et al., 2004).

Au long cours, la lévodopa elle-même pourrait être responsable de l'apparition de freezing (Ambani and Van Woert, 1973; Giladi et al., 1992; Giladi et al., 2001b; Romito et al., 2008). Par opposition au freezing lévodopa-résistant, ce type de freezing, « lévodopa-induit », bénéficie indirectement de la stimulation du NST, dans la mesure où cette dernière permet la réduction, voire la suppression, de la médication dopaminergique. Enfin, quelques patients développent des troubles de la marche et du freezing après la stimulation du NST (Ferraye et al., 2008; Hariz et al., 2008; Kelly et al., 2006; Piboolnurak et al., 2007; Tommasi et al., 2007; Van Nuenen et al., 2008) avec une disparition du phénomène à l'arrêt de la stimulation. Alors

que cet effet est relativement rare dans la plupart des séries décrites dans la littérature, il concernait 42% de la cohorte de l'étude de van Nuenen et al. (2008), apparaissant dans les six premiers mois postopératoires ou de façon plus retardée, après deux à trois ans (Van Nuenen et al., 2008). Cette détérioration postopératoire sélective de la marche émerge donc dans la pratique clinique comme une complication directe de la stimulation du NST (Van Nuenen et al., 2008). Un mauvais placement de l'électrode est à rechercher lorsque ces troubles surviennent en post-opératoire aigu (Tommasi et al., 2007). Pour des troubles axiaux d'installation progressive, en lien avec le processus dégénératif de la MP, l'utilisation d'une fréquence de stimulation du NST de 60 Hz pourrait être efficace (Moreau et al., 2008). Il existerait donc au long cours, une influence négative de la stimulation à haute fréquence du NST sur les systèmes neuronaux impliqués dans la locomotion (Moreau et al., 2008). Puisque cet effet délétère à 130 Hz est révélé par l'augmentation du voltage, les auteurs l'attribuent à la propagation du courant vers la proche RLM, incluant le noyau pédonculopontin (PPN) gagné à son tour par le processus dégénératif ou à la stimulation des fibres efférentes du NST vers le PPN.

d. Etudes objectives de l'effet de la stimulation du NST sur le contrôle postural

Comme les troubles de la marche, les troubles posturaux sont particulièrement fréquents aux stades avancés de la maladie, s'aggravant au cours du temps et répondant mal à la dopathérapie. Dans la mesure où elle n'est pas améliorée par la lévodopa (Marsden, 1994), même chez les patients chez qui la maladie, apparue de façon précoce, devrait résulter d'un syndrome hypodopaminergique sélectif (Visser et al., 2008a), l'instabilité posturale a été proposée comme critère d'exclusion de la stimulation du NST (Welter et al., 2002). Plusieurs études utilisant les techniques de posturographie se sont intéressées à l'effet de la stimulation du NST sur le contrôle postural. Toutefois, les résultats de ces études sont en partie

contradictoires. Alors que certains auteurs (Rocchi et al., 2002 ; Rocchi et al., 2004) rapportent une diminution de l'amplitude des oscillations posturales sous stimulation du NST en conditions statiques, d'autres (Colnat-Coulbois et al., 2005) constatent une amélioration des oscillations latérales mais pas des oscillations antéro-postérieures, tandis que Maurer et al., (2003) concluent à l'augmentation des oscillations dans les deux directions. Néanmoins, d'autres mesures de la stabilité posturale, telles la surface ou la vitesse de déplacement du centre des pressions, sont améliorées par la stimulation du NST (Colnat-Coulbois et al., 2005; Maurer et al, 2003 ; Rocchi et al., 2004).

En posturographie dynamique, Colnat-Coulbois et al. (2005) rapportent une amélioration des stratégies de contrôle et une diminution du nombre de chutes notamment en l'absence d'informations visuelles. Deux récentes études en posturographie dynamique montrent au contraire que la stimulation du NST ne parvient pas à améliorer l'instabilité posturale, et ce d'autant moins que le symptôme était lévodopa-résistant avant la neurochirurgie (Visser et al., 2008a, b). Les auteurs soulignent néanmoins l'existence d'une importante variabilité interindividuelle (Visser et al., 2008b) qui pourrait au moins partiellement expliquer les résultats contradictoires des différentes études. A cette variabilité interindividuelle s'ajoute sans doute la variabilité liée à des différences dans la localisation précise des électrodes. Ainsi, Chastan et al. (2009) ont récemment montré que la stimulation de la substance noire pars reticulata (SNr), à travers les plots les plus profonds d'électrodes implantées dans le NST, améliorait remarquablement, mais exclusivement, le contrôle postural.

III. Physiopathologie des troubles de la marche des stades avancés de la MP

1. Introduction

La revue de la littérature montre que, d'une manière générale les stimulations du GPi et du NST améliorent les troubles de la marche et le freezing lorsque ceux-ci sont lévodopa-sensibles. Cependant, l'amélioration observée n'est que de courte durée, atteignant jusqu'à 4 ans pour le GPi et 5 ans pour le NST. La perte progressive du bénéfice de la stimulation est parallèle à la dégradation de la réponse des symptômes axiaux à la lévodopa. En conséquence, aux stades avancés de la maladie, l'émergence ou la récurrence des symptômes axiaux, notamment en lien avec la marche, devient la plainte principale des patients stimulés. Ces troubles affectent en effet fortement leur qualité de vie malgré un contrôle optimal des autres symptômes de la triade. Bien que le contrôle de la locomotion par les ganglions de la base reste largement incompris, certains auteurs ont suggéré que la dégradation des scores cliniques de marche au cours du temps pourrait impliquer des circuits neuronaux non-dopaminergiques lors de l'évolution de la maladie (Bonnet et al., 1987; Klawans, 1986). Cette assertion est confortée par l'absence de lien retrouvé entre le freezing et la bradykinésie (Bartels et al., 2003). D'autres structures entreraient donc en jeu avec l'extension du processus pathologique au-delà de la voie dopaminergique nigro-striatale. Il existe deux hypothèses principales : celle d'une implication de la région du PPN et celle d'une implication du lobe frontal.

2. La piste du noyau pédonculopontin

Outre les différents arguments en faveur d'une implication de la région du PPN dans le contrôle locomoteur chez l'animal, (voir chapitre I. « *Neurophysiologie de la marche* » de cette revue de la littérature), d'autres preuves, anatomiques, physiopathologiques et cliniques étayent l'idée de l'existence d'un tel relais chez l'Homme et de son dysfonctionnement à l'origine des troubles de la marche de la MP. L'augmentation considérable du nombre de publications annuelles sur le sujet, de zéro en 1977, à 12 en 1987, 38 en 2007 (Jenkinson et al., 2009) et 70 pour les 11 premiers mois de 2009, témoigne de l'engouement que suscite cette nouvelle cible potentielle de neurostimulation, étant données la gravité de ces symptômes et l'absence de traitement disponible.

2.1. Arguments anatomo-fonctionnels

Chez l'homme, l'étude indirecte, par imagerie cérébrale, de la connectivité du PPN montre les mêmes projections que chez le primate non-humain, incluant les aires motrices corticales, les ganglions de la base, le thalamus, le cervelet et la moelle épinière (Aravamuthan et al., 2007 ; Muthusamy et al., 2007), autrement dit des connexions avec les structures clefs du contrôle moteur. Le PPN reçoit aussi des afférences gabaergiques et glutamatergiques en provenance respectivement de la substance noire réticulée et du NST (Pahapill & Lozano, 2000), et il entretient des relations avec le système dopaminergique grâce à ses efférences vers la substance noire compacte (Charara et al., 1996 ; Takakusaki et al., 1996). Chez le singe, le PPN et le noyau cunéiforme reçoivent une projection dopaminergique, fortement réduite après lésion au MPTP (Rolland et al., 2009). La similarité des connexions observées chez l'homme et chez l'animal est un argument en faveur de l'implication de cette structure dans la motricité humaine et ses pathologies. En effet, chez le primate non-humain la lésion du PPN est à

l'origine d'une akinésie, (Jenkinson et al., 2004 ; Kojima et al., 1997), de troubles de la posture et de la marche (flexion exagérée du tronc et des membres, déviation de l'axe du corps, rigidité de la queue et freezing, (Karachi et al., données non publiées). Chez le rat, la lésion de la voie nigro-striatale entraîne une augmentation de l'activité du PPN, qui devient irrégulière, et la lésion du NST se traduit par un retour à la normale (Breit et al., 2001). D'autres données expérimentales chez l'animal suggèrent aussi une influence importante du PPN sur l'activité du NST puisque la lésion du PPN entraîne une levée de l'hyperactivité du NST chez le rat parkinsonien (Breit et al., 2006), ou l'hyperactivité du NST chez le singe sain (Kojima et al., 1997). Chez l'homme, l'hyperactivité des projections gabaergiques du GPi consécutive à la lésion dopaminergique nigro-striatale de la MP, conduirait à une inhibition anormale du PPN. En fait, les liens anatomiques et physiologiques du PPN et du circuit des ganglions de la base ont conduit Mena-Segovia à suggérer que le PPN fait partie intégrante de ce circuit (Mena-Segovia et al., 2004). Ainsi, parce qu'il entretient des connexions réciproques avec plusieurs structures des ganglions de la base qui dysfonctionnent dans la MP, il est tout à fait plausible que le PPN dysfonctionne également. Dans cette hypothèse, les effets de la stimulation ou de la lésion du PPN chez l'homme pourraient ne pas se limiter à la modulation de cette seule structure mais influencer le fonctionnement de l'ensemble des circuits anatomiques auxquels elle appartient.

Par ailleurs, sur le plan fonctionnel, plusieurs études des réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle locomoteur chez l'homme ont rapporté des activations dans la région du PPN liées à l'activité locomotrice, qu'elle soit réelle (Hanakawa et al., 1999) ou imaginée (Jahn et al., 2008a, b). Plus encore, nous avons enregistré au cours de l'implantation du PPN, des neurones dont la fréquence de décharge augmentait lors d'une tâche de marche mimée (Piallat et al., 2009). Enfin, une récente étude d'imagerie suggère que la dégénérescence ou le dysfonctionnement du PPN sont liés au statut des chutes chez des patients parkinsoniens. En

effet, dans une étude en TEP avec marqueur de l’acétylcholinestérase, Bohnen et al. (2009) ont observé une réduction marquée de l’activité cholinergique du thalamus, attribuée aux projections en provenance du PPN, chez des patients chuteurs comparés à des patients non chuteurs (Bohnen et al., 2009). L’ensemble de ces données contribue à asseoir l’idée de stimuler cette région chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de la marche.

2.2 Arguments cliniques et physiopathologiques

Outre la dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striatale responsable des premières manifestations symptomatologiques de la MP, des données neuropathologiques (Agid et al., 1990) et cliniques (Bonnet et al., 1987 ; Klawans et al., 1986) montrent que le processus lésionnel gagne progressivement des structures non-dopaminergiques. L’apparition des troubles de la marche et du freezing lévodopa-résistants sont l’un des témoins de cette extension du processus pathologique à des réseaux non exclusivement dopaminergiques.

De nombreux arguments suggèrent que le PPN pourrait être la structure non-dopaminergique dont la dégénérescence dans la MP joue le plus grand rôle dans la genèse des troubles locomoteurs. Ainsi, des études post-mortem avec marquage cholinergique ont montré (a) l’existence d’une perte neuronale de 50% dans le PPN de patients parkinsoniens à un stade avancé de maladie, ou encore plus sévère chez des patients souffrant de paralysie supranucléaire progressive (Hirsch et al., 1987) – syndrome dans lequel les troubles de la marche, l’instabilité posturale, le freezing et les chutes prédominent dès le début de la maladie – (b) qu’il existe une corrélation entre l’importance de la dégénérescence des neurones du PPN et celle des troubles de la marche des patients avant le décès (Jellinger et al., 1988 ; Rinne et al., 2008) et (c) que la perte des neurones du PPN est corrélée à celle des neurones de la substance noire pars compacta (Zweig et al., 1989). De même, un lien a été observé entre le diamètre du mésencéphale et la présence de troubles de la marche chez des

patients présentant une hydrocéphalie chronique de l'adulte (Lee et al., 2005), et entre la surface normalisée du mésencéphale et la gravité des troubles posturaux et locomoteurs chez des parkinsoniens (Chastan et al., 2009).

2.3 Stimulation de la région du PPN dans la MP

Les premiers résultats publiés des effets de la stimulation de la région du PPN sont très encourageants (Mazzone et al., 2005 ; Plaha & Gill, 2005 ; Stefani et al., 2007). Dans leur étude portant sur deux patients, Plaha et Gill (2005) notent une amélioration de la marche, du freezing et de la stabilité posturale sous stimulation à basse fréquence du PPN (20-25 Hz), que ce soit sans ou avec lévodopa (Plaha & Gill, 2005). De même, Stefani et al. (2007), dans la première étude à six mois des effets de la stimulation du PPN chez six patients implantés simultanément dans le NST et le PPN, ont rapporté que la stimulation du PPN améliore les scores des items de l'UPDRS III en relation avec la marche et la posture, sans et avec lévodopa (Stefani et al., 2007). Enfin, les résultats d'une étude contrôlée montrent une diminution significative des chutes sous stimulation de la région du PPN (Moro et al., 2009).

3. Implication du lobe frontal dans la survenue du freezing

Plusieurs caractéristiques spécifiques du freezing, notamment l'influence des indices sensoriels extérieurs, de la motivation et des émotions sur sa survenue, en font un symptôme des plus mystérieux (Nieuwboer, 2008; Nieuwboer and Giladi, 2008; Nieuwboer et al., 2006; Yokochi, 2006). Leur exploration scientifique nous renseigne sur la physiopathologie sous-jacente et soulève la possible implication du lobe frontal dans la survenue du freezing au stade avancé de la MP. Cette idée que la marche n'est pas simplement une activité motrice

automatique, sur-apprise mais est associée à des processus cognitifs de haut niveau est de plus en plus admise (Yogev-Seligmann et al., 2008 ; Yogev et al., 2005 ; Hausdorff et al., 2006).

3.1 Le défi de mesurer le freezing

a. Le freezing : un symptôme épisodique et aléatoire

Objectiver le freezing en situation expérimentale ou lors d'une consultation clinique peut parfois véritablement relever d'un défi (Nieuwboer & Giladi, 2008). Ce phénomène a été attribué à la forte implication motivationnelle et émotionnelle induite par le contexte d'évaluation, à l'origine d'une recrudescence attentionnelle. A ce sujet, Verger & Hesnard (1922) disaient à propos de la perte de l'aisance du mouvement qui est de mise dans la MP, que le patient était « *condamné aux mouvements volontaires à perpétuité* ». Autrement dit, le patient demeurerait capable d'accomplir une marche satisfaisante sous réserve d'un effort mental important, comme le soulignait déjà Charcot en 1880 pour les mouvements de façon générale : « *Entre la pensée et l'acte, il s'écoule un temps relativement considérable* ».

b. Les kinésies paradoxales

« *Qui ne peut marcher, qu'il courre !* ». Si pris au premier degré, ce proverbe espagnol peut sembler audacieux, il prend tout son sens dans la MP dans laquelle ce sont les programmes moteurs automatiques qui sont prioritairement atteints. Il est ainsi toujours surprenant d'observer le paradoxe entre la capacité qu'a un patient parkinsonien d'exécuter plus facilement une tâche motrice complexe qu'une tâche motrice à priori plus simple. La majorité des patients conservent la course plus longtemps que la marche et gravissent des escaliers sans aucun problème, contrastant très fortement avec leur capacité limitée à marcher sur une surface plane. Un autre exemple de kinésie paradoxale est lié à la facilitation de la marche par un indice extérieur rythmique, qu'il soit temporel, dans le cas d'indices auditifs (Thaut et al.,

1996 ; McIntosh et al., 1997 ; Willems et al., 2006), ou spatial, dans le cas d'indices visuels réguliers de type ligne au sol (Martin, 1967 ; Morris et al, 1994). Une diminution du nombre et de la durée des épisodes de freezing (Dietz et al., 1990 ; Riess, 1998) ainsi qu'une amélioration de la vitesse de marche et de la longueur de pas a été rapportée (Okuma, 2006 ; Rubinstein et al., 2002 ; Lim et al., 2005). L'effet produit a l'avantage d'être immédiat (Morris et al., 1996 ; Lewis et al., 2000 ; Dibble et al., 2004), mais mobilise entièrement l'attention des patients au cours de la marche.

c. Mécanismes d'action

Même si les mécanismes d'action de ces phénomènes ne sont pas encore tout à fait compris l'hypothèse principale propose que la facilitation observée repose sur des mécanismes de recrutement attentionnel (Canning., 2005), transformant un mouvement automatique en un mouvement conscient, contrôlé. En effet, le dysfonctionnement du circuit des GB entraîne la perte de l'automaticité des mouvements et en particulier de la marche. Les indices visuels pourraient impliquer la boucle cérébello-pariéto-prémotrice, et contourner ainsi les circuits atteints dans la MP (Azulay et al., 1999). Les mécanismes impliqués dans ces effets suivent le même principe que ceux responsables de la difficulté à cliniquement objectiver le freezing en situation de test ou lors d'une consultation médicale. De même, l'exacerbation des difficultés à la marche en condition de double tâches ou dans toute autre situation susceptible de distraire ou de stresser le patient (obstacles sur le chemin, foule, sonnerie de téléphone, événement imprévu...) suggère une forte implication des mécanismes attentionnels et émotionnels dans le contrôle de la locomotion (Woollacott et Shumway-Cook, 2002 ; Camicioli et al., 1998). Corollairement, le déclin progressif des capacités attentionnelles et des fonctions exécutives avec l'âge et l'évolution de la MP menace l'habileté des patients à s'en remettre de façon consciente à des entrées frontales afin de réguler ou maintenir la marche.

3.2. Relation entre troubles de la marche et syndrome dysexécutif

Dans le premier chapitre de cette revue de la littérature, sur les bases neurophysiologiques de la locomotion, nous avons vu comment le cortex était impliqué lors de cette activité pourtant longtemps considérée automatique. L'AMS joueraient dans la programmation et la planification nécessaires à l'initiation et la terminaison volontaire de la marche, ainsi que dans la coordination bilatérale des membres dont on a vu qu'elle pouvait faire défaut chez des patients présentant un freezing de la marche (Plotnik & Hausdorff, 2008 ; Plotnik et al., 2008). Dans sa revue sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents au freezing de la marche, Hashimoto (2006) insiste sur le rôle prépondérant de l'AMS. De façon générale, la capacité à naviguer dans un environnement complexe afin d'atteindre l'objectif désiré est le témoin d'une implication corticale dans la survenue de troubles de la marche. Elle fait appel à différents processus parmi lesquels la planification, l'inhibition, la flexibilité et l'attention divisée, qui sont au cœur du fonctionnement exécutif. Même si différentes régions cérébrales pourraient sous-tendre ces processus, une implication pariéto-frontale en serait la base principale (Collette et al., 2006 ; Alvarez & Emory, 2006). Dans ce sens, des études d'imagerie fonctionnelle montrent des activités frontales et pariétales associées à la locomotion (Malouin et al., 2003). Il n'est ainsi pas exclu qu'un dysfonctionnement exécutif interfère avec le bon déroulement locomoteur. Cette relation transparaît chez des populations allant de la personne âgée saine, à des patients neurologiques, chez qui une mauvaise performance sur des tests mesurant le fonctionnement exécutif est corrélée à de mauvaises performances locomotrices (Ble et al., 2005 ; Holtzer et al., 2006 ; Yogev et al., 2005 ; Hausdorff et al., 2006). Les paramètres affectés vont d'une diminution de la vitesse de marche à une augmentation de la variabilité, dont on a vu le caractère pathologique. De façon intéressante, cette association entre fonctionnement exécutif et capacités locomotrices serait d'autant plus forte que la tâche locomotrice est complexe (obstacles), témoin qu'une demande

plus importante en terme de ressources attentionnelles est nécessaire afin d'accomplir la tâche. Dans ce sens, les paradigmes de double tâche, faisant appel à l'attention divisée, ont montré leur pertinence pour révéler un trouble de la marche chez des patients présentant un syndrome dysexécutif (Woolacott & Shumway-Cook, 2002). Ils permettraient de plus, de prédire pour un sujet donné, son risque de chutes (Lundin-Olsson et al., 1997).

Dans l'ensemble, ces données suggèrent qu'il est très probable que syndrome dysexécutif et troubles de la marche partagent, au moins en partie, des bases physiopathologiques communes. L'on comprend dès lors mieux comment de récentes études épidémiologiques ont pu trouver un lien entre troubles de la marche et démence. Dans la MP, une dénervation cholinergique corticale est associée à une diminution des performances aux tests neuropsychologiques et à une démence (Bohnen et al., 2006 ; Dubois & Pillon, 1997). Jusqu'à 78 % des patients parkinsoniens développeraient une démence au stade avancé de la maladie (Emre et al., 2003, 2007 ; Aarsland et al., 2005; Aarsland & Kurz, 2009), l'instabilité posturale et les troubles de la marche comptant parmi les facteurs de risques principaux (Burn et al., 2003; Alves et al., 2006 ; Giladi et al., 2001b). Chez ces patients qui ont, de surcroit, perdu l'automaticité de la marche et dont le contrôle est par conséquent davantage relégué à des processus volontaires, cette détérioration exécutive va mettre en péril la présente stratégie consciente compensatoire, expliquant l'apparition conjointe troubles de la marche/démence (Camicioli et al., 2007). Avec l'aggravation du syndrome dysexécutif, le contrôle locomoteur peut de moins en moins compter sur le cortex frontal, expliquant l'exacerbation observée des difficultés à la marche des patients. Dans une étude récente, les auteurs rapportent la co-occurrence entre freezing et syndrome dysexécutif dans la MP (Amboni et al., 2008). Cette co-occurrence a été également décrite dans d'autres affections à l'origine d'un freezing, communément référencées comme troubles de la marche de niveaux supérieurs dans la classification hiérarchique proposée par Nutt et al. (1993), selon le modèle de Jackson.

3.3 Freezing lévodopa-résistant et syndromes parkinsoniens « plus »

L'hypothèse selon laquelle une dénervation cholinergique frontale pourrait être responsable des troubles de la marche et notamment du freezing lévodopa-résistant dans la MP, est confortée par son observation dans un répertoire varié de pathologies neurologiques impliquant le lobe frontal. Parkinson vasculaire hydrocéphalie chronique, dégénérescence cortico-basale, freezing primaire progressif, tumeur frontale en sont les exemples (Factor et al., 2008, 2002 ; Pfitzenmeyer et al., 2005 Atchison et al., 1993 ;). Un dysfonctionnement exécutif pouvant atteindre le stade démentiel est caractéristique de ces pathologies. L'administration de donepezil, un anticholinestérasique permettant d'augmenter la transmission cholinergique dans le CNS a prouvé son efficacité au cours d'une étude impliquant deux patients atteints d'un freezing primaire progressif (Kondo, 2006). Bien qu'il ne soit pas possible de conclure quant aux régions effectivement activées, l'absence d'effet du donepezil dans cette même étude chez des patients présentant une paralysie supra-nucléaire progressive pourrait suggérer un rôle clé du cortex frontal dans la survenue du freezing primaire progressif. Dans ce sens, une augmentation de la perfusion dans le cortex frontopariétal a été rapportée suivant l'administration de donepezil chez un patient présentant un freezing primaire progressif (Yener et al., 2005).

ARTICLES

Justification de l'étude

Les chutes qu'ils sont susceptibles d'entraîner font des troubles de la marche de la personne âgée un problème de santé publique (Snijders et al., 2007). Mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents devient en conséquence une priorité majeure. Dans ce sens, la MP pourrait constituer un bon modèle d'étude des troubles de la marche communément observés au cours du vieillissement normal (Figure 8). Une revue bibliographique des effets de la stimulation cérébrale profonde (article 1), l'étude comparative de leur réponse aux traitements dopaminergique et par stimulation du NST (article 2), ainsi que l'étude de leur relation avec le fonctionnement exécutif (article 3) nous ont permis d'apporter des éléments de réponse à la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles de la marche de la MP et corollairement, de la personne âgée.

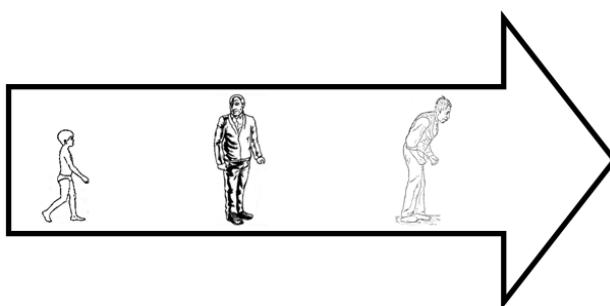


Figure 8. Illustration de la probable existence d'un continuum vieillissement normal / MP.

Ces troubles de la marche s'immiscent insidieusement dans la vie des patients, devenant au stade avancé de la MP l'une de leurs plaintes principales et posant un réel problème de prise en charge thérapeutique. Les progrès réalisés par ailleurs dans le traitement de la MP font que les patients sont de plus en plus nombreux à atteindre les stades avancés de leur maladie. Outre les effets secondaires de la stimulation de la région hautement fonctionnelle du PPN (articles 4 et 5), nous rapportons les résultats sur la marche issus des premières études randomisées et en double aveugle (articles 6 et 7).

- I -

**Vers une meilleure compréhension de la
physiopathologie des troubles de la marche
des stades avancés de la MP**

- ARTICLE 1 -

1. Effet de la stimulation cérébrale profonde sur le freezing de la marche dans la MP

Mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente au freezing de la marche passe par la connaissance de sa réponse aux traitements actuels, par stimulation cérébrale profonde et par dopathérapie. Nous présentons une revue de la littérature sur la question, qui a fait l'objet d'une publication dans la revue *Movement Disorders*.

Deep Brain Stimulation Effect on Freezing of Gait

Murielle U. Ferraye, MSc,^{1,2*} Bettina Debû, PhD,^{1,2} and Pierre Pollak,^{1,2} MD

¹INSERM, U836, Grenoble Institute of Neuroscience, Grenoble, France

²Université Joseph Fourier, Grenoble, France

Abstract: The majority of patients with Parkinson's disease suffer from freezing of gait (FOG), which responds more or less to levodopa. Thalamic stimulation, mainly used in the treatment of tremor dominant Parkinson's disease is ineffective in FOG. GPi stimulation moderately improves FOG, but this effect may abate in the long term. STN stimulation was reported to improve levodopa-responsive FOG. In some patients, the benefit from levodopa is greater than that from STN stimulation, and levodopa and STN stimulation can have additive effects. On the contrary, STN stimulation is ineffec-

tive on levodopa-resistant FOG. In the few cases of levodopa-induced FOG, STN stimulation can indirectly be effective, thanks to a great decrease or arrest of levodopa. Stimulation of the pedunculopontine nucleus has recently been performed in small groups of patients suffering from both off- and on-levodopa gait impairments. The first results appear encouraging, but they need to be confirmed by controlled studies in larger series of patients. © 2008 Movement Disorder Society

Key words: Parkinson disease; freezing of gait; deep brain stimulation

Freezing of gait (FOG), an unpredictable and sudden inability to start or continue walking, is common in patients with advanced Parkinson's disease (PD).¹ It often occurs as a start hesitation, when the patient's attention is shifted, or during a directional change. It can be responsible for falls as the upper body continues moving forward while the feet remain glued to the ground.² It is therefore a disabling phenomenon affecting the patients' autonomy and quality of life.³ The underlying pathophysiology is poorly understood and FOG remains an important problem as patients' management is complex. Indeed, some forms are improved by levodopa (L-dopa responsive FOG), while others are not (L-dopa resistant FOG).

Deep brain stimulation (DBS) has replaced neurolesioning in the treatment of PD⁴ since it was first introduced in the eighties.⁵ Because the procedure is revers-

ible, neuronal tissue can be preserved. In addition, the stimulation parameters can be adjusted to the patients' individual disease evolution. The neurosurgical treatment of PD includes stimulation of three brain targets including the ventral intermediate thalamic nucleus (Vim),⁵ the globus pallidus internus (GPi),⁶ and the subthalamic nucleus (STN).⁷ However, the efficacy of DBS of these targets on FOG and gait disorders has been disappointing and remains much debated, emphasizing the need for novel therapeutic approaches. More recently, the pedunculopontine nucleus (PPN) has emerged as a possible target for gait impairments, although its efficacy remains to be reliably demonstrated. We herein review the literature on DBS of the different current targets to assess their efficacy on FOG and gait disorders, their limits and their possible adverse effects.

VIM STIMULATION

Vim stimulation is the alternative to thalamotomy, and mainly aims at suppressing tremor. Improvement in limb akinesia or rigidity are limited,⁸ and neither axial symptoms nor gait seem to improve with Vim stimulation.^{8,9} Although some authors reported improvement of balance,¹⁰ or postural sway¹¹ but this may only concern

*Correspondence to: Murielle U. Ferraye, CHU de Grenoble, Pavillon de neurologie, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France.
E-mail: Murielle.Ferraye@e.ujf-grenoble.fr

No potential conflict of interest.

Received 20 September 2007; Revised 17 December 2007;
Accepted 15 January 2008

Published online 25 July 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.21975

a minority of patients, since disequilibrium has been reported as an adverse effect of bilateral Vim stimulation.⁸ Thus, overall, only tremor dominant PD truly benefits from Vim stimulation. In contrast, GPi and STN stimulation improve the whole PD triad.

GPi STIMULATION

GPi stimulation mainly improves both the on-drug symptoms of PD^{12,13} and, to some extent, off-drug symptoms including gait.¹² Whereas it is preferentially indicated for patients with L-dopa-induced dyskinesias (LID) and motor fluctuations, Krack et al.,¹² reported a 5.5 points reduction of the gait score (sum of items 13 "walking," 14 "freezing," and 15 "falling" of the UPDRS II, and 29 "gait" and 30 "postural stability" of the UPDRS III) when comparing the preoperative off-L-dopa and the 6 months follow-up postoperative off-L-dopa/on-stimulation scores (13.5 ± 3.9 vs. 8.0 ± 4.2). Similarly, in a review of the literature on stereotactic surgery for gait disorders, Bakker et al.¹⁴ found that patients with L-dopa-responsive symptoms before surgery benefit from GPi stimulation for up to 1 year. However, the efficacy of GPi stimulation may not persist over time and the time scale of the progressive benefit loss^{15–18} could depend on the type of symptoms. Improvement in rigidity can be sustained for up to five years.¹⁸ Regarding gait and FOG, when off-medication, the stimulation-induced improvement is still present after 2 years¹⁵ and can even persist after up to 3–4 years.¹⁷ Yet, in the same studies, when on-medication, the on-stimulation scores were worse 3–4 years after surgery than 1 year after. Thus, although there was an improvement 1 year after surgery under combined treatment conditions (L-dopa and stimulation), 3–4 years after surgery the scores no longer differed from the on-medication pre-surgery baseline.¹⁸

In addition, although on-drug PD symptoms such as LID are improved by GPi stimulation, levodopa-resistant FOG is not.¹⁷ Thus, only L-dopa-responsive FOG and gait disorders may benefit from GPi stimulation, albeit with a decline over time. This decline has been attributed to the large size of the structure as well as its relatively low density of neurons.¹⁶

Finally, in one study,¹⁵ three patients (out of 6) developed L-dopa and stimulation-resistant FOG 1 year after GPi implantation. On medication GPi stimulation related worsening of gait has also been reported by Houeto et al.¹⁶ as well as Krack et al.¹² It has been attributed to electrode placement within the GPi. Specifically, stimulating deep contacts within the ventral part of the GPi is very effective on LID, but could

inhibit the antiakinetic effect of L-dopa.^{16,19} High stimulation intensities¹³ could be also responsible for the observed adverse effects through electrical current spread to the ventral part of the GPi. Nevertheless, interference with the beneficial effects induced by L-dopa constitutes a limit to the use of GPi stimulation.

STN STIMULATION

Progress in understanding of basal ganglia pathophysiology fuelled the interest in stimulating the STN. To test the hypothesis that increased glutamatergic activity in the STN, leading to increased inhibitory afferents to the cortex, was responsible for PD symptoms,²⁰ Bergman et al.²¹ lesioned the STN in MPTP-treated monkeys. The resulting reduction in contralateral symptoms supported the hypothesis and led the way to STN high frequency stimulation, first in the MPTP monkey,²² then in humans. Today, STN stimulation is deemed to be the gold standard in the surgical treatment of PD symptoms.¹² The response to L-dopa before surgery is the best predictor of the outcome of STN stimulation.^{12,23–25} However, as the disease progresses, the response of axial symptoms to L-dopa deteriorates.^{26,27} Thus, whether FOG and gait disorders remain improved several years after STN implantation is matter of debate. On the basis of a review of the literature, Hamani et al.²⁸ reported an improvement of 64% for gait and 69% for postural stability 1 year after surgery. Bejjani et al.²⁹ also concluded that, 6 months after surgery, axial parkinsonian symptoms, including FOG, can be improved by STN stimulation, although the axial UPDRS subscore computed in this study included nongait related symptoms (speech, neck rigidity...). When gait and FOG are assessed using the FOG item of the Activity of Daily Living (UPDRS part II), the benefit has been shown to be maintained for up to 2 years after surgery.³⁰ In the latter study, half of the patients who suffered from FOG off-L-dopa before surgery no longer did under stimulation 2 years after. Yet, for the other half of the patients, STN stimulation appeared to have failed replicating the L-dopa-induced improvement observed before surgery. Furthermore, there could be a mild worsening of gait and FOG after 5 years,³¹ which is reminiscent of the reduced responsiveness of axial symptoms to L-dopa in the long term.

L-dopa-Responsive Versus L-dopa Resistant FOG

As already mentioned, the best response to STN stimulation is obtained for symptoms that respond to

L-dopa before surgery.^{12,23–25} Hence, regarding FOG and gait disorders, different outcomes should be observed depending on the response to L-dopa before surgery. Overall, two profiles can be seen depending on disease duration. In the early stage of the disease,³² FOG is seen in about 26% of PD patients, and, in most cases, it is alleviated by L-dopa. For these patients, STN stimulation fully replicates the L-dopa-induced improvement seen before surgery.^{30,31,33–35} In contrast, L-dopa-resistant FOG is mainly encountered in advanced PD,³ and because the surgery will not improve the symptoms it is contraindicated, especially if FOG is the main complaint. However, some patients are operated on although their FOG is not fully L-dopa-responsive. For these patients, FOG has been shown to persist under stimulation.^{17,29,30,34} To sum up, L-dopa-resistant FOG resists to STN stimulation.

Comparison of Levodopa and STN Stimulation Effects on Gait

Since STN stimulation improves L-dopa-responsive FOG and gait disorders, the two treatments can be considered to be qualitatively similar. Nevertheless, a number of studies analyzing gait parameters such as cadence, step length, and velocity have aimed at determining whether both treatments quantitatively improve FOG and gait disorders to the same extent. Overall, the results show that, when administered alone, each treatment tends to produce the same effects to the same extent. Thus, L-dopa and STN stimulation equally improve stride length and velocity.^{36,37} In addition, in most studies, cadence remained unchanged whatever the treatment,^{38,39} although in some instances it was better improved by STN stimulation than by L-dopa.³⁴ In contrast, other studies suggest a lesser efficacy of STN stimulation relative to L-dopa.^{34,40} Stolze et al.³⁴ found that the improvement in stride length induced by STN stimulation was less marked than that induced by L-dopa. In addition, in a study involving a large consecutive series of patients with PD, Ferraye et al.⁴⁰ analyzed a composite gait subscore (sum of items 13 “walking” and 14 “freezing” of the UPDRS Part II, and item 29 “gait of the UPDRS Part III), the ability of the patients to perform the Stand Walk Sit Test and the frequency of FOG episodes before and after STN surgery. Results showed that although most L-dopa-responsive gait impairments were well controlled either by L-dopa or by stimulation, in some cases there was a failure of stimulation to replicate the L-dopa-induced improvement.

It has been suggested that the age of the patients could account for these differential effects,⁴¹ STN

stimulation being less effective than L-dopa on axial features in patients above 70 years of age, but not in younger patients. In addition, in patients above 70, the post-surgery medication needed to reach the level of improvement produced by medication before the surgery depends on the patients’ preoperative off medication gait score.⁴¹ With scores above 3, stimulation alone does not appear to produce the same beneficial effects as L-dopa before surgery, suggesting that it is less effective. On the other hand, the combination of L-dopa and STN stimulation can have a synergistic effect on axial symptoms including freezing, walking, and postural stability.²⁹ In the long run, however, L-dopa itself could be responsible for the emergence of FOG.^{1,3,42} In contrast to L-dopa-resistant FOG, this “L-dopa-induced” FOG indirectly benefits from STN stimulation, as surgery enables the withdrawal or at least the reduction of drug intake.

Finally, a few patients develop FOG following STN stimulation,^{40,43} with FOG disappearing at stimulation arrest. A misplacement of electrodes or a negative influence of high frequency stimulation on neural systems involved in FOG could be responsible for this effect.

FROM GPi AND STN TO NEW DBS TARGETS

Overall, GPi and STN stimulations do improve gait disorders and FOG when L-dopa-responsive. However, the observed improvement is short-lived, lasting up to 4 years of stimulation for GPi, and 5 years for STN. The progressive loss of stimulation benefits parallels the degradation of the responsiveness of axial symptoms to L-dopa. Consequently, in advanced stages of PD, the emergence or recurrence of axial and gait symptoms become the patients’ main complaint and strongly affects their quality of life in spite of optimal control of the PD triad.

Although we do not yet fully understand how the basal ganglia control gait performance, it has been suggested that nondopaminergic neuronal circuits could come into play as the disease progresses,^{26,27} possibly explaining the worsening of the clinical gait scores over time. Extension of the pathological process beyond the nigro-striatal dopaminergic pathway implies the involvement of other structures. Considering the influence of external sensory cues⁴⁴ and that of motivation and emotion on FOG, the involved structure is likely to be linked to the sensory and limbic systems in addition to the basal ganglia loop. Hypotheses point to the basal ganglia-brainstem systems.⁴⁵ Indeed, because the function of the basal ganglia structure is

disrupted in PD, the brainstem motor areas to which they project and which they control are likely to be dysfunctional as well, resulting in the observed gait impairments.⁴⁶ New therapeutic approaches involving the PPN are therefore being explored.

PPN STIMULATION

Data strongly suggest that the PPN, a structure localized within the brainstem and showing reciprocal connections with the basal ganglia,⁴⁷ is a likely candidate. This nucleus is part of the so-called mesencephalic locomotor region (MLR, i.e., the cuneiform nucleus and the noncholinergic part of the PPN) within which it is possible to elicit controlled locomotion in animals.^{48,49} Neuronal networks controlling muscle tone and locomotion have been found in this area,⁴⁵ and there are direct projections from the PPN to the spinal cord.⁵⁰ In addition, animal data suggest an important influence of the PPN on STN activity, as lesions of the PPN result in the reversal of STN hyperactivity in Parkinsonian rats⁵¹ or hyperactivity in healthy monkeys.⁵² The cholinergic and noncholinergic connections of the PPN with dopaminergic neurons of the basal ganglia nuclei could underlie a role in the integration of motor and nonmotor functions such as controlling behavioral arousal, attention, and reward.⁵³ This could explain why FOG improves when the patient pays attention to external cues. In addition, the PPN has been shown to receive emotional signals from the limbic structures through connections with the nucleus accumbens.⁵⁴

The idea that the PPN is involved in human locomotion is supported by the clinical description of a patient who was unable to stand and initiate stepping following an hemorrhage into the tegmentum of the posterior midbrain involving the right pedunculopontine area.⁵⁹ Similarly, Hathout et al.⁶⁰ reported on 3 patients presenting with gait ataxia due to an infarct within the dorsal midbrain where the PPN is located. Further evidence for a role of the PPN in modulating gait in humans rest on post-mortem studies of cholinergic cell groups showing (a) a neuronal loss in the PPN of patients with advanced PD or with progressive supranuclear palsy⁶¹ in whom gait disorders, postural instability, FOG and falls are dominant from the onset of the disease, and (b) that the extent of degeneration of PPN neurons correlates with the patients' levels of pre-mortem gait dysfunction.⁶² In PD, the PPN is thought to be abnormally inhibited because of the hyperactivity of the GABAergic projections arising from the GPi. The functional anatomy of the mesencephalic locomotor center, which belongs to the reticular formation, is unknown in humans.

The perspective of the PPN as a new therapeutic target for gait related symptoms has nevertheless enticed several groups, once Mazzone et al.⁶³ ensured the feasibility and safety of PPN electrode implantation. In the first clinical open study of two PPN implanted patients, Plaha and Gill⁶⁴ reported that low frequency stimulation of the PPN (20–25 Hz) improved gait, FOG and postural stability both on- and off-medication. More recently, Stefani et al.⁶⁵ also reported improvements on gait and posture in a 6 months follow-up open study involving 6 patients with PD simultaneously implanted in the STN and the PPN. However, the effect of PPN stimulation on FOG has not yet been examined.

Double-blind randomized studies are needed to validate the PPN as a new therapeutic target for gait disorders. In addition, as the PPN is hardly visible on MRI scans, it is difficult to confirm that the electrodes actually are in the PPN in the patients operated on so far. Indeed, Stefani et al.⁶⁵ may have not targeted the PPN.⁶⁶ It therefore appears necessary to confirm both the precise neuronal structures stimulated by the electrodes implanted in the brainstem and the beneficial stimulation-induced effects on FOG and gait disorders.

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge the Michael J. Fox Foundation for the financial support of Murielle Ferraye.

REFERENCES

1. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42:333–339.
2. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19:871–884.
3. Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108:53–61.
4. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thalamolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1960;35:358–377.
5. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344–346.
6. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994;35:1126–1129; discussion 1129–1130.
7. Pollak P, Benabid AL, Gross C, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1993;149:175–176.
8. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289–296.
9. Defebvre L, Blatt JL, Blond S, Bourriez JL, Gieu JD, Destee A. Effect of thalamic stimulation on gait in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996;53:898–903.

10. Ondo WG, Almaguer M, Cohen H. Computerized posturography balance assessment of patients with bilateral ventralis intermedius nuclei deep brain stimulation. *Mov Disord* 2006;21:2243–2247.
11. Pinter MM, Murg M, Alesch F, Freundl B, Helscher RJ, Binder H. Does deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius affect postural control and locomotion in Parkinson's disease? *Mov Disord* 1999;14:958–963.
12. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121(Part 3):451–457.
13. Tronnier VM, Fogel W, Kronenbuerger M, Krause M, Steinworth S. Is the medial globus pallidus a site for stimulation or lesioning in the treatment of Parkinson's disease? *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;69(1–4 Part 2):62–68.
14. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1092–1099.
15. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998;89:713–718.
16. Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, et al. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 2000;55:728–730.
17. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128(Part 10):2240–2249.
18. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:871–875.
19. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;43:180–192.
20. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375.
21. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436–1438.
22. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5:382–389.
23. Charles PD, Van Bleercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932–934.
24. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:80–83.
25. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125(Part 3):575–583.
26. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539–1542.
27. Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986;1:187–192.
28. Hamani C, Richter E, Schwab JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005;56:1313–1321; discussion 1321–1314.
29. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:595–600.
30. Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:461–464.
31. Krack P, Batir A, Van Bleercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925–1934.
32. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712–1721.
33. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105–1111.
34. Stolze H, Klebe S, Poepking M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001;57:144–146.
35. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K. Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1999;45:41–47; discussion 47–49.
36. Krystkowiak P, Blatt JL, Bourriez JL, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa treatment on gait abnormalities in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:80–84.
37. Xie J, Krack P, Benabid AL, Pollak P. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *J Neurol* 2001;248:1068–1072.
38. Faist M, Xie J, Kurz D, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124 (Part 8):1590–1600.
39. Liu W, McIntire K, Kim SH, et al. Quantitative assessments of the effect of bilateral subthalamic stimulation on multiple aspects of sensorimotor function for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:503–508.
40. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, et al. Effects of Subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson Disease. *Neurology* (in press).
41. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004;63:1952–1954.
42. Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation—a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973;288:1113–1115.
43. Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci* 2007;258:99–103.
44. Yokochi F. Effect of deep brain stimulation on freezing gait. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:S67–S69.
45. Takakusaki K, Oohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Prog Brain Res* 2004;143:231–237.
46. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123(Part 9):1767–1783.
47. Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci* 2004;27:585–588.
48. Eidelberg E, Walden JG, Nguyen LH. Locomotor control in macaque monkeys. *Brain* 1981;104(Part 4):647–663.
49. Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD. The pedunculopontine nucleus—auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 1995;47:105–133.
50. Skinner RD, Kinjo N, Henderson V, Garcia-Rill E. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the spinal cord. *Neuroreport* 1990;1:183–186.
51. Breit S, Lessmann L, Unterbrink D, Popa RC, Gasser T, Schulz JB. Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *Eur J Neurosci* 2006;24:2275–2282.
52. Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, et al. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997;226:111–114.

53. Kitai ST. Afferent control of substantia nigra compacta dopamine neurons: anatomical perspective and role of glutamatergic and cholinergic inputs. *Adv Pharmacol* 1998;42:700–702.
54. Steiniger-Brach B, Kretschmer BD. Different function of pedunculopontine GABA and glutamate receptors in nucleus accumbens dopamine, pedunculopontine glutamate and operant discriminative behavior. *Eur J Neurosci* 2005;22:1720–1730.
55. Garcia-Rill E, Skinner RD. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 1988;27:639–654.
56. Jenkinson N, Nandi D, Miall RC, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport* 2004;15:2621–2624.
57. Nandi D, Liu X, Winter JL, Aziz TZ, Stein JF. Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. *J Clin Neurosci* 2002;9:170–174.
58. Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002;125(Part 11):2418–2430.
59. Masdeu JC, Alampur U, Cavalieri R, Tavoulareas G. Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 1994;35:619–621.
60. Hathout GM, Bhidayasiri R. Midbrain ataxia: an introduction to the mesencephalic locomotor region and the pedunculopontine nucleus. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:953–956.
61. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5976–5980.
62. Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:540–543.
63. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1877–1881.
64. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1883–1887.
65. Stefanis A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130(Part 6):1596–1607.
66. Yelnik J. PPN or PPD, what is the target for deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Brain* 2007;130(Part 9):e79; author reply e80.

- ARTICLE 2 -

2. Effet de la stimulation du NST et de la lévodopa sur le freezing de la marche dans la MP

Nous avons comparé dans une large cohorte de patients stimulés depuis un an dans le NST, les effets de la lévodopa à ceux de la stimulation sur le freezing de la marche. Nous discutons les implications physiopathologiques de ces effets. Ces données ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Neurology*.

Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease

M.U. Ferraye
B. Debû, PhD
V. Fraix, MD
J. Xie-Brustolin, MD,
PhD
S. Chabardès, MD
P. Krack, MD, PhD
A.-L. Benabid, MD,
PhD
P. Pollak, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to M.U. Ferraye, Université de Grenoble, INSERM U836, CHU de Grenoble, Pavillon de neurologie, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France Murielle.Ferraye@e.ujf-grenoble.fr

ABSTRACT

Objective: We studied the effects of subthalamic nucleus (STN) stimulation vs levodopa on freezing of gait (FOG) and gait impairments in a large consecutive series of patients with Parkinson disease with bilateral STN stimulation.

Methods: One hundred twenty-three patients performed the Stand Walk Sit Test before and 1 year after surgery both off and on levodopa and off and on stimulation.

Results: Before surgery, 25 patients displayed FOG episodes and 48 were unable to complete the Stand Walk Sit Test when off levodopa. Both symptoms were alleviated by levodopa. After surgery, STN stimulation reproduced the improvement induced by levodopa before surgery in all but two patients with FOG and five others unable to walk. In 11 patients, FOG or inability to perform the test first occurred after surgery. In all patients but those experiencing FOG during the Stand Walk Sit Test before surgery, the benefit of STN stimulation did not reach that of levodopa before surgery. In patients with FOG before surgery, the effect of STN stimulation did not differ from that of levodopa either before or after surgery.

Conclusions: Overall, subthalamic nucleus stimulation improved levodopa-responsive freezing of gait in most patients, although it was not always as effective as levodopa to improve gait impairments. In addition, surgery can induce gait problems in some patients.

Neurology® 2008;70:1431–1437

GLOSSARY

FOG = freezing of gait; **PD** = Parkinson disease; **STN** = subthalamic nucleus; **SWST** = Stand Walk Sit Test; **UPDRS** = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Freezing of gait (FOG) is an impairment of gait initiation or a sudden inability to continue moving forward.¹ It is a common and disabling symptom of Parkinson disease (PD), affecting patients' quality of life.² FOG is a complex phenomenon, some forms being improved by levodopa or subthalamic nucleus (STN) stimulation (levodopa-responsive FOG), whereas others are not (levodopa-resistant FOG) or are even worsened by prolonged levodopa therapy.³ Although the beneficial effects of STN stimulation on PD cardinal motor symptomatology are well established, evidence for its beneficial influence on FOG are either lacking or contradictory. The efficacy of STN stimulation has been shown to depend on the degree of the preoperative responsiveness to levodopa.^{4,5} Hence, levodopa-resistant FOG was reported not to be improved by STN stimulation.^{6–8} However, these conclusions rest on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), in which only item 14 of part II (Activity of Daily Living) scores the occurrence of FOG episodes. More specific assessments of the actual frequency of FOG episodes and objective, quantitative measures are needed to better appreciate the therapeutic impact of treatments.

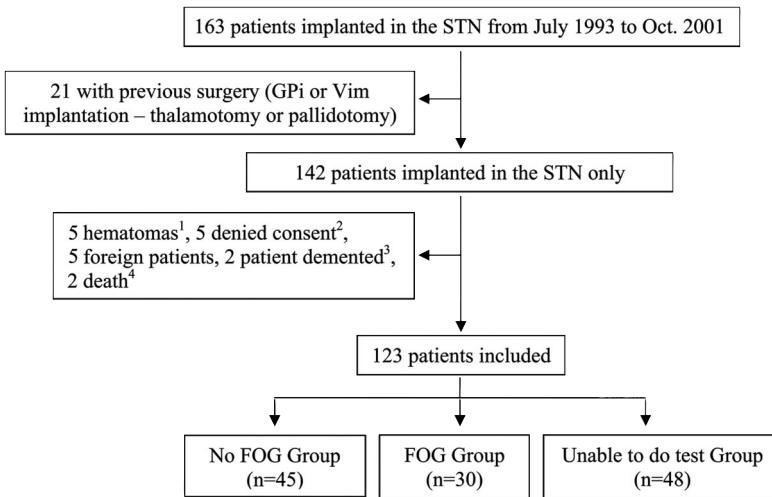
We therefore investigated the influence of bilateral STN stimulation on FOG and gait impairments in a large group of patients with PD using both a composite gait score based on UPDRS parts II and III subscores and performance on the Stand Walk Sit Test

From Université de Grenoble (M.U.F., B.D., V.F., S.C., P.K., A.-L.B., P.P.), INSERM U836, Grenoble Institut des Neurosciences and Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France; and Université Claude Bernard Lyon I (J.X.-B.), Lyon, France.

Supported by The Michael J. Fox Foundation (M.U.F.).

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Figure Distribution of the patients whose data were included in the study



Nineteen patients were excluded from the study because of ¹permanent neurologic sequelae, ²either dopamine intake refusal or off conditions refusal, ³inability to understand the instructions, or ⁴suicide 6 months after surgery (1) or myocardial infarct 11 months after surgery (1). Groups are based on baseline (off medication before surgery) state: no FOG for patients who did not experience FOG, FOG for patients experiencing FOG and unable for patients unable to perform the Stand Walk Sit Test. FOG = freezing of gait.

(SWST). The effect of bilateral STN stimulation was compared with that of levodopa both before and after surgery.

METHODS Patients. We analyzed the preoperative and 1-year follow-up postoperative data from the first consecutive 163 patients bilaterally implanted in the STN in the Movement Disorders Unit of the Grenoble University Hospital (figure). All patients performed the SWST as part of the Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation protocol.⁹ Twenty-one patients had undergone another brain surgery before STN implantation and were excluded from the study because the first surgery might have had an influence on FOG and gait control. Of the remaining 142 patients, 19 had surgery related complications or had missing data. These patients did not differ from the rest of the cohort regarding gait and FOG symptoms. Therefore, 123 patients implanted between July 1993 and October 2001 were included. All had been treated preoperatively with levodopa and/or dopamine agonist drugs.

Clinical evaluation. All patients were evaluated during the month before surgery and 1 year after surgery. Assessment was performed under two conditions before surgery (off and on medication) and under four conditions after surgery (off medication/off stimulation; off medication/on stimulation; on medication/off stimulation; on medication/on stimulation)^{10,11} for a total of six conditions. Patients were evaluated off medication after an overnight fasting and withdrawal of medication and again after administration of a suprathreshold dose of levodopa (on medication).¹¹ After surgery, patients were given the same levodopa dose as before surgery. Off stimulation evaluation was conducted after a 30- to 60-minute stimulation arrest.¹²⁻¹⁴ The evaluation included the complete UPDRS and the SWST.

Data analysis. Gait and occurrence of FOG were assessed using: 1) a composite gait score computed from items 14

(freezing when walking) and 15 (walking) of the UPDRS II and item 30 (walking) of the UPDRS III (maximal score 12); and 2) data from the SWST. The SWST is a timed test in which subjects sitting on a chair are instructed to stand, walk along a 7-meter long walkway, turn, walk back to their chair, and sit down (14 meters to and from). The overall duration of the test (expressed in seconds) and the number of FOG episodes were recorded. A FOG episode was defined as an ineffective effort to move forward either akinetic with the feet “glued” to the ground or accompanied by shaking of the legs.¹⁵ Start hesitations and blockades of the ongoing movement, while walking straight ahead or turning, were taken into account. Sit to stand hesitations were not considered as FOG episodes. Patients were asked to perform the test twice and data were averaged. Because some patients never experienced any FOG, and others were unable to complete the SWST under some of the conditions, the effect of STN stimulation vs levodopa treatment was assessed in two ways; we first carried out a qualitative analysis to evaluate the benefit of levodopa treatment and STN stimulation on these symptoms and then performed quantitative analyses on the composite gait score and SWST data.

Qualitative analysis. To evaluate the benefit of levodopa treatment and STN stimulation on FOG, we computed the number of patients who had this symptom before surgery (off, on, or both off and on medication) and the number of those who still experienced FOG after surgery under the different treatment conditions. The same analysis was then carried out for patients who were unable to complete the SWST.

Quantitative analyses. Patients were divided into three groups based on their off medication preoperative state (figure). Those patients who did not experience any FOG were allotted to the “no FOG” group ($n = 45$). Patients who froze while performing the SWST were allotted to the “FOG” group ($n = 30$). Patients unable to perform the test composed the “unable to perform the test” group (unable; $n = 48$). The clinical characteristics of the three groups are shown in table 1. The patients of the unable group had a longer duration of disease than the patients of the no FOG group.

In each group, we compared the composite gait scores under levodopa before and after surgery and the number of FOG and SWST duration under 1) on medication before surgery and after surgery; 2) off medication/on stimulation; 3) on medication/off stimulation; and 4) on medication/on stimulation. Whenever possible (normality of data distribution and equality of variances), we used analyses of variance with repeated measures for comparing conditions. The post hoc Tukey Honestly Significant Difference test was used to locate the origin of significant effects. When parametric tests were precluded, Kruskal-Wallis (for group comparisons), Friedman (for conditions comparisons), and paired Wilcoxon (for pair comparisons) nonparametric tests were used. Threshold for significant effects was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS As can be seen in table 1, before surgery, the patients of the unable group were more impaired than the patients of the no FOG group regarding UPDRS parts II and III. After surgery, the two groups only differed on UPDRS part II. Patients from the FOG group did not differ from patients of either the unable or the no FOG

Table 1 Clinical characteristics of the patients, UPDRS scores, and differences across groups

	Total (N = 123)	No FOG (n = 45)	FOG (n = 30)	Unable (n = 48)
Sex (women/men)	49/74	22/23	7/23	20/28
Mean age at onset of disease	41.7 ± 7.9	41.2 ± 8.3	41.9 ± 6.1	42.1 ± 8.7
Mean age at surgery	55.4 ± 8.7	53.6 ± 9.2	56.4 ± 6.2	57.1 ± 9.2
Mean disease duration	14.2 ± 4.6	12.6 ± 4.7	14.5 ± 3.8	15.5 ± 4.6*
UPDRS II				
Before surgery				
Off med	28.1 ± 7.1	24.4 ± 6.4	28.1 ± 5.7	31.5 ± 6.9*
On med	7.1 ± 5.0	5.6 ± 4.1	7.4 ± 5.3	8.3 ± 5.3
After surgery				
Off med/on stim	11.0 ± 7.0	8.2 ± 5.1	10.2 ± 6.0	14.1 ± 7.8*
On med/on stim	8.4 ± 5.3	7.2 ± 4.9	7.4 ± 4.1	10.2 ± 5.8
UPDRS III				
Before surgery				
Off med	52.2 ± 15.1	45.6 ± 14.0	47.7 ± 10.1	61.2 ± 14.6**
On med	15.2 ± 8.4	12.2 ± 6.9	13.6 ± 6.0	19.1 ± 9.1
After surgery				
Off med/off stim	46.2 ± 16.6	46.8 ± 15.4	40.7 ± 15.5	49.1 ± 17.8*
Off med/on stim	19.5 ± 11.5	16.6 ± 8.8	16.8 ± 11.2	23.8 ± 12.7
On med/off stim	17.5 ± 10.9	14.8 ± 9.1	16.3 ± 10.7	21.3 ± 11.8
On med/on stim	12.5 ± 9.0	9.7 ± 6.7	12.5 ± 9.7	15.4 ± 9.4
UPDRS IV				
Before surgery	10.5 ± 2.9	10.1 ± 2.8	10.5 ± 3.2	11.0 ± 2.8
After surgery	2.2 ± 2.7	1.4 ± 1.9	1.4 ± 1.4	3.4 ± 3.4†

Ages and durations are expressed in years. Data are presented as mean ± SD.

* $p < 0.05$ for the comparison with the no FOG group.

** $p < 0.05$ for the comparison with the no FOG and FOG groups.

#Under the untreated condition, improvement in axial signs: 42%, improvement in limb triad: 16%.

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; FOG = freezing of gait; med = medication; stim = stimulation.

groups under any condition. After surgery, the patients of the unable group had a greater score of motor complications (UPDRS IV) than the patients of the two other groups. Indeed, their levodopa equivalent daily dose after surgery was not reduced as much as that of the other groups (reduction of 57% vs 73% and 70% for no FOG and FOG groups). There were no differences in the stimulation parameters of the three groups (mean amplitude, 3.0 ± 0.4 V [range, 1.9–3.75 V]; mean rate, 144 Hz [range, 115–185 Hz]; mean pulse width, 62 μ s [range, 60–90 μ s]).

Descriptive, qualitative analysis. Influence of surgery on FOG episodes. As can be seen on table 2, 28 patients exhibited FOG before surgery. In five patients, FOG was first seen after surgery when untreated. These five patients did not differ from the rest of the group regarding UPDRS III score or

medication decrease after surgery. Among the 28 patients with FOG before surgery, 25 had levodopa-responsive FOG (the symptom disappeared under medication), one patient had a levodopa-resistant FOG (FOG both with and without levodopa), and two patients exhibited levodopa-induced FOG (FOG under the on medication condition only). Almost all of the 25 patients with levodopa-responsive FOG benefited from STN stimulation. Fifteen patients no longer had FOG episodes after surgery whatever the condition and seven responded well either to medication or to stimulation but still exhibited FOG when untreated. However, for two patients, STN stimulation failed to mimic the levodopa-induced improvement seen before surgery. Therefore, for these two patients, FOG still occurred when on stimulation. One of the two patients with levodopa-induced FOG before surgery no longer had FOG episodes after surgery. Paradoxically, the other patient exhibited FOG only when off medication after surgery.

Regarding the severity of FOG, before surgery, 13 patients off medication and none on medication froze more than once during the test. After surgery, five patients off medication/off stimulation and one under all conditions still froze more than once during the test.

Patients unable to perform the SWST. As can be seen in table 3, 49 patients were unable to perform the SWST before surgery. Six others became unable to do so after surgery, namely four when untreated only, one whatever the condition, and the last one under the two conditions without stimulation. These patients did not differ from the rest of the group regarding UPDRS III score or medication decrease after surgery. Of the 49 patients unable to perform the SWST before surgery, one

Table 2 Number of patients experiencing freezing of gait before and after surgery

After surgery	Before surgery			
	Off med only (n = 25)	On med only (n = 2)	Off and on med (n = 1)	Never (n = 5)
Never	15	1	1	
Off med/ off stim only		7		5
Off med/ off stim and off med/on stim		2		
Other*	1	1		

*See text for details.

med = medication; stim = stimulation.

Table 3 Number of patients unable to perform the Stand Walk Sit Test before and after surgery

		Before surgery		
		Off med only (n = 48)	On med only (n = 1)	Never (n = 6)
After surgery				
Never		31	1	
Off med/off stim only		9		4
Off med/off stim and off med/on stim		5		
Other*		3		2

*See text for details.

med = medication; stim = stimulation.

was only unable under medication because of severely disabling dyskinesias, which prevented him from completing the test. This patient could perform the SWST under all conditions after surgery. The 48 remaining patients were unable to perform the SWST before surgery when off medication only. Almost all of them benefited from the surgery. Indeed, 31 became able to perform the SWST whatever the condition after surgery, and nine responded well either to medication or to stimulation, remaining unable to perform the test when untreated only. Nevertheless, for five patients, STN stimulation failed to reproduce the

levodopa-induced improvement seen before surgery. These five patients were still unable to perform the SWST without medication after surgery. The last three patients unable to perform the SWST before surgery remained so after surgery under various combinations of conditions. One of them was unable whatever the condition, another one under all conditions except when off medication/on stimulation, and the last one under all conditions except when on medication/off stimulation.

Quantitative analysis. UPDRS composite gait score.

The composite gait score of the unable group was significantly worse than that of the no FOG and FOG groups under any condition. In addition, when off medication before surgery, the composite gait score of the FOG group was also worse than that of the no FOG group. In each group, the composite gait score was significantly worse off medication before surgery (no FOG group 5.6; FOG group 7.6; unable group 9.5) than under any of the treatment conditions. In addition, in the no FOG and unable groups, the composite gait score under levodopa before surgery was better than the score under stimulation (off medication/on stimulation) 1 year after surgery, but did not differ from the score under the combined treatment after surgery (on medication/on stimulation) (table 4). In the FOG group, there were no differences between the three treated conditions.

Table 4 Composite gait score and Stand Walk Sit Test duration in the three groups under the different test conditions

	Composite gait score	SWST duration
No FOG group	(n = 45)	(n = 43)*
Presurgery on med	0.74 ± 1.21 (0-6)	14.5 ± 5.1 (8-38.6)
Postsurgery off med/on stim	1.76 ± 1.81 (0-6)*	15.6 ± 5.9 (8.3-43.8)
Postsurgery on med/off stim	?	14.9 ± 4.5 (9.1-34)
Postsurgery on med/on stim	1.3 ± 1.56 (0-6)	14.6 ± 7.1 (8.8-56)
FOG group	(n = 30)	(n = 23)†
Presurgery on med	1.38 ± 1.81 (0-6)	14.2 ± 4.7 (10.3-31.7)
Postsurgery off med/on stim	2.37 ± 2.45 (0-9)	14.3 ± 5 (9.5-27.2)
Postsurgery on med/off stim	?	13.9 ± 4.7 (9.8-32.2)
Postsurgery on med/on stim	1.65 ± 2.18 (0-10)	13.8 ± 5.6 (9.2-36)
Unable group	(n = 48)	(n = 36)†
Presurgery on med	1.96 ± 1.78 (0-6)	16.3 ± 6 (9-41)
Postsurgery off med/on stim	4.22 ± 2.98 (0-10)*	19.5 ± 9.4 (10-62.5)*
Postsurgery on med/off stim	?	17.6 ± 6.8 (8-42)
Postsurgery on med/on stim	2.63 ± 2.57 (0-07.5)	16.9 ± 7.2 (8-45)

Data are presented as mean ± SD (range). Test duration in seconds.

*p < 0.05 for comparison with on medication before surgery; ? = no data available because scores include items 14 and 15 of UPDRS part II, which does not include assessment under off stimulation condition.

*Patients able to perform the test under the four conditions.

SWST = Stand Walk Sit Test; FOG = freezing of gait; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; med = medication; stim = stimulation.

Performance on the SWST. Test duration. Comparison of the SWST duration under the four different conditions did not reveal any effect of treatment in the no FOG and FOG groups (see table 4). In the unable group, the test duration was shorter on medication before surgery than off medication/on stimulation after surgery. Under each treatment condition, the duration of the SWST was longer in the unable group than in the no FOG and FOG groups, which did not differ from each other.

Number of episodes of FOG. Analyses failed to reveal any effect of treatment on the mean number of FOG episodes experienced by the patients during the SWST.

DISCUSSION We compared the influence of bilateral STN stimulation vs levodopa on FOG episodes and gait impairments in a group of 123 clinically diagnosed patients with PD using both a composite gait score based on the UPDRS II and III and objective assessments of SWST duration and FOG episode occurrence. Overall, our results show that in most patients, STN stimulation improved levodopa-responsive FOG, although STN

stimulation was not always as effective as levodopa treatment for alleviating gait-related symptoms. In addition, comparison of the composite gait scores before and after surgery revealed that patients had more gait difficulty under stimulation than under levodopa.

Specifically, before surgery, 77 patients were either unable to complete the SWST (48 off medication and one on medication) or displayed FOG episodes while walking (25 off medication and three on medication). Most patients who responded well to levodopa before surgery no longer had FOG (15/25) or inability to complete the SWST (31/48) after surgery whatever the condition. The functional improvement on the SWST in these patients, as well as the significant improvement of the UPDRS total score observed under the off medication/off stimulation condition, could be attributable either to a microsubthalamotomy effect because of the presence of the electrode in the STN or to a long-lasting effect of the stimulation.^{11,16} These effects are also consistent with published results both for FOG^{6,8,10} and for the ability to walk.¹⁶ Overall, they are consistent with the idea that the preoperative response to levodopa is the best predictor of the STN stimulation outcome.^{4,5,17} Furthermore, of the 10 patients with levodopa-responsive FOG before surgery who continued to freeze after surgery, seven did so only when untreated. Hence, STN stimulation improved levodopa-responsive FOG in 22 of 25 patients. STN therefore appears to be an appropriate target for most patients with levodopa-responsive FOG and can be proposed to patients who report FOG only when weaning off medication.

However, this beneficial effect of STN stimulation was not constant. In two patients with levodopa-responsive FOG and five patients unable to perform the SWST before surgery, the symptoms disappeared after surgery when on medication, whereas stimulation alone did not provide any relief. Thus, although STN stimulation generally mimics the effects of levodopa, it could act on a different neurologic network.¹⁸ In addition, 11 patients who could perform the test without difficulty before surgery developed FOG (5/11) or became unable to perform the SWST (6/11) after surgery. Examination of the 3-month follow-up data of these patients, when available (10/11), showed that the symptoms were already present by then in six of the 10. Thus, it appears that, in some instances, FOG and gait disorders may be adverse effects of the surgery or of the stimulation. Several authors already reported that STN stimulation can have a deleterious effect on axial symptoms.¹⁸⁻²¹ Paradoxically, however, in

most of our patients (9/11), the symptoms were only observed under the off medication/off stimulation condition. Thus, one could argue that the electrode insertion alone, or carryover of chronic stimulation, was responsible for the presence of the symptoms. Alternatively, the FOG episodes occurring after surgery could be linked to the decrease in dopaminergic drugs rather than to STN surgery or stimulation. Regarding the four patients who developed axial symptoms 1 year after surgery only, it is more likely that the reduction in the beneficial effect of STN stimulation reflects disease progression and extension of the pathologic process beyond the nigrostriatal dopaminergic system.^{22,23} Indeed, reduced responsiveness of axial motor signs to levodopa (and thus to STN stimulation) is a well-recognized feature of advanced PD.^{10,24} We therefore need to develop novel therapeutic approaches for these patients. Recent results regarding stimulation of the pedunculopontine nucleus are encouraging.²⁵⁻²⁷

In our cohort, only three patients out of 123 had FOG when on medication before surgery. One of them exhibited levodopa-resistant FOG. This small figure did not enable statistical analysis of the effects of STN stimulation on levodopa-resistant FOG. Such a bias in the sample is not surprising, because patients with levodopa-resistant symptoms are usually not operated on in the STN.^{4-6,8,17} Although pedunculopontine nucleus stimulation appears to improve on medication axial signs, it is not yet known whether it is also effective on FOG.²⁷ The two other patients had levodopa-induced FOG. FOG totally disappeared in one of these patients as soon as all dopaminergic drugs could be arrested.

Before surgery, one patient was unable to complete the test under medication because of invalidating dyskinesias. As expected, the decrease in levodopa intake, made possible by the stimulation, fully benefited this patient.

Analysis of the composite gait score and duration of the SWST showed that stimulation was overall less efficient than levodopa had been before surgery to alleviate gait and FOG difficulties. The greater benefit of levodopa over stimulation was especially true for the unable and no FOG groups, whereas the two treatments did not significantly differ in the FOG group. It is therefore possible that the mechanisms responsible for FOG are independent from those underlying other gait difficulties observed in PD. In other words, the pathophysiology of global gait impairment may be independent from that of FOG. More importantly, the pattern of results strongly

suggests that a greater benefit of STN stimulation on gait impairment is achieved in patients with a shorter duration of disease evolution.

The limits to the present study are inherent to the methodology. The SWST is somewhat of a coarse tool for evaluating FOG and gait, because it does not enable collection of specific data such as step length or cadence. In addition, because the test requires the patient to stand up before walking, it is not possible to obtain data for patients who are unable to stand from their chair although they are able to walk. These shortcomings of the SWST led to missing data for some patients, resulting in a three-group statistical design that made data analysis more complex. Nevertheless, data were available for all 123 patients regarding the composite gait score computed from the FOG and gait items of the UPDRS.

Another concern is the duration of the off stimulation condition used in this study. One might argue that an hour arrest, although used in clinical practice in groups experienced in STN deep brain stimulation, is too short for gait symptoms and FOG to fully re-emerge. Indeed, axial symptoms worsen slower than tremor or bradykinesia after stimulation arrest. However, it appears that 75% of the increase in axial signs occurs within 30 to 60 minutes.²⁸ In the present study, despite the short duration, the patients displayed a significant worsening of their motor state, including axial signs, under the off medication/off stimulation condition (see tables 1–3). Therefore, the standard conditions used in the study appear to be a good compromise between maximal stimulation-induced motor effects and examination schedules bearable for all patients.

Finally, our results were obtained with a peculiar type of patients with PD with a mean age at onset of 41.7 years and mean disease duration of 14.7 years. This may explain a somewhat low rate of FOG, because FOG frequency increases with disease duration and age.²

Based on the results of this study, levodopa-responsive FOG in patients with PD will respond to STN stimulation, but stimulation alone may not suffice to alleviate FOG or gait impairment. Adding levodopa back to the regimen of the patients leads to an improvement of gait efficiency comparable to that obtained with levodopa before the surgery. Nevertheless, despite optimal postsurgery therapy, gait impairments and FOG continue to progress with time, becoming less responsive to treatment. In addition, approximately 10% of STN-stimulated patients will not improve or even develop FOG after surgery. The precise reasons for failure such as mis-

placed electrodes²¹ or negative influence of high-frequency stimulation on neural systems involved in FOG remain unknown. New therapies are needed for these symptoms.

Received April 25, 2007. Accepted in final form October 1, 2007.

REFERENCES

1. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;333–339.
2. Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108:53–61.
3. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712–1721.
4. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932–934.
5. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:575–583.
6. Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001;57:144–146.
7. Landi A, Parolin M, Piolti R, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: the experience of the Neurosurgical Department in Monza. *Neurol Sci* 2003;24 (suppl 1):S43–44.
8. Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:461–464.
9. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2–13.
10. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925–1934.
11. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105–1111.
12. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:85–90.
13. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002;59:706–713.
14. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956–963.
15. Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res* 2003;149:187–194.
16. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimula-

- tion in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51:850–855.
17. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:80–83.
 18. Guehl D, Dehail P, de Seze MP, et al. Evolution of postural stability after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a combined clinical and posturometric study. *Exp Brain Res* 2006;170:206–215.
 19. Maurer C, Mergner T, Xie J, Faist M, Pollak P, Lucking CH. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:1146–1163.
 20. Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002;249:529–534.
 21. Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci* 2007;258:99–103.
 22. Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:761–765.
 23. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539–1542.
 24. Muller J, Wenning GK, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I. Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study. *Neurology* 2000;55:888–891.
 25. Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1877–1881.
 26. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1883–1887.
 27. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130:1596–1607.
 28. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003;60:78–81.

Activate Your Online Subscription

At www.neurology.org, subscribers can now access the full text of the current issue of *Neurology*® and back issues. Select the “Login instructions” link that is provided on the Help screen. Here you will be guided through a step-by-step activation process.

Neurology® online offers:

- e-Pub ahead of print
- Extensive search capabilities
- Complete online Information for Authors
- Access to Journal content in both Adobe Acrobat PDF and HTML formats
- Links to PubMed
- Examinations on designated articles for CME credit
- Resident & Fellow section
- Patient Page
- Access to in-depth supplementary scientific data

- ARTICLE 3 -

3. Le lobe frontal n'explique pas à lui seul le freezing lévodopa-résistant dans la MP

De nombreuses études épidémiologiques observent l'apparition conjointe troubles de la marche/dysfonctionnement cognitif exécutif, voire démence, suggérant que la survenue de l'un de ces symptômes constitue un facteur de risque de survenue de l'autre. Dans cette étude, nous avons cherché à savoir si effectivement, et dans quelle mesure, un groupe de patients présentant un freezing lévodopa-résistant pouvait être davantage affecté sur le plan exécutif qu'un groupe parkinsonien contrôle, sans freezing lévodopa-résistant. L'article relatif à ces données est en préparation et sur le point d'être soumis dans la revue *Archives of neurology*.

Executive dysfunction do not account alone for levodopa-unresponsive freezing of gait in Parkinson Disease

M.U. Ferraye, C. Ardouin, E. Lhommée, V. Fraix, P. Krack, S. Chabardès, A-L. Benabid, P. Pollak, B. Debû

Introduction

Freezing of gait (FOG) is defined as a general inability to produce effective steps whether at initiation or in the course of walking (Giladi & Nieuwboer, 2008). It is a disabling phenomenon resulting in an increased risk of falls and decreased autonomy and quality of life (Moore et al., 2007; Rahman et al., 2008). FOG is the more commonly observed in Parkinson Disease (PD), with a 60 % reported prevalence after 10 years of disease evolution (Giladi et al., 1992). FOG in PD usually initially responds to levodopa or subthalamic nucleus (STN) stimulation (levodopa-responsive FOG, LR-FOG). However, FOG no longer responds to treatments in advanced PD (levodopa-unresponsive FOG, LU-FOG) (Ferraye et al., 2008; Davis et al., 2005). The precise neurochemical bases of LU-FOG are unclear but likely involve non-dopaminergic circuits (Klawans, 1986; Bonnet et al., 1987) of which those having to do with acetylcholine may play a key role (Bohnen et al., 2010). Two potential sources of cholinergic denervation may be responsible for LU-FOG. The hypothesis of a frontal cholinergic denervation is supported by the reported occurrence of LU-FOG in various neurological disorders involving frontal lobe deficits, such as infarcts, vascular Parkinsonism or tumours (Factor, 2008). Moreover, studies of functional imaging of gait show reduced brain activity in the medial frontal motor areas in PD patients as compared to healthy controls (Hanakawa et al., 1999). Cortical cholinergic denervation is associated with poorer performances on cognitive tests and dementia (Bohnen et al., 2006). In PD, around 30% of patients develop dementia in advanced stages of the disease (Aarsland et al., 2005; Aarsland

& Kurz, 2009), with a postural instability/gait disorders sub-phenotype being one of the major risk factors (Burn et al., 2003; Alves et al., 2006). In line with this relationship, a recent increasing body of evidences links gait disorders with cognitive impairment (for a review, Yogev-Seligmann et al., 2008) suggesting they might share common pathophysiology. Alternatively, LU-FOG could be related to the dysfunction of brainstem cholinergic circuits involving the pedunculopontine nucleus (PPN), in the mesencephalic locomotor region. A large body of evidences in line with this alternative hypothesis comes from animal studies (Garcia-Rill et al., 1987; Pahapill and Lozano, 2000; Nandi et al., 2002; Takakusaki et al., 2008; Jenkinson et al., 2009), human clinical and pathological observations (Hirsch et al., 1987; Jellinger, 1988; Zweig et al., 1989; Kuo et al., 2008) and reports of improvements of gait following PPN stimulation in PD (Mazzone et al., 2005; Plaha and Gill, 2005; Stefani et al., 2007; Ferraye et al., 2009; Moro et al., 2009). The aim of the present retrospective study was to disentangle the two hypotheses. We reasoned that a relationship between LU-FOG and poorer performances on cognitive tests assessing executive functions would lend support to the hypothesis of a frontal cholinergic denervation in the genesis of LU-FOG. We therefore examined the association between LU-FOG and performance on executive function tests in two groups of PD patients with STN stimulation, with and without LU-FOG.

Methods

Patients

The study was conducted in the Movement Disorders Unit of the Grenoble University Hospital. Data from the first consecutive 372 PD patients operated on in the subthalamic nucleus from July 1993 to October 2008 were examined retrospectively from the patients' medical files. All patients were assessed off and on levodopa before and one year after surgery using the complete Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS). Regarding the

UPDRS III (motor part) after surgery, patients were assessed under the four usual treatment conditions (off levodopa/off stimulation; off levodopa/on stimulation; on levodopa/off stimulation; on levodopa/on stimulation. Off levodopa assessment was performed after an overnight fasting and withdrawal of medication. On levodopa assessment was performed after administration of a suprathreshold dose of levodopa (Limousin et al., 1998). After surgery, patients were given the same levodopa dose as before surgery. Off stimulation evaluation was conducted after a 30- to 60-minute stimulation arrest (The DBS for PD study group, 2001). Criterion for patients' selection was the presence (LU-FOG group) or absence (Control group) of LU-FOG one year after surgery. Patients were assigned to the LU-FOG or Control group based on their score on the "Freezing of gait" item of the Activity of Daily Living Part of the UPDRS (UPDRS II). Patients were allotted to the LU-FOG Group when they scored at least 2/4 (Occasional freezing when walking) on the FOG item of the UPDRS II both off and on levodopa. In order not to include patients with levodopa-induced FOG, patients were excluded if their score on levodopa was superior to their score off levodopa, both before and one year after STN surgery. Thirty nine patients met these inclusion criteria 12 of whom had their freezing already unresponsive to levodopa before surgery, whereas for the remaining 27, freezing became levodopa-unresponsive during the year following STN surgery. In these latter patients, we ensured there was no deleterious effect of STN stimulation on gait as previously described (Ferraye et al., 2008; van Nuenen et al., 2009), specifically looking at the objective gait item from the UPDRS III. No patient but one did score more under the off as compared to the on stimulation conditions. This single patient was included anyway since this pseudo-deleterious effect more likely resulted from spontaneous fluctuations as it was minor (score of 0/4 off levodopa/off stimulation versus 1/4 off levodopa/on stimulation) and absent at 3 and 6 months follow-up after surgery. We also controlled for comparable antiparkinsonian drug reduction between the 12 patients whose LU-FOG was already

levodopa-unresponsive before surgery and the 27 patients whose FOG became levodopa-unresponsive one year after surgery.

Thirty nine PD patients matching those from the LU-FOG group for age, sex, approximate educational level, disease duration and off medication/off stimulation UPDRS III score were allotted to the Control group. Unsurprisingly however, one year after surgery the patients from the LU-FOG group displayed more severe UPDRS II and UPDRS III total scores under STN stimulation, levodopa or the combination of both treatments than did the patients from the Control group. Yet, the degree of improvement brought by STN stimulation alone, levodopa alone or the combination of both treatments did not differ across groups ($p>0.05$ for the comparison of the groups regarding the differences between the off levodopa/off stimulation condition and respectively, the off levodopa/on stimulation, on levodopa/off stimulation and on levodopa/on stimulation conditions). Patients from the Control group scored 0/4 on the FOG item of the UPDRS II when on levodopa both before and after surgery but could have LR-FOG. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the patients, and differences across groups.

Neuropsychological assessment

A complete neuropsychological assessment was performed during the month preceding surgery and one year after surgery under the patient's usual treatment and with stimulation turned on using the chronic electrical parameters after surgery. Frontal functions were assessed by the mean of the attention and initiation subscores from the Mattis Dementia Rating Scale and a Frontal Assessment Battery (FAB, which included a phonemic and semantic verbal fluency test, the Wisconsin Card Sorting Test, Luria's graphic and gestual sequences test). Mood was assessed using the Beck Depression Inventory. The neuropsychological battery was administered by a trained neuropsychologist.

Statistical analysis

Given normality of data distribution and equality of variances were verified, groups (Controls versus LU-FOG) and conditions (Before surgery versus After surgery) were compared using analyses of variance for repeated measures. Threshold for significant effects was set at $p<0.05$. Planned comparisons were performed whenever the Group x Condition interaction was not significant. We hypothesized that patients from the LU-FOG group would specifically show executive dysfunction after and not before surgery.

In order to further check for a link between poorer scores on executive function tests and severity of LU-FOG, we performed Pearson correlation tests between the scores on the FAB and on the FOG item of the UPDRS II one year after surgery. Individual scores were also examined regarding the FAB. We used the first and third quartiles of the FAB variable from the LU-FOG group at one year follow-up as cut-off values for respectively impaired and preserved executive functions. The number of patients below or above the cut-off values was counted in each group.

Results

The results regarding the neuropsychological evaluation are shown in Table 2. There was a Group effect regarding the attention subscore from the MDRS and the FAB score ($F(1,76) = 11.10$ $p<0.05$ and $F(1,76) = 5.93$ $p<0.05$ respectively) with patients from the LU-FOG group being more impaired than controls. There was a Condition effect regarding the total MDRS score and the Initiation subscore from the MDRS ($F(1,76) = 5.68$ $p<0.05$ and $F(1,75) = 8.34$ $p<0.05$ respectively), the patients from both groups showing greater impairment one year after surgery than before surgery. The Group x Condition interaction was not significant for any of the measures. Planned comparisons revealed that there was no difference between the scores

of the patients from the LU-FOG group before and one year after surgery regarding the attention subscore from the MDRS and the FAB total score ($p>0.05$). Pearson correlation tests did not reveal any correlation between the severity of LU-FOG and frontal dysfunction as assessed using the FAB score. Figure 1 shows the individual scores of each patient on the FAB for the patients from both groups. The FAB first and third quartiles of the patients from the LU-FOG group one year after surgery were respectively 24 and 43.5. Among the 39 patients from the LU-FOG group, 7 before surgery and 11 after surgery displayed a total FAB score below or equal to 24/50, whereas it was the case for zero patient before surgery and 2 patients after surgery in the control group. Interestingly, among the 39 LU-FOG patients, 10 displayed FAB scores above 43.5 both before and after surgery (versus 12 before surgery and 15 after surgery in the control group).

Discussion

Our study aimed at better understanding the pathophysiology of LU-FOG in PD. To this purpose, we compared two groups of PD patients with and without LU-FOG regarding their cognitive performance, with specific attention paid to executive functions. The limits to the present study are inherent to the methodology. Our criterion for patients' inclusion was the presence of severe (score of 2/4 on the FOG item from the UPDRS II) LU-FOG one year after STN surgery although 27 out of the 39 patients were LU-FOG free before surgery. Indeed, the presence of LU-FOG is usually a contraindication for STN surgery so that very few patients display LU-FOG before surgery (12 in this cohort). It is known that STN stimulation can induce gait worsening in some patients (Tommasi et al., 2008; van Nuenen et al., 2008; Ferraye et al., 2008; Moreau et al., 2008). Although this effect has been mostly reported after several years of STN stimulation when not directly resulting from electrode misplacement, we made sure that was not the case in this cohort. Therefore, it is more likely in this cohort that

STN stimulation hastened disease progression and indirectly revealed LU-FOG that would have one day or another developed, rather than directly negatively influenced gait. Moreover, although STN stimulation is usually considered to be safe regarding its outcome on cognition (Ardouin et al., 1999; Pillon et al., 2000), some studies reported deteriorations, especially when it comes to executive functions (Parsons et al., 2006; Witt et al., 2008) and especially in elderly patients (Saint-Cyr et al., 2000). However, our patients were all implanted in the STN for one year and the groups were homogeneous regarding duration of disease evolution and age. Therefore any observed difference regarding executive functioning can be attributed to the presence or absence of LU-FOG. Finally, the BDI was administered for interpretative considerations because depression can affect cognitive functions (Veiel, 1997; Kuzis et al., 1997; Klepac et al. 2008). In our study, the absence of significant difference between LU-FOG patients and controls regarding the BDI excludes any interference of depression-related confounding factors with the results.

Overall, our results show that PD patients with LU-FOG specifically demonstrate impairments of executive functions as compared to control PD patients. This difference was observed even before surgery although for 27 out of the 39 patients from the LU-FOG group, FOG was not already levodopa-unresponsive. However, caution should be taken before concluding in terms of frontal dysfunction as underlying pathophysiology since we did not find any correlation between LU-FOG severity and degree of executive impairment. Furthermore, individual screening of the FAB scores revealed that LU-FOG was associated with totally unimpaired executive functioning in XX patients. These results therefore support the possible existence of two distinct pathophysiology underlying LU-FOG in PD. The first involves the frontal lobe and the second probably involves sub-cortical structures such as the PPNa.

On the one hand, our results feed the growing body of evidence according to which gait no more resumes to an automated motor task regulated by lower level structures but is also regulated at a frontal level. This is all the more true in PD where the nigro-striatal dopaminergic depletion results in reduced automaticity of over-learned movements, such as gait. Patients therefore need to recruit attentional resources regulated at a frontal level to compensate for the loss of automaticity, and achieve a more normal gait (Morris et al., 1996, Rubinstein et al. 2002). The observed exacerbation of FOG in distracting situations like in double tasking reflects this increased attentional demand (Camicioli et al., 1998). Whatever early (Muslimovic et al., 2005) or later, PD is often complicated by cognitive dysfunction, which often affects executive functions and attention (Brown & Marsden, 1991; Rowe et al., 2002; Uekermann et al., 2004). Early PD cognitive dysfunction can easily be attributed to dopaminergic deficiency resulting in a disconnection between the frontal lobe and the basal ganglia. This is supported by the observed worsening of executive functions after withdrawal of levodopa (Lange et al. 1995) and conversely, improvement in cognitive tasks after dopaminergic treatment intake (Lewis et al., 2005, Neurology, Kulisevsky et al., 2000). Therefore, as long as levodopa is efficient in restoring executive functions, FOG should only be disabling when the patient's attention is distracted. By contrast, cognitive dysfunction occurring later in the course of PD may directly result from the dysfunction of the frontal lobe and involve other neurotransmitters than dopamine. Indeed, dopaminergic deficiency alone can not account for the cognitive deficits observed in advanced PD. Specifically, cortical cholinergic depletion has been suggested to be the main mechanism involved in the development of dementia in PD (Bohnen et al., 2006). This later decline in executive functions interferes with, and threatens, the patients' ability to circumvent the impaired basal ganglia circuitry and rely on frontal inputs to regulate or maintain automated movements. This may explain why executive dysfunction often parallels LU-FOG and gait impairments in

general (Camicioli et al., 2007). With increasing executive dysfunction, frontal lobes become more and more difficult to rely on, resulting in exacerbated gait difficulties. Specifically, LR-FOG becomes levodopa-unresponsive whenever other neurotransmitters than dopamine get responsible for the executive dysfunction.

In our study, although the LU-FOG patients were at their best on-medication state a number of them displayed executive dysfunction. The fact that control patients did not show as much executive dysfunction as LU-FOG patients raises the possibility of a causal involvement of FL dysfunction in the development of LU-FOG. In addition to dementia, FL cholinergic deficiency has also recently been proposed to result in the development of LU-FOG. Indeed, a recent study reported the co-occurrence of executive dysfunction and LU-FOG (Amboni et al., 2008). This relation holds true even in non-PD patients with FOG (Giladi et al., 2007), raising the possibility that attentional processes are involved in modulating FOG. In the DATATOP cohort, FOG was already reported to be associated with a decline in cognition, although the authors did not differentiate between LR-FOG and LU-FOG (Giladi et al., 2001). In other words, integrity of executive functions could be necessary in order to achieve normal gait since they play a major role in its control. Although controversial with the classical view of gait being an automated motor task controlled by sub-cortical rather than cortical areas, this hypothesis of FL involvement in the development of LU-FOG has however recently received some support (Yogev-Seligmann et al., 2008), from double task paradigms (Camicioli et al., 1998, Woolacott & Shumway-Cook, 2002, Ble et al., 2005). It therefore appears that FL dysfunction is bound to be responsible for LU-FOG in a majority of PD patients.

On the other hand, individual results showing preserved executive functions in some patients with LU-FOG suggest that other mechanisms may be involved in the development of LU-FOG. The PPNa is a likely candidate (Jenkinson et al., 2009). It is a neurochemically and morphologically heterogeneous population of neurons, with two subdivisions based on cell

density: pars compacta (PPNc, containing mainly cholinergic neurons) in the caudal dorsolateral half of the nucleus, and pars dissipata (PPNd, containing cholinergic and glutamatergic neurons), sparsely distributed within the superior cerebellar peduncle and central tegmental tract. This nucleus is part of the so-called mesencephalic locomotor region (MLR, i.e., the cuneiform nucleus and the non-cholinergic part of the PPN) within which it is possible to elicit controlled locomotion in animals (Eidelberg et al., 1981; Reese et al., 1995). PPNa connectivity reveals connections with key structures for motor control such as the prefrontal cortex, the basal ganglia, the cerebellum and the spinal cord (Aravamuthan et al., 2007). Neuronal networks controlling muscle tone and locomotion have been found in this region (Takakusaki et al., 2008), and there are direct projections from the PPN to the spinal cord (Skinner et al., 1990). Because the function of the basal ganglia structure is disrupted in PD, the brainstem motor areas to which they project and which they control are likely to be dysfunctional as well, resulting in the observed gait impairments (Breit et al., 2006). In addition to animal data, the idea that the PPN is involved in human locomotion is supported by the clinical description of patients showing gait difficulties following haemorrhages or infarcts within the PPNa (Kuo et al., 2008, Hathout et al., 2005). Further evidence for the role of the PPN in modulating gait in humans rests on post-mortem studies which show (a) a neuronal loss in the PPNa of patients with advanced PD or with progressive supranuclear palsy (Hirsch et al., 1987) in which gait disorders, postural instability, FOG and falls are dominant since the onset of the disease and (b) that the extent of degeneration of PPN neurons correlates with the patients' levels of pre-mortem gait dysfunction (Jellinger et al., 1988). Furthermore, the study of the neuronal circuits involved in the control of locomotion reveals activations within the PPNa (Jahn et al., 2008; Hanakawa et al., 2006). A recent TEP study suggests that PPNa depletion or dysfunction is associated with fall status in parkinsonian patients (Bohnen et al., 2009). Indeed, they observed a marked reduction of thalamic

acetylcholinesterase activity which in part reflects cholinergic output from the PPNa. It is therefore very likely that LU-FOG results from the depletion of the neurons from the PPNa in those patients with preserved executive functions.

References

- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*;289:18-22.
- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773-776.
- Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1123-1130.
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:395-400.
- 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.
- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999;46:217-223.
- Ble A, Volpato S, Zuliani G, et al. Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:410-415.
- Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006;253:242-247.
- Bohnen, N.I., et al., History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, 2009. **73**(20): p. 1670-6.
- Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539-1542.
- Breit S, Lessmann L, Unterbrink D, Popa RC, Gasser T, Schulz JB. Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 2275-82.
- Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 1991;114 (Pt 1A):215-231.
- Burn DJ, Rowan EN, Minett T, et al. Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-889.
- Camicioli R, Oken BS, Sexton G, Kaye JA, Nutt JG. Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:181-185.
- Camicioli R, Wang Y, Powell C, Mitnitski A, Rockwood K. Gait and posture impairment, parkinsonism and cognitive decline in older people. *J Neural Transm* 2007;114:1355-1361.
- Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 461-4.
- Eidelberg E, Walden JG, Nguyen LH. Locomotor control in macaque monkeys. *Brain* 1981; 104: 647-63.
- Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S431-438.
- Ferraye MU, Debu B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardes S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1431-7.
- Ferraye, M.U., et al., Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 2009.
- Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W, Woodward DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. *Brain Res Bull* 1987;18:731-738.
- Giladi N, Huber-Mahlin V, Herman T, Hausdorff JM. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function. *J Neural Transm* 2007;114:1349-1353.
- Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-21.
- Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 333-9.
- Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S423-425.
- Hanakawa, T., et al., Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain*, 1999. 122 (Pt 7): p. 1271-82.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 5976-80.

- Jahn, K., et al., Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage*, 2008; 39(2): p. 786-92.
- Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 540-3.
- Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009;24:319-328.
- Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986;1:187-192.
- Klepac N, Trkulja V, Relja M. Nondemented Parkinson disease patients: is cognitive performance associated with depressive difficulties? *Cogn Behav Neurol* 2008;21:87-91.
- Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000;15:613-626.
- Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23: 616-9.
- Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguada R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:982-986.
- Lange KW, Paul GM, Naumann M, Gsell W. Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;46:423-432.
- Lewis SJ, Slabosz A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;43:823-832.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-11.
- Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1877-81.
- Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007;22:2192-2195.
- Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80-4.
- Moro, E., et al., Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*, 2009.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996;119 (Pt 2):551-568.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002; 125: 2418-30.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123 (Pt 9): 1767-83.
- Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2006;5:578-588.
- Pillon B, Ardouin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:411-418.
- Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1883-7.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008;23:1428-1434.
- Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD. The pedunculopontine nucleus--auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 105-33.
- Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002;125:276-289.
- Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148-60.
- Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123 (Pt 10):2091-2108.
- Skinner RD, Kinjo N, Henderson V, Garcia-Rill E. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the spinal cord. *Neuroreport* 1990; 1: 183-6.
- Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Troepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1596-607.
- Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *J Neurol* 2008;255 Suppl 4:19-29.

- The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956–963.
- Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, Cinquepalmi A, Fronda C, Bergamasco B, et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci* 2007; 258: 99-103.
- Uekermann J, Daum I, Bielawski M, et al. Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2004:39-51.
- van Nuenen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2404-6.
- Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:587-603.
- Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008;7:605-614.
- Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* 2002; 16: 1-14.
- Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord* 2008;23:329-342; quiz 472.
- Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 41-6.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients, and differences across groups

	LU-FOG (n=30)	PD controls (n=30)	
Sex (Women / Men)	7 / 32	9 / 30	
Mean age at evaluation	59.5±7.1	57.3±7.0	
Mean disease duration	14.3±5.0	14.9±4.2	
FOG score (/4)			
<i>Before surgery</i>			
Off med	2.7±1.0*	1.8±1.1	
On med	0.4±0.6*	0.0±0.0	
<i>After surgery</i>			
Off med/On stim	2.4±0.5*	0.4±0.9	
On med/On stim	2.3±0.5*	0.0±0.0	
UPDRS II (/???)			
<i>Before surgery</i>			
Off med	27.7±7.5	25.8±7.6	
On med	7.7±4.6	6.1±4.2	
<i>After surgery</i>			
Off med/On stim	16.5±6.4*	10.9±6.1	
On med/On stim	13.1±5.2*	7.6±4.1	
UPDRS III (/108)			
<i>Before surgery</i>			
Off med	51.2±18.2	47.8±16.3	
On med	18.2±10.9	15.2±7.8	
<i>After surgery</i>			
Off med/Off stim	47.6±18.1	42.6±14.8	
Off med/On stim	26.8±12.5*	20.8±9.7§	19.1±9.0
On med/Off stim	23.4±13.0*	24.2±10.4§	18.8±8.4
On med/On stim	18.2±9.7*	29.4±13.4§	11.7±6.0
LEDD (mg)			
Before surgery	1302.2±411.1	1358.7±572.1	
After surgery	559.4±395.9	742.8±444.1	465.4±387.2
			893.3±603.0

Ages and durations are expressed in years; med = medication; stim = stimulation; Data are presented as mean ± SD; * p < 0.05 for the comparison with the PD control group ; § Difference with the off levodopa/off stimulation condition.

Table 2. Mean neuropsychological scores in the two groups

	LU-FOG Group	Control PD Group
<i>Before surgery</i>		
MDRS total score (/144)	135.2±5.2	135.2±6.3
Attention (/37)	35.3±1.1	35.9±1.1
Initiation (/37)	34.0±3.6	33.0±3.9
FAB total score (/50)	35.6±8.7	5.9±0.2
Verbal Fluency	23.2±6.5	37.0±2.0
BDI total score (/59)	12.0±6.6	11.8±7.1
<i>After surgery</i>		
MDRS total score (/144)	132.9±8.6	135.7±6.3
Attention (/37)	35.1±1.5	35.9±1.1
Initiation (/37)	32.0±4.4	33.2±3.9
FAB total score (/50)	33.9±11.2	39.5±8.3
Verbal Fluency	19.4±6.8	23.5±6.2
BDI total score (/59)	11.5±7.2	10.4±6.7

Data are presented as mean ± SD; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; BDI: Beck Depression Inventory.

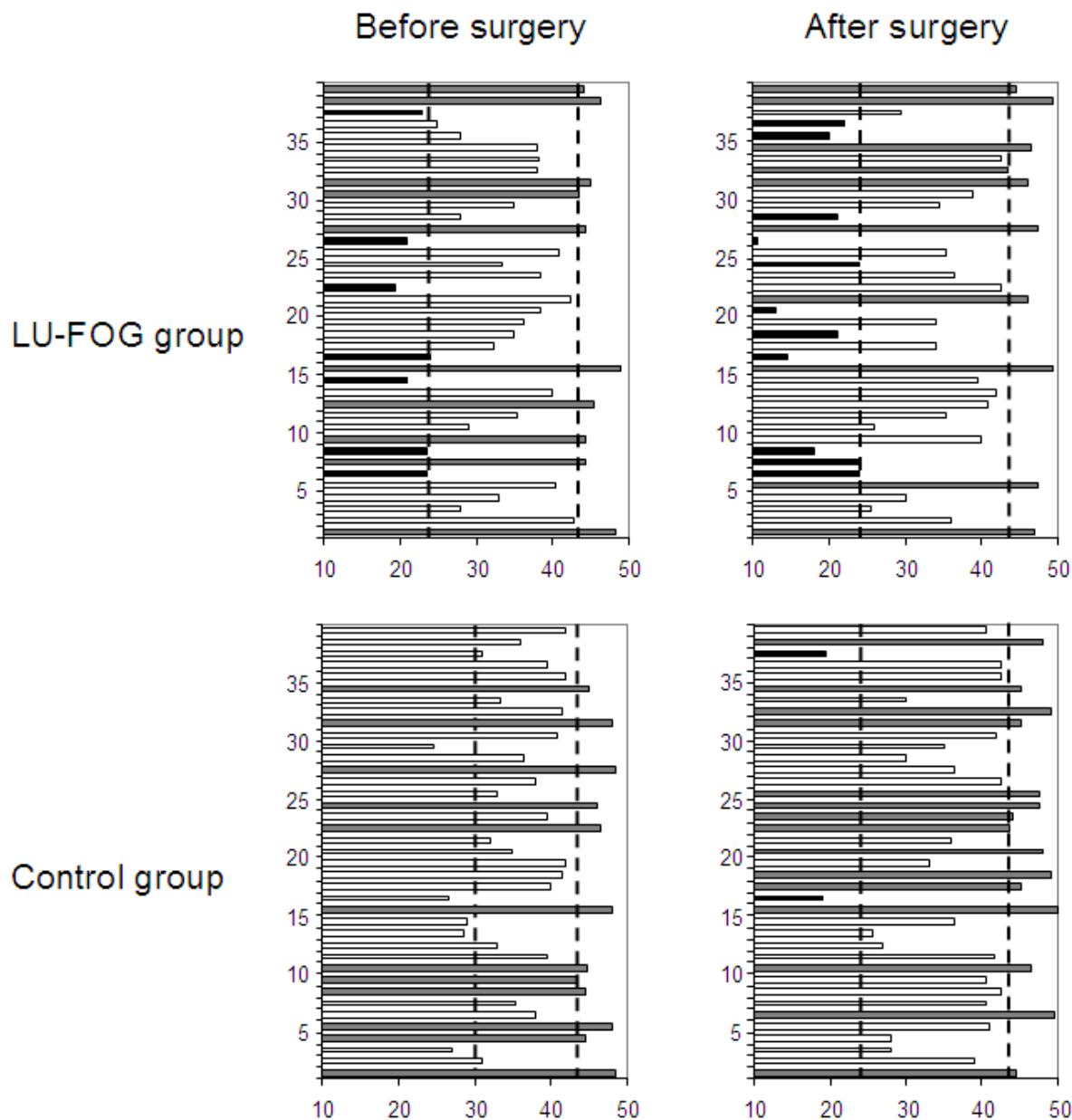


Figure 1.

Legend of the figure.

Frontal Assessment Battery scores for the patients from the LU-FOG (higher histograms) and control (lower histograms) groups, before (left histograms) and after (right histograms) surgery. Dotted lines represent the cut-offs for poor (≤ 24) and preserved (≥ 43.5) executive functioning. Black and grey bars highlight patients under and above cut-offs values respectively.

- II -

Stimulation de la région du PPN dans la MP

- ARTICLE 4 -

1. Effet de la stimulation de la région du PPN sur les troubles de la marche dans la MP

La perspective du PPN comme cible thérapeutique nouvelle pour les troubles de la marche de la MP a séduit plusieurs groupes qui ont implanté des électrodes de stimulation dans cette région. Les deux premières études portant chacune sur deux patients parkinsoniens ont montré la faisabilité de la procédure et ont suggéré un effet nettement bénéfique. Toutefois, bien qu'encourageantes, ces études conduites en ouvert ne permettent pas de décider de l'avenir de cette cible neurochirurgicale dans le traitement des troubles de la marche dont on sait le caractère fortement aléatoire et suggestible. Nous rapportons les données issues de la première étude randomisée, en double aveugle sur les six premiers patients opérés, déjà précédemment stimulés dans le NST. Ces données ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Brain*.

Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease

M. U. Ferraye,^{1,2} B. Debû,^{1,2} V. Fraix,^{1,2} L. Goetz,^{1,2} C. Ardouin,³ J. Yelnik,^{4,5,6} C. Henry-Lagrange,^{1,2} E. Seigneuret,³ B. Piallat,^{1,2} P. Krack,^{1,2,3} J.-F. Le Bas,^{1,2,3} A.-L. Benabid,^{1,2,3} S. Chabardès^{1,2,3} and P. Pollak^{1,2,3}

¹ University of Grenoble, France

² INSERM, U836, Grenoble Institute of Neuroscience, France

³ University Hospital of Grenoble, France

⁴ INSERM UMR_S975, Fédération de Neurologie, Paris, France

⁵ University Pierre et Marie Curie, Paris, France

⁶ Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Correspondence to: B. Debû,

Université de Grenoble,

INSERM U836,

CHU de Grenoble,

Pavillon de Neurologie,

BP217, 38043 Grenoble Cedex 9,

France

E-mail: Bettina.Debu@ujf-grenoble.fr

Gait disturbances are frequent and disabling in advanced Parkinson's disease. These symptoms respond poorly to usual medical and surgical treatments but were reported to be improved by stimulation of the pedunculopontine nucleus. We studied the effects of stimulating the pedunculopontine nucleus area in six patients with severe freezing of gait, unresponsive to levodopa and subthalamic nucleus stimulation. Electrodes were implanted bilaterally in the pedunculopontine nucleus area. Electrode placement was checked by postoperative magnetic resonance imaging. The primary outcome measures were a composite gait score, freezing of gait questionnaire score and duration of freezing episodes occurring during a walking protocol at baseline and one-year follow-up. A double-blind cross-over study was carried out from months 4 to 6 after surgery with or without pedunculopontine nucleus area stimulation. At one-year follow-up, the duration of freezing episodes under off-drug condition improved, as well as falls related to freezing. The other primary outcome measures did not significantly change, nor did the results during the double-blind evaluation. Individual results showed major improvement of all gait measures in one patient, moderate improvement of some tests in four patients and global worsening in one patient. Stimulation frequency ranged between 15 and 25 Hz. Oscillopsia and limb myoclonus could hinder voltage increase. No serious adverse events occurred. Although freezing of gait can be improved by low-frequency electrical stimulation of the pedunculopontine nucleus area in some patients with Parkinson's disease our overall results are disappointing compared to the high levels of expectation raised by previous open label studies. Further controlled studies are needed to determine whether optimization of patient selection, targeting and setting of stimulation parameters might improve the outcome to a point that could transform this experimental approach to a treatment with a reasonable risk–benefit ratio.

Abbreviations: PPNa = pedunculopontine nucleus area; STN = subthalamic nucleus; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale

Received May 29, 2009. Revised July 8, 2009. Accepted July 20, 2009.

© The Author (2009). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.

For Permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

Introduction

Gait disorders are common in the elderly people and in patients with Parkinson's disease. Both populations are prone to falls, with severe consequences on independence and quality of life. Understanding the mechanisms underlying gait disorders is therefore a major public health priority. Falls can result from postural instability and/or freezing of gait (Bloem *et al.*, 2004), a disabling symptom defined as a general inability to produce effective steps, whether at initiation or in the course of walking. In advanced Parkinson's disease, gait disorders and freezing respond poorly to levodopa and subthalamic nucleus (STN) stimulation (Krack *et al.*, 2003). Animal studies have shown the involvement of the pedunculopontine nucleus area (PPNa) in the control of locomotion (Garcia-Rill *et al.*, 1987; Munro-Davies *et al.*, 1999; Pahapill and Lozano, 2000; Nandi *et al.*, 2002; Takakusaki *et al.*, 2003; Jenkinson *et al.*, 2009). In humans, clinical and pathological observations (Hirsch *et al.*, 1987; Jellinger, 1988; Zweig *et al.*, 1989; Kuo *et al.*, 2008) and reports of dramatic improvement of gait disorders following pedunculopontine nucleus stimulation support this idea (Mazzone *et al.*, 2005; Plaha and Gill, 2005; Stefani *et al.*, 2007). We have undertaken a prospective study of the effects of PPNa stimulation in patients with Parkinson's disease who progressively developed severe gait disorders and freezing despite optimal dopaminergic drug treatment and STN stimulation efficient on the triad symptoms.

Methods

Patients

We recruited six patients with Parkinson's disease and severe gait disorders and freezing despite STN stimulation [off levodopa, 52% median improvement on the motor part of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS; Fahn and Elton, 1987) on versus off stimulation, at the time of PPNa surgery]. Table 1 describes the patients' clinical characteristics and pharmacological treatments (Deuschl *et al.*, 2006). Patients were included if gait disorders and freezing were the main complaints. Exclusion criteria included surgical

contraindications and cognitive impairment (score below 130 on the Mattis dementia rating scale). The study was conducted at the Grenoble University Hospital in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. All patients provided written informed consent.

Study design

The study lasted for 1 year (Fig. 1). Patients were assessed during the month preceding surgery (baseline). After 3 months of open setting of the stimulation parameters, a double-blind cross-over study was conducted during months 4–6 after surgery. A final assessment took place 1 year after surgery.

Assessments

Assessment included four treatment conditions before surgery (off levodopa/off STN stimulation, off levodopa/on STN stimulation, on levodopa/off STN stimulation and on levodopa/on STN stimulation), and eight at one-year follow-up (same conditions as baseline, both off and on PPNa stimulation). Assessments were carried out after overnight fasting and withdrawal of medication, and then after administration of 120% of the pre-surgery usual morning levodopa dose. At 1 year, assessments off and on PPNa stimulation were conducted on two consecutive mornings after an overnight arrest of stimulation. Stimulation was turned on at least 1 h before the assessment. The order of stimulation conditions was counterbalanced across patients.

At one-year follow-up, assessment included the complete UPDRS, the Giladi questionnaire of freezing (Giladi *et al.*, 2000), Mattis Dementia Rating Scale for global cognitive assessment, a composite score for frontal-lobe dysfunction, the Beck Depression Inventory, Starkstein apathy scale and the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) for quality of life (Table 2). A composite gait score was computed as the sum of items 14 and 15 ('Freezing' and 'Gait') of part II (Activities of Daily Living), and items 29 and 30 ('Postural Stability' and 'Gait') of part III (motor score), of the UPDRS. Freezing of gait was quantitatively assessed as the summed duration of the freezing episodes occurring during a walking protocol (thereafter labelled 'objective freezing'). Subjects were instructed to walk along an 8 m walkway at their normal pace, both unperturbed (three trials) and under freezing-provoking circumstances including half and full turns, obstacles along the walkway, carrying a tray or

Table 1 Clinical and demographic characteristics of the patients at the time of inclusion

	1	2	3	4	5	6	Mean ± SD
Sex	M	F	M	M	F	M	
Age at PD diagnosis	55	50	49	44	31	27	42.7 ± 11.2
Age at STN surgery	64	64	65	53	53	47	57.7 ± 7.6
Age at PPNa surgery	68	68	72	57	59	56	63.3 ± 6.8
Disease duration	13	18	23	13	28	29	20.7 ± 7.1
Levodopa equivalent daily dose (mg) (Lozano <i>et al.</i> , 1995)	1025	550	800	1170	400	0	675
Improvement in the UPDRS motor score under levodopa off STN stimulation (%)	55	23	23	44	46	No levodopa treatment	
FOG (off med)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Postural instability (off med)	Yes	Yes	Yes	no	Yes	no	

Postural instability was defined as a score ≥2 (absence of postural response, would fall if not caught by examiner) on item 30 of the UPRDS motor score. PD = Parkinson disease; STN = subthalamic nucleus; PPNa = pedunculopontine nucleus area; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale; med = medication; FOG = freezing of gait.

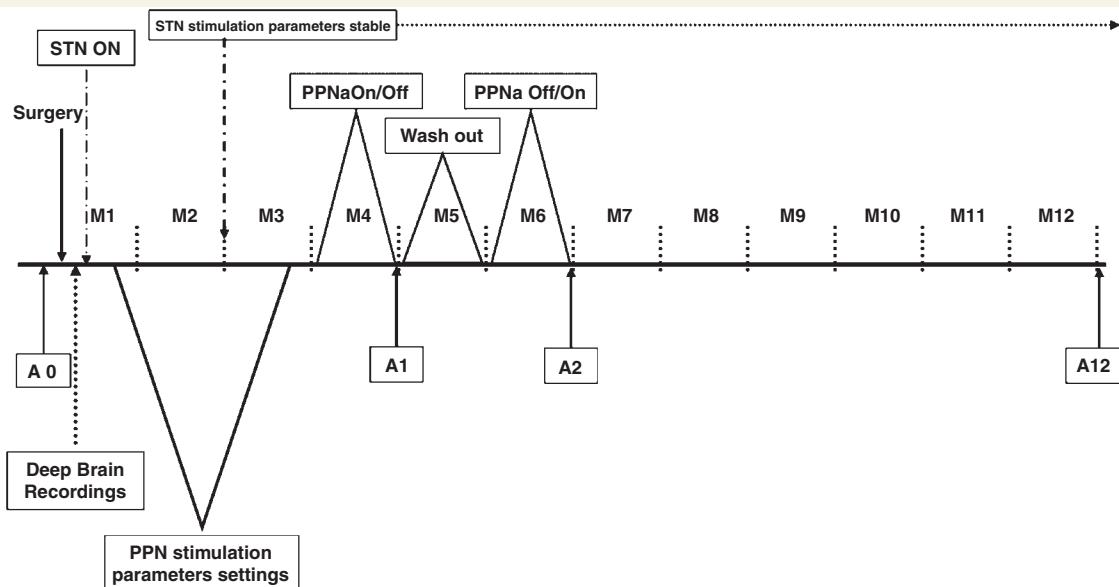


Figure 1 Study protocol.

executing a cognitive task. They also walked laterally and backwards over 4 m and walked on the spot for 30 s (two trials). These 11 trials were randomly administered. Inner soles (Stride Analyzer, B&L Engineering, Santa Ana, CA, USA) containing four footswitches (one each for the heel, big toe, first and fifth metatarsal heads), were placed in the patients' shoes. The foot-floor contact data were collected using a telemetric acquisition system (Noraxon Telemyo 2400, Scottsdale, USA) with video recording synchronization.

Assessment during the double-blind study included the motor score of the UPDRS and the walking protocol.

Surgery procedure

The PPNa was targeted bilaterally by means of stereotactic brain magnetic resonance imaging (MRI) and contrast ventriculography to define the bicommissural line and the fourth ventricle (Piallat *et al.*, 2009). The average coordinates of the surgical targeting were 1.5 mm posterior to the posterior commissure, 13 mm below the bicommissural line and 6 mm lateral from the midline. The direction of the trajectory was parallel to the floor of the fourth ventricle. The trajectory was adapted to vessel constraints and to the width of the mesencephalon.

The location of all contacts was checked using the final intraoperative teleradiography (Pixray, Bioscan system, Switzerland) fused with the preoperative stereotactic MRI using image navigation software (Osirix, <http://www.osirix-viewer.com/>), and atlas-based neuroimaging (Yelnik *et al.*, 2007; Bardinet *et al.*, 2009) (Table 3 and Fig. 2). Preoperative MRIs were performed after surgically disconnecting the neurostimulator connected to the STNs in the first three patients. However, the worsening in parkinsonism was so severe, especially in Patient 3, that disconnection was not done for the remaining three patients. Intra-operative microrecordings and microstimulation were performed along two or three micro-electrode trajectories. We used two or three microelectrodes, depending on the shape of the mesencephalon of each patient, cautiously staying 3–4 mm away from the edge of the brainstem to avoid injuring blood vessels. Microrecordings were generally moderately informative because of the paucity of cells that could be recorded long enough

to enable *post hoc* analyses. However, spontaneous neuronal activity, mainly fibres characterized by a first positive depolarization (Kobayashi *et al.*, 2002) was helpful to delineate the margin of the medial lemniscus. We also recorded responses to passive movements and active gait mimicking. Passive movements did not evoke much change in neuronal activity. Mimicking walking and running did increase the firing rate without altering the firing pattern in two patients. Detailed data have been published elsewhere (Piallat *et al.*, 2009). Stimulation at low frequency (25 Hz) induced ipsilateral oscillopsia and bilateral limb myoclonus when electrical amplitude was increased. Stimulation at 130 Hz induced paraesthesia in the contralateral hemibody. In addition, one patient reported a pleasant sensation of heat. The quadripolar electrode (model 3389 DBS, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was implanted along the trajectory with the greatest threshold for stimulation-induced side effects and in which cells were recorded.

Settings

Each contact was tested separately after surgery over frequencies ranging from 5 to 130 Hz and 60 µs pulse width. Side effects were examined with progressive voltage increase. Therapeutic contacts were selected based either on the absence of side effects and best clinical effect on gait assessed after a few hours or, in the absence of acute improvement, on intra-operative electrophysiological results and anatomical considerations. Setting was adjusted as required during the first three months following surgery, and the best parameters identified at 3 months were used for the double-blind study, after which adjustments of PPNa stimulation were resumed.

Data analysis

Since we focused on the effects of PPNa stimulation with STN stimulation kept unchanged as far as possible, data off STN stimulation are not shown. The primary outcome measures were the composite gait

Table 2 Individual scores on the clinical evaluations before surgery and 1 year after surgery

	1	2	3	4	5	6	Median
UPDRS II (maximal score, 52)							
Before surgery							
Off med.	16	32	25	20	14	21	20.5
On med.	14	21	18	6	14		16
After surgery							
Off med	12	27	22	16	14	17	16.5
On med	11	26	20	8	13		13.0
UPDRS III (maximal score, 108)							
Before surgery							
Off med.	21	57	19	16	18	18	18.5
On med.	23	47	30	12	18		20.5
One-year follow-up							
Off med/Off PPN	10	38	32	9	16	25	20.5
On med/Off PPN	12	31	32	4	13		19.0
Off med/On PPN	12	41	28	11	11	24	18.0
On med/On PPN	13	34	30	8	10		18.5
Mattis							
Before surgery	141	128	139	138	136	138	138
One-year follow-up	140	118	134	142	128	142	137
Frontal score							
Before surgery	46	21	35.75	43	31.3	43.6	39.4
One-year follow-up	40	17	31	35.7	37.7	47.8	36.7
Beck							
Before surgery	17	36	5	4	17	24	17
One-year follow-up	29	27	12	10	11	17	14.5
Apathy							
Before surgery	12	29	5	5	13	24	12.5
One-year follow-up	16	24	9	10	11	13	12
PDQ-39 (%)							
Before surgery	28.5	64	33	31	31	47	32
One-year follow-up	36	64	32	30	28	35	33
PDQ-39 Mobility (%)							
Before surgery	45	93	98	23	83	90	86
One-year follow-up	32	85	78	35	53	73	63

A reduction in scores indicates an improvement in function. On-medication evaluations were performed during periods of maximal effect after administration of levodopa while subthalamic nucleus stimulation was on (Krack *et al.*, 2003; Deuschl *et al.*, 2006).

On the Mattis Dementia Rating Scale (maximal score, 144) and the frontal-lobe test (maximal score, 50), a higher score indicates better function. On the Beck Depression Inventory (maximal score, 63) and the Starkstein Apathy Scale (maximal score, 42), a higher score indicates more severe depression and apathy, respectively. Scores for the PDQ-39 and its Mobility subscale can range from 0 to 100%, with higher scores indicating worse function.

score, the Giladi questionnaire score and the data from the walking protocol at baseline and at one-year follow-up. Secondary outcome measures included scores on parts II and III of the UPDRS, and the results of the neuropsychological tests. The double-blind study was designed to test treatment (stimulation on versus off) effects. Based on published results (Plaha and Gill, 2005; Stefani *et al.*, 2007), the study was designed to have an overall power of 95% and to detect a 70% improvement, allowing 30% of variability in the composite gait score (two-tailed type I error of 5%). A change less than two points in the composite gait score (maximum 16) was considered not clinically relevant. Wilcoxon tests for paired samples were performed on all data.

Data from the walking protocol were analysed off-line. The beginning and end of each freezing episode were marked on the foot-contact data before the files were exported and further processed under Matlab (Mathworks, Inc., Natick, MA, USA) to quantify the duration of freezing during the walking test, relative to the total walking duration.

Results

All patients completed the study protocol. Patient 6 had stopped taking levodopa several years before surgery and was only evaluated off levodopa. Patient 3 greatly suffered from the arrest of STN stimulation at the time of surgery and could no longer sustain it afterwards. Indeed, at one-year follow-up, STN stimulation arrest caused him severe akinesia, breathing difficulties and gait was impossible for several days afterwards, resulting in missing data. In four patients, worsening of leg or orofacial dyskinésias required mild decrease in levodopa dose or STN stimulation parameters.

One-year follow-up

Individual data are shown in Table 4 as well as in Figs 3 and 4. All measures improved in Patient 1 whether on or off PPNa

stimulation, while they slightly worsened in Patient 2. In Patient 3, objective freezing improved both off and on levodopa, but there was no change in the composite gait score or the Giladi questionnaire score. In Patients 4 and 5, objective freezing greatly

Table 3 Coordinates of the tip of the distal contacts of the electrodes (labelled 0 on one side and 4 on the other side) implanted in the pedunculopontine area of the six patients

	Contact	Laterality X (mm)	Pontomesencephalic line	
			Antero-posterior d (mm)	Depth (rostro-caudal) h (mm)
Patient 1	0	5.35	8.7	1.5
	4	6.05	8.7	1.5
Patient 2	0	6.7	9.5	0.8
	4	7.5	9.5	0.8
Patient 3	0	5.7	7.7	-1.3
	4	5.5	7.7	-1.3
Patient 4	0	2.6	6.5	-2.9
	4	5.0	6.1	-2.9
Patient 5	0	4.7	8.9	-1.7
	4	5.4	8.4	-1.7
Patient 6	0	4.5	9.8	-1.1
	4	4.9	9.8	-1.1

Laterality is measured relative to the midline; *d*: distance (in mm) anterior to the line extending from the floor of the 4th ventricle; *h*: distance (in mm) to the pontomesencephalic line defined as the line joining the pontomesencephalic junction and the caudal quadrigeminal plate end measured on the midline (-: below this line; +: above this line).

improved off medication, whether on or off PPNa stimulation, as did the Giladi questionnaire in Patient 5 and the composite gait score in Patient 4. In Patient 6, objective freezing and the Giladi questionnaire score improved, both on and off PPNa stimulation, while the composite gait score did not change.

As can be seen in Table 4, only item 14 of the UPDRS part II (freezing) showed clear improvement 1 year after PPNa implantation. Out of five patients off medication and two on medication, who scored 3 (frequent freezing; occasionally falls from freezing) or 4 (frequent falls from freezing) before surgery, only one still had falls related to freezing 1 year after surgery. Scores of the gait or postural stability items did not show consistent improvement except in Patient 1. Finally, falls unrelated to freezing were unchanged except for Patient 6 who improved.

Regarding the whole group, objective freezing off levodopa significantly improved on stimulation ($P=0.046$) and not off stimulation ($P=0.08$). On levodopa, there was no significant change compared to pre-surgery, whether off or on PPNa stimulation. The scores of the Giladi questionnaire, of the motor part of the UPDRS, and the composite gait score did not change significantly, whether off or on levodopa. In contrast, activities of daily living improved off levodopa ($P=0.043$). There was no significant difference in quality of life, Mattis dementia rating scale, frontal score, Beck depression inventory and Starkstein apathy scale (Table 2).

Double-blind study

Data are presented in Fig. 5. Overall, whether off or on levodopa, there was no significant difference between the off and on

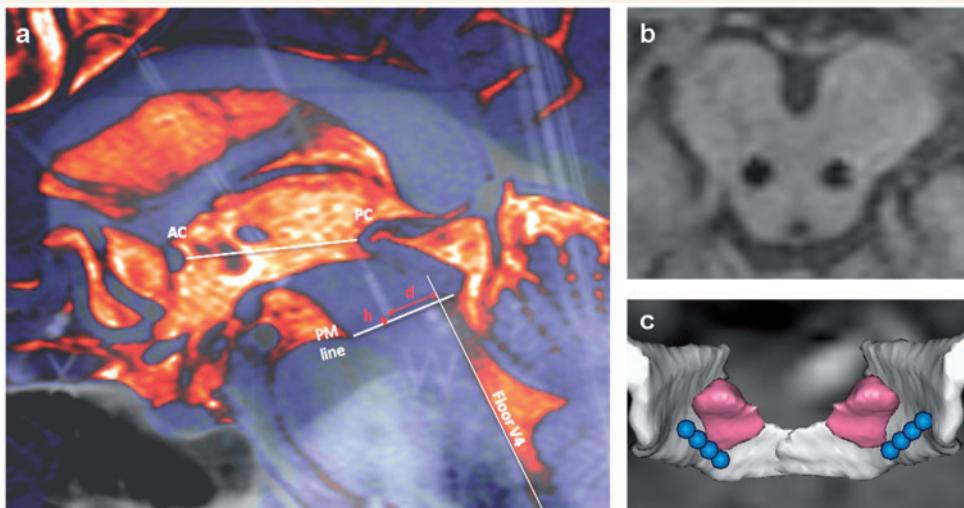


Figure 2 Location of the electrodes in the pedunculopontine area for Patient 1. (a) Sagittal fusion imaging of the final intra-operative teleradiography with the preoperative MRI, showing how the coordinates of the tip of the distal contacts of the electrodes were measured. *h*: distance (in mm) to the pontomesencephalic (PM) line, defined as the line connecting in the anterior-posterior direction the pontomesencephalic junction to the caudal end of the quadrigeminal plate, measured on the midline; AC: anterior commissure; PC: posterior commissure. *d*: orthogonal distance in mm to the line prolonging the fourth ventricle line. V4: fourth ventricle. (b) 3D T_1 -weighted magnetic resonance imaging in the axial plane parallel to the bicommissural plane, at the level of contacts 1 and 5 of the electrodes. Those contacts delivered cathodic current and the contact depth of the right and left electrodes was symmetrical. (c) Atlas adaptation onto patient's MRI (Yelnik et al., 2007). Superior posterior view of the 3D image with the pedunculopontine nucleus in pink, the medial lemniscus in white and the four electrode contacts in blue. Note that in this patient the electrode is located posterior to the pedunculopontine nucleus.

Table 4 Individual scores for falls (item 13 of UPDRS II), freezing (item 14 of UPDRS II), gait (item 15 of UPDRS II and 30 of UPDRS III) and postural stability (item 29 of UPDRS III) both off and on medication, before and one year after surgery

Item	Medication condition	Patients						Median	
		1	2	3	4	5	6		
Falls (UPDRS II)	Off	Pre-surgery	0	4	1	0	1	2	1
		Post-surgery	0	4	1	0	1	0	0.5
	On	Pre-surgery	0	4	0	0	1	–	0
		Post-surgery	0	4	1	0	1	–	1
Freezing (UPDRS II)	Off	Pre-surgery	4	3	3	3	1	3	3
		Post-surgery	1	4	2	2	1	2	2
	On	Pre-surgery	4	3	2	0	1	–	2
		Post-surgery	1	4	2	1	0	–	1
Gait (UPDRS II)	Off	Pre-surgery	2	3	3	3	3	3	3
		Post-surgery	0	3	3	1	3	2	2.5
	On	Pre-surgery	2	3	3	0	3	–	3
		Post-surgery	0	3	3	1	3	–	3
Gait (UPDRS III)	Off	Pre-surgery	1	3	2	1	2	2	2
		Post-surgery	0	3	4	0	2	2	2
	On	Pre-surgery	1	1	2	0	2	–	1
		Post-surgery	0	2	2	0	1	–	1
Postural Stability (UPDRS III)	Off	Pre-surgery	2	2	2	1	2	0	2
		Post-surgery	1	2	2	1	2	1	1.5
	On	Pre-surgery	2	1	2	0	0	–	1
		Post-surgery	1	1	2	0	2	–	1

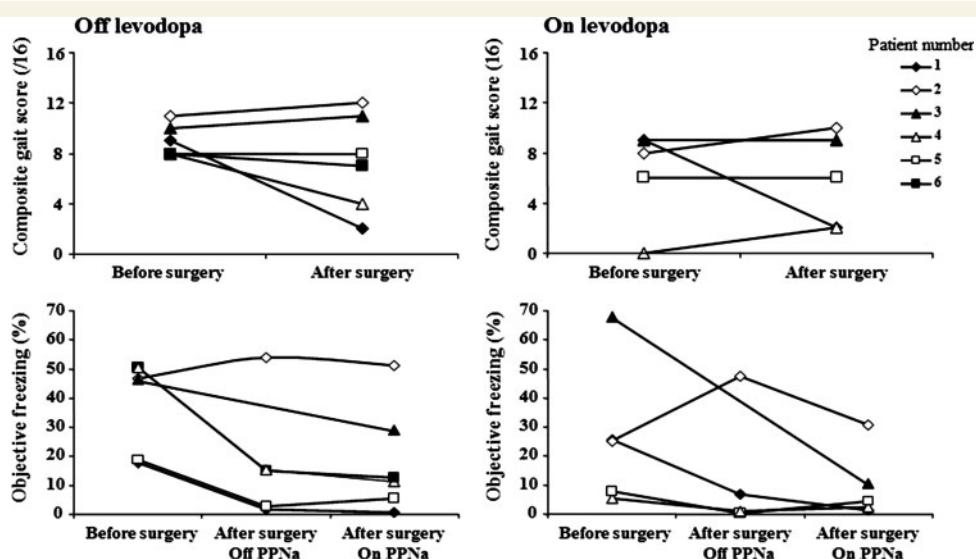


Figure 3 Composite gait score and objective freezing recorded during the walking tests before surgery and at one-year follow-up.

stimulation periods regarding objective freezing and the score on the motor part of the UPDRS. However, on levodopa, objective freezing decreased under stimulation in Patients 1 (6.2% versus 18.9%) and 3 (26.8% versus 41.1%).

Electrical parameters

Bipolar configuration was preferred when the threshold of stimulation-induced side effects was below 1.0 V using monopolar

configuration. Bipolar stimulation was used for 10 of the 12 electrodes. Stimulation frequency ranged from 15 to 25 Hz, voltage was between 1.2 and 3.8 V, pulse width being set to 60 µs for 10 electrodes and to 90 µs for the two others. In all patients, many different settings were tried for periods of at least two weeks, with changes in both contacts and electrical parameters. Stimulation was set so as to be continuous for all patients during the double-blind study. We then observed a trend for the benefit to wear off. Therefore, cyclic stimulation with continuous daily

stimulation and night arrests was preferred thereafter for all but one patient, using a therapy self-controller (Access 7436, Medtronic). Patient management was further complicated by the absence of clear-cut acute beneficial effects at stimulation onset, and carryover effects at stimulation arrest. A total of 24 outpatients unplanned visits were necessary after the initial 3 months setting phase in addition to the visits planned in the protocol.

Adverse events

No serious adverse events occurred. At the time of surgery, Patient 3 had great difficulty recovering from STN stimulation arrest because of parkinsonism worsening. Patient 4 displayed two epileptic seizures 1 week after electrode implantation. These patients fully recovered from these adverse effects.

Low-frequency stimulation (5–35 Hz) induced ipsilateral oscillopsia (Ferraye *et al.*, 2009). Increasing stimulation frequency over 60 Hz induced contralateral paraesthesia on 10 electrodes. Both positive and negative myoclonus of the limbs could be elicited at low frequency (nine electrodes). All of these side effects were fully reversible by reducing voltage. Chronic stimulation voltage was set 15% below the threshold of the first side effect. Three patients spontaneously reported improvement of nocturnal sleep along with an increase in diurnal vigilance.

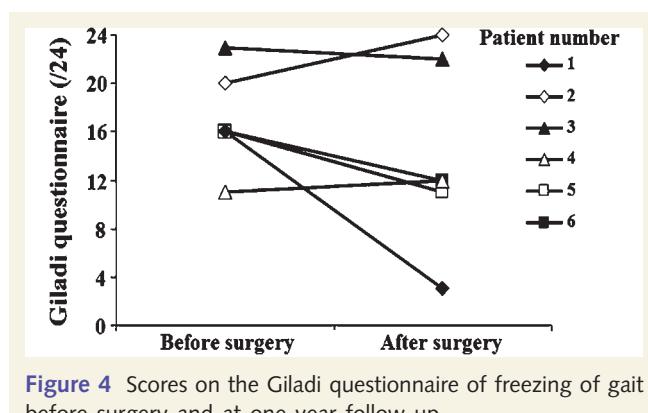


Figure 4 Scores on the Giladi questionnaire of freezing of gait before surgery and at one-year follow-up.

Electrode placement

Table 3 shows the localization of the electrodes within the PPNa. According to Yelnik's atlas (Yelnik *et al.*, 2007; Bardinet *et al.*, 2009), 10 of the active contacts were located in the pedunculopontine nucleus (Patients 2, 3, 5 and 6), 6 were in or close to the cuneiform and subcuneiform nuclei (Patients 1, 3 and 4), and 2 contacts were close to the medial lemniscus (Patients 2 and 5). The best effects were seen in the patients with active contacts located slightly posterior to the pedunculopontine nucleus, in the cuneiform and subcuneiform nuclei according to Olszewski and Baxter's atlas (Olszewski and Baxter, 1982).

Discussion

There has been growing enthusiasm for pedunculopontine nucleus stimulation after the encouraging reports of the first, open and short-term studies (Mazzone *et al.*, 2005; Plaha and Gill, 2005; Stefani *et al.*, 2007). However, the efficacy of this new target in alleviating gait disorders has yet to be objectively demonstrated. This is the first study on PPNa stimulation effects that combines clinical gait data with objective quantifications of freezing duration using a double-blind crossover design and at one-year follow-up. Our patients had undergone STN implantation 4–9 years before and had reached the well described advanced stage of Parkinson's disease where refractory gait disorders predominate (Giladi *et al.*, 2001). It has been suggested that STN stimulation could lead to gait worsening in some patients (Tagliati, 2008; van Nuenen *et al.*, 2008), and possibly induces plastic deleterious changes affecting locomotion in the long term (Moreau *et al.*, 2008). However, we reasoned that if pedunculopontine nucleus stimulation held promises regarding gait disorders, it would be best demonstrated on these very severe cases despite the possible confounding effects of STN stimulation. Moreover, in our patients, not only did gait impairments develop years after STN stimulation, but its arrest worsened parkinsonism and gait.

The PPNa can be safely implanted (Mazzone *et al.*, 2005; Plaha and Gill, 2005; Stefani *et al.*, 2007). Nevertheless, the risk of bleeding, inherent to stereotactic electrode implantation, can potentially have vital consequence especially in the brainstem. Unilateral stimulation might be an alternative since the

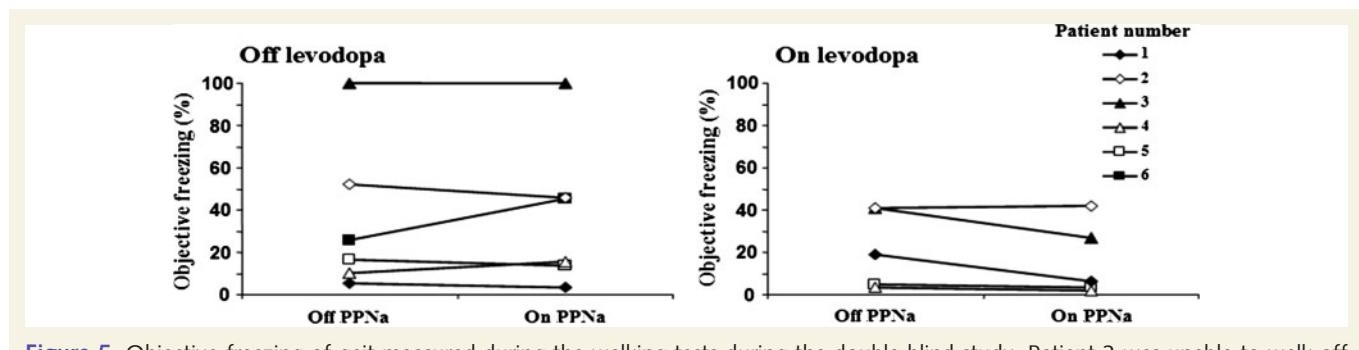


Figure 5 Objective freezing of gait measured during the walking tests during the double blind study. Patient 3 was unable to walk off levodopa because of long duration worsening in akinesia after subthalamic nucleus stimulation arrest.

pedunculopontine nuclei have bilateral connections. One year after surgery, low-frequency stimulation of this area shows variable results, from fair improvement to worsening of freezing in one case. The double-blind assessment did not show significant changes. However, our group of six patients was clearly under-powered and studying such a small sample could only detect dramatic improvement in all patients. Several factors may explain these discrepancies, including electrical stimulation setting, differences in electrode placement, or the clinical characteristics of the patients.

How to stimulate

The 24 unplanned outpatient visits stress the difficulty of patient management. This appears to be partly related to the time course of the stimulation effects. Unlike stimulation of the STN in Parkinson's disease, switching on or off PPNa stimulation did not induce acute effects. In addition, after chronic stimulation, carry-over effects lasted days, which explains the lack of differences between stimulation off or on at one-year follow-up. Together with the challenge of assessing freezing, considering its random nature and interactions with motivation and emotions, such lack of consistent acute effects of stimulation further complicated the setting of the stimulation parameters. The waning, if not total disappearance, of initial benefits, justified the remaining visits. We first interpreted this as a need to adjust the stimulation parameters. However, the loss of initial benefit was sometimes seen after a period of dramatic improvement of gait. We therefore hypothesized that development of tolerance, also reported by Stefani *et al.* (2007), could mitigate long-term benefit and turned to intermittent stimulation using overnight arrests. Tolerance has been described for thalamus stimulation in the treatment of tremor with improvements following stimulation night arrests (Dowsey-Limousin, 2002). Overall, these observations suggest that the mechanisms of action of PPNa stimulation are complex and differ from those involved in STN stimulation.

PPNa stimulation induced adverse effects at relatively low voltages, including oscillopsia and limb myoclonus at low frequency and paraesthesia at higher frequencies. The oculomotor effects are likely to result from the recruitment of the most lateral and caudal fibres of the oculomotor nerve (Ferraye *et al.*, 2009). Myoclonus has been reported following low frequency stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus (Bejjani *et al.*, 2000). Thus, the myoclonus following PPNa stimulation may result from the modulation of the thalamic projections. Paraesthesia occurring at stimulation frequencies above 50Hz probably result from the lateral spreading of the current to the medial lemniscus. Consequently, we only tried frequencies between 10 and 40Hz for periods longer than days to weeks and the final frequency setting was based on subjective evaluation. Overall, oscillopsia are the major adverse effect of pedunculopontine stimulation, as they significantly restrain the therapeutic window. Bipolar stimulation was mostly used to limit this effect.

Where to stimulate

The boundaries of the human pedunculopontine nucleus provided by atlases (Olszewski and Baxter, 1982) are poor and somewhat unreliable because it is not a nucleus *per se*, but rather a reticular structure belonging to the mesencephalic reticular formation. Hence we use the term 'pedunculopontine nucleus area', which includes the pedunculopontine nucleus and the cuneiform and subcuneiform nuclei (Olszewski and Baxter, 1982). The difficulty of delineating the pedunculopontine nucleus clearly on MRI (Zrinzo *et al.*, 2008) and the use of bicommissural landmarks for indirect targeting may not be appropriate, leading to targeting inaccuracies (Mazzzone *et al.*, 2007; Zrinzo *et al.*, 2007). Novel targeting approaches are under discussion (Mazzzone *et al.*, 2008; Zrinzo *et al.*, 2008), taking into account the great inter-individual variability of brainstem anatomy, especially in patients with neurodegenerative disorders. Nevertheless, according to post-operative MRI and Yelnik's atlas (Yelnik *et al.*, 2007; Bardinet *et al.*, 2009), the distal contacts of the 12 implanted electrodes in our study are in the PPNa. In this region, the Cartesian coordinates referring to the floor of the fourth ventricle and the pontomesencephalic landmarks are more instructive than the bicommissural line. Our results could suggest that the most suitable targets are located slightly posterior to the pedunculopontine nucleus pars compacta, probably in the ventral part of the cuneiform nucleus where stimulation-induced locomotion has been reported in animals (Takakusaki *et al.*, 2003). In line with MRI studies (Zrinzo *et al.*, 2008), an alternative explanation of our results is that our targeting was, in average, 2 mm anterior to the pedunculopontine nucleus. In that event, the most anterior electrodes were not in the pedunculopontine nucleus pars compacta, while the most posterior electrodes were. This would explain the disappointing results in the patients with the more anterior electrodes. Further studies are needed to better correlate the Cartesian coordinates of the stimulating contacts with the clinical outcomes, and improve our knowledge of the precise area to stimulate.

Patient selection

Our criterion for patient selection was the presence of severe freezing of gait. Before surgery, in five out of the six patients, freezing occasionally or frequently led to falls. One year after surgery, only one patient still reported falls in relation to freezing. However, some patients displayed associated axial disorders, including postural instability or other symptoms interfering with gait, such as lower limb dystonia, dyskinesias or stiffness, which failed to improve under pedunculopontine stimulation. This may explain why the gait items of the UPDRS or the composite gait score did not improve although freezing *per se* decreased. These results suggest a possible functional somatotopy within the PPNa or a functional specificity regarding freezing, raising the issue of patient selection. Patients with freezing but a rather preserved gait pattern and balance between freezing episodes may be the best candidates. The lack of effect on axial symptoms, except for freezing of gait, is in contradiction with initial results reporting improvement in postural stability (Plaha and Gill, 2005; Stefani

et al., 2007). Furthermore, unlike others, we did not observe a significant, objective improvement in global motor functioning, including akinesia (Mazzone *et al.*, 2005; Plaha and Gill, 2005; Stefani *et al.*, 2007). This may be due to the advanced stage of parkinsonism in most patients. In keeping with some patients' subjective reports of vigilance improvement, the decrease in freezing and falls related to freezing may be related to an indirect effect of PPNa stimulation on alertness induced by activation of the reticular ascending formation.

Finally, lack of benefit as in Patient 2 may be due to the microlesion associated with electrode implantation.

Conclusions

PPNa stimulation is a sophisticated procedure for both electrode implantation and patient management. The factors predictive of its outcomes appear complex and multiple, at least in patients with previous STN stimulation. Since improvement can be fair in some patients, further evaluation in larger controlled trials is needed. Patients with severe freezing, leading to falls, may be better candidates.

Acknowledgements

The authors wish to thank Prof. Hans Geiselmann for critical reading of the manuscript and English corrections.

Authors' Contribution: M.U.F., V.F., P.P., B.D. took the patients in charge, performed the motor and gait assessments during the PPN research program, analyzed the data and wrote the manuscript; A.L.B. initiated the program and designed the surgical protocol; S.C., E.S., A.L.B. implanted the electrodes; B.P. and L.G. performed the perioperative recordings; L.G., S.C. and J.Y. checked the location of the electrodes; J.-F.L.B. performed the MRIs; C.H.-L. participated in the writing of the protocol, submitted it to the ethics committee and obtained the administrative authorization; C.A. performed the psychological assessments; P.K. contributed to patients' selection and the writing of the manuscript; B.D. and P.P. organized the general program on P.P.N., and obtained funding.

Funding

The Michael J. Fox Foundation; the Fondation de France provided financial support; and the Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, project FREESTIPP. Medtronic provided the pulse generators free of charge.

References

- Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schupbach M, et al. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg* 2009; 110: 208–19.
- Bejjani BP, Arnulf I, Vidailhet M, Pidoux B, Damier P, Papadopoulos S, et al. Irregular jerky tremor, myoclonus, and thalamus: a study using low-frequency stimulation. *Mov Disord* 2000; 15: 919–24.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871–84.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896–908.
- Dowsey-Limousin P. Postoperative management of Vim DBS for tremor. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 3): S208–11.
- Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information; 1987. p. 153–63.
- Ferraye MU, Gerardin P, Debu B, Chabardes S, Fraix V, Seigneuret E, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 228–31.
- Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W, Woodward DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. *Brain Res Bull* 1987; 18: 731–8.
- Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6: 165–70.
- Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandilov B, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108: 53–61.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5976–80.
- Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 540–3.
- Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009; 24: 319–28.
- Kobayashi Y, Inoue Y, Yamamoto M, Isa T, Aizawa H. Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J Neurophysiol* 2002; 88: 715–31.
- Krack P, Batir A, Van Bleerom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925–34.
- Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23: 616–19.
- Mazzzone 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: 1407–8.
- Mazzzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1877–81.
- Mazzzone P, Sposato S, Insola A, Dilazzaro V, Scarnati E. Stereotactic surgery of nucleus tegmenti pedunculopontine [corrected]. *Br J Neurosurg* 2008; 22 (Suppl 1): S33–40.
- Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80–4.
- Munro-Davies LE, Winter J, Aziz TZ, Stein JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Exp Brain Res* 1999; 129: 511–17.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002; 125: 2418–30.
- Olszewski J, Baxter D. Cytoarchitecture of the human brain stem. 2nd edn., Basel: Karger; 1982. p. 50.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123 (Pt 9): 1767–83.

- Piallat B, Chabardes S, Torres N, Fraix V, Goetz L, Seigneuret E, et al. Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons. *Neuroscience* 2009; 158: 1201–5.
- Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *NeuroReport* 2005; 16: 1883–7.
- 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: 1596–607.
- Tagliati M. Fine-tuning gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 76–7.
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003; 119: 293–308.
- van Nuenen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2404–6.
- Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tande D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 2007; 34: 618–38.
- Zrinzo L, Zrinzo LV, Hariz M. The pedunculopontine and peripeduncular nuclei: a tale of two structures. *Brain* 2007; 130: e7; author reply e74.
- Zrinzo L, Zrinzo LV, Tisch S, Limousin Parkinson's disease, Yousry TA, Afshar F, et al. Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain* 2008; 131: 1588–98.
- Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 41–6.

- ARTICLE 5 -

2. Effet de la fréquence de stimulation de la région du PPN

Il ressort des données animales et des premiers résultats chez l'homme que la stimulation du PPN bénéficie davantage des basses fréquences que des hautes qui seraient, au contraire, délétères sur l'akinésie. Cependant, la gamme des basses fréquences est large et bien que 20-25 Hz soit la fréquence proposée dans les études initiales, des bénéfices ont aussi été rapportés à 5 Hz ou même 60 et 70 Hz. L'objectif de la présente étude en double aveugle était d'évaluer les effets d'une basse (15-25 Hz) en comparaison à une haute (60 ou 80 Hz) fréquence de stimulation. L'article relatif à ces données est en préparation et sur le point d'être soumis dans la revue *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.

Effects of low or high frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson Disease

M. U. Ferraye,^{1,2} B. Debû,^{1,2} V. Fraix,^{1,2,3} L. Goetz,^{1,2} C. Ardouin,³ J. Yelnik,^{4,5,6}
C. Henry-Lagrange,^{1,2} E. Seigneuret,³ B. Piallat,^{1,2} P. Krack,^{1,2,3} J.-F. Le Bas,^{1,2,3}
A.-L. Benabid,^{1,2,3} S. Chabardès^{1,2,3} and P. Pollak^{1,2,3}

1 University of Grenoble, France

2 INSERM, U836, Grenoble Institute of Neuroscience, France

3 University Hospital of Grenoble, France

4 INSERM UMR_S975, Fe' de' ration de Neurologie, Paris, France

5 University Pierre et Marie Curie, Paris, France

6 Hôpital de la Pitie' -Salpêtrière, Paris, France

Introduction

Gait is somehow affected ever since the early stages of Parkinson Disease (PD). However, gait disorders only become a major concern in the advanced stages of PD, where they get to respond poorly to levodopa and subthalamic nucleus (STN) stimulation. At this stage, freezing of gait (FOG) defined as a general inability to produce effective steps induces more and more falls and therefore particularly threatens the patients' quality of life (Bloem et al., 2004). Pedunculopontine nucleus area (PPNa) low frequency stimulation (Jenkinson et al., 2004; 2006) or pharmacological activation (Nandi et al., 2002) versus high frequency stimulation (Jenkinson et al., 2004), lesioning (Kojima et al., 1997; Aziz et al., 1998; Munro-Davies et al., 1999; Alderson et al., 2008) or pharmacological inhibition (Nandi et al., 2002) were reported to respectively positively and negatively modulate gait and akinesia in the animal. In PD, PPNa stimulation was reported to improve FOG and falls related to FOG in some patients (Plaha & Gill, 2005; Stefani et al., 2007; Ferraye et al., 2009; Moro et al., 2009). However, in PD, the appropriate stimulation frequency remains unclear as improvements were obtained under variable stimulation frequencies. The aim of this study was to double blindly assess the effects of lower or higher PPNa stimulation frequencies on gait, akinesia

and alertness.

Methods

Patients

Seven patients with PD (aged 63 ± 6 years) who developed severe gait disorders and FOG despite STN stimulation and dopaminergic treatment were bilaterally stimulated in the PPNa. The effects of PPNa stimulation for the first six patients were published elsewhere (Ferraye et al., 2009). The study was conducted at the Grenoble University Hospital in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee. All patients provided written informed consent.

Study design and setting

One year after surgery, the effect of low (15-25 Hz) and high (60 or 80 Hz) stimulation frequency was double blindly assessed. Side effects were tested for frequencies ranged between 5 and 130 Hz by stages of 5 Hz from 5 to 40 Hz and by stages of 10 Hz from 40 to 130 Hz. The low frequency stimulation was the one used chronically and that was identified for each patient as the most effective compromise for gait. Low frequency ranged between 15 and 25 Hz. The higher frequency that allowed stimulating at a voltage identical to the one used for the low frequency without any adverse effect was chosen. High frequency was 60 or 80 Hz depending on each patient's threshold for adverse effect. The study protocol lasted four days and was unfold as shown on Figure 1. The patients were assessed following two 24 hour periods of PPNa stimulation, each preceded by 24 hour wash-out periods. The order of the stimulation conditions – low versus high frequency – was randomized and counterbalanced across patients.

Assessments

The patients were assessed off and on levodopa. Assessments were carried out after an

overnight fasting and withdrawal of medication, and then after administration of 120% of the pre-surgery usual morning dopaminergic dose. As previously described, PPNa stimulation was chronically set intermittent in all patients using continuous daily stimulation and night arrests in order to prevent the otherwise observed tolerance phenomenon. However, night arrests were not performed for the purpose of this study.

FOG was quantitatively assessed as the summed duration of the FOG episodes occurring during a slightly reduced walking protocol relative to the one previously described (Ferraye et al., 2009). Subjects were instructed to walk along an eight meters walkway at their normal pace, both unperturbed (two trials and one trial back and forth) and under freezing-provoking circumstances including half and full turns (two trials) and stepping on place for 30 seconds (one trial). The summed duration needed to perform the half and full turns were also measured across the two trials. Inner soles (Stride Analyzer, B&L Engineering, Santa Ana, CA, USA) containing four footswitches (one each for the heel, big toe, first and fifth metatarsal heads), were placed in the patients' shoes. The foot-floor contact data were collected using a telemetric acquisition system (Noraxon Telemyo 2400, Scottsdale, USA) with video recording synchronization. A subscore for akinesia was computed as the sum of items 23, 24, 25 and 26 of part III (motor score) of the UPDRS. The Epworth sleepiness scale was used to assess daytime sleepiness in both PPNa stimulation conditions.

Surgery procedure

The surgery procedure was previously described (Ferraye et al., 2009).

Data analysis

The beginning and end of each FOG episode and each half and full turns were marked on the foot contact data before the files were exported and further processed under Matlab (Mathworks, Inc., Natick, MA, USA) to quantify the duration of FOG during the walking test relative to the total walking duration and the half and full turns duration. We performed

Wilcoxon tests for paired samples to compare the percent of FOG duration, akinesia severity and Epworth sleepiness scale scores across the two stimulation conditions, both off and on levodopa except for the Epworth sleepiness scale. Data were also examined individually. The difference between the two stimulation conditions was computed regarding the percent of FOG duration and half and full turns durations. Cut-offs for improved and impaired symptoms were set at +5 and -5 % respectively regarding FOG and at +2 and -2 seconds respectively regarding half and full turns. The number of patients above the cut-off value for improved symptoms and below the cut-off value for impaired symptoms were counted for each variable.

Results

Wilcoxon tests for paired samples did not reveal any significant difference between the two PPNa stimulation conditions regarding the percent of FOG duration, both off and on levodopa. Patient 6 had stopped taking levodopa several years before surgery and was therefore only evaluated off levodopa. There was a significant difference regarding akinesia when off levodopa, the patients being less akinetic under low as compared to high stimulation frequency ($p<0.05$). The difference was not observed when on levodopa (Figure 2). There was a tendency towards less diurnal sleepiness under low as compared to high stimulation frequency ($p=0.08$). Specifically, alertness improved in six out of seven patients under low as compared to high stimulation frequency (Figure 3). Five out of seven patients off levodopa and four out of six patients on levodopa performed the half and full turns faster under low as compared to high stimulation frequency (Figure 4). Three out of seven patients off levodopa and two out of six patients on levodopa displayed less FOG under low as compared to high frequency stimulation (Figure 5). Only one patient was better improved under high

stimulation frequency regarding FOG, both off and on levodopa, akinesia on levodopa, half and full turns off levodopa and diurnal sleepiness.

Discussion

The need for novel therapeutic health cares for gait disorders in PD hastened research centres to experiment PPNa stimulation on volunteered patients. The persuasive initial study results (Plaha & Gill, 2005; Stefani et al., 2007) have however been mitigated by recent double blind studies (Ferraye et al., 2009; Moro et al., 2009). Heterogeneous, somehow unworthy, inconsistent and short lasting results have been reported. PPNa stimulation therefore actually brought more issues than answers. Specifically, the questions of who, where and how to stimulate remained unanswered although some hypotheses were suggested (Ferraye et al., 2009). This study aimed at identifying the appropriate frequency at which the PPNa should be stimulated as improvements were reported both under low (15-25 Hz) and higher frequencies (≥ 70 Hz). Overall, this study confirms the superiority of low as compared to high PPNa stimulation frequency for gait and akinesia. In accordance with animal studies, low PPNa stimulation frequency could have a beneficial excitatory effect on the neuronal structures involved in the control of gait. However, the observed dissociation was not as clear-cut as in animal studies (Jenkinson et al., 2004; 2006), with some patients improved to the same extent under both stimulation frequencies and one patient benefiting more from the high stimulation frequency. Notably, the worsening of akinesia reported as severe in the animals when bilateral lesions of the PPNa are applied was not reproduced (Jenkinson et al., 2004; 2006). Several reasons may be put forward to explain these effects in comparison to the published improvements observed at higher frequencies in other studies and to animal studies. One of the limits to the present study is inherent to the methodology. Twenty four hour lasting periods may have not been sufficient enough a duration to allow the effects to develop and be

clear-cut. However, this is the first study to double-blindly address the question of the stimulation frequency. In the study by Plaha & Gill (2005), improvements were observed following acute periods of stimulation frequency testing, both under low and higher frequencies. However, their methodology did not mention whether those tests were made off levodopa or under the patients' usual treatment. Therefore, one can not exclude any levodopa level changes to have biased the results. Moreover, gait disorders and FOG are famous for their high propensity to randomly manifest due to motivational, emotional and alertness related processes. Acute testing may thus not be the more appropriate. The other study to have reported improvement using 70 Hz stimulation frequency used a more robust methodology. The patients were assessed after 3-5 days of continuous unilateral stimulation regardless whether those settings were beneficial during acute stimulation (Moro et al., 2009). The precise electrode localization may be the critical candidate to explain for this effect. The PPNa is known to contain a heterogeneous, both excitatory and inhibitory neuronal population (Pahapill et Lozano, 2000; Jenkinson et al. 2009). One can therefore not exclude differential effects to be obtained according to the precise electrode localization within the PPNa. In our study, the patient that was better improved under high as compared to low PPNa stimulation frequency had the electrodes more anterior than most of the other patients (Ferraye et al., 2009). Electrode localization may therefore account for more or less clear-cut dissociation effects across patients and across studies depending on the targeting trajectory adopted. In addition, the more or less important volume of tissue modulated depending on the voltage may have also accounted for the more or less clear-cut effects. Indeed, although the voltage and stimulation configuration (mono or bipolar) was similar across the two frequencies in a given patient, there were important inter-individual differences according to the threshold for adverse effects for each patient. Specifically, oscillopsia (Ferraye et al., 2008) and paraesthesia under respectively low and high stimulation frequencies hindered voltage

increase. Another limit to our study is the use of only 60 or 80 Hz as “high” frequency due to the presence of intolerable paraesthesia at higher voltages for higher frequencies. This may have also accounted for the absence of clear-cut dissociation effects unlike what was reported in animal studies.

This assumption that different stimulation frequencies may lead to the same clinical improvement according to electrode localization has wider implications. Indeed, not only could gait be differentially modulated according to the recruited fibres or neurons and their chemical properties, but other functions may be involuntarily altered. The existence of different sub-territories within the PPNa has received considerable evidence from animal lesion studies (Dellu et al., 1991; Winn et al., 2008) and human connectivity studies (Aravamuthan et al., 2007). The well-known role of the PPNa and adjacent territories in the control of sleep in the animal is another good example (Mena-Segovia et al., 2004; Heister et al. 2009; Rye, 1997) of PPNa role in other non-motor functions. In our recent paper, we showed evidence that electrical stimulation of the PPNa can alter states of alertness and sleep. Specifically, increased alertness was observed under low PPNa stimulation frequency and increased propensity to sleep under frequencies around 80 Hz (Arnulf et al., 2009). This effect previously published in two patients was reproduced using the Epworth sleepiness scale in this best-frequency study. The mechanisms of deep brain stimulation remain incompletely understood. Recent data obtained using optogenetic methods in parkinsonian rodents demonstrate that the stimulation of the subthalamic nucleus activates the axon terminals, and confirms that high (130 Hz) frequency stimulation alleviates parkinsonism while low (20 Hz) frequency stimulation worsens parkinsonism (Gradinaru et al., 2009). The opposite effects of low versus high PPNa frequency stimulation on gait, akinesia and alertness could fit this model. However, whether the observed gait improvements directly result from the excitation

of hypoactivate neuronal structures involved in the control of gait or are mediated by increased alertness are unknown.

References

- Alderson, H.L., M.P. Latimer, and P. Winn, A functional dissociation of the anterior and posterior pedunculopontine tegmental nucleus: excitotoxic lesions have differential effects on locomotion and the response to nicotine. *Brain Struct Funct*, 2008. **213**(1-2): p. 247-53.
- Arnulf I., Ferraye MU., Fraix V., Chabardès S., Goetz L., Pollak P., Debû B. Sleep induced by electrical stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Annals of neurology* (in press).
- Aziz TZ, Davies L, Stein J, France S. The role of descending basal ganglia connections to the brain stem in parkinsonian akinesia. *Br J Neurosurg* 1998;12:245-249.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871-84.
- Dellu, F., et al., Learning disturbances following excitotoxic lesion of cholinergic pedunculo-pontine nucleus in the rat. *Brain Res*, 1991. **544**(1): p. 126-32.
- Ferraye MU, Gerardin P, Debû B, Chabardès S, Fraix V, Seigneuret E, Le Bas JF, Benabid AL, Tilikete C, Pollak P. Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:228-31.
- Ferraye, M.U., et al., Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 2009.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009;324:354-359.
- Heister DS, Hayar A, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the dorsal subcoeruleus: mechanisms for REM sleep control. *Sleep* 2009;32:1135-1147.
- Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009;24:319-328.
- 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.
- Jenkinson, N., et al., Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport*, 2004. **15**(17): p. 2621-4.
- Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, Nambu A, Inase M, Tokuno H, et al. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997; 226: 111-4.
- Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1877-81.
- Mena-Segovia, J., J.P. Bolam, and P.J. Magill, Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci*, 2004. 27(10): p. 585-8.
- Moro, E., et al., Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*, 2009.
- Munro-Davies LE, Winter J, Aziz TZ, Stein JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Exp Brain Res* 1999;129:511-517.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002;125:2418-2430.
- Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1883-7.
- Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20:757-788.
- 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: 1596-607.
- Winn P. Experimental studies of pedunculopontine functions: are they motor, sensory or integrative? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14 Suppl 2:S194-198.

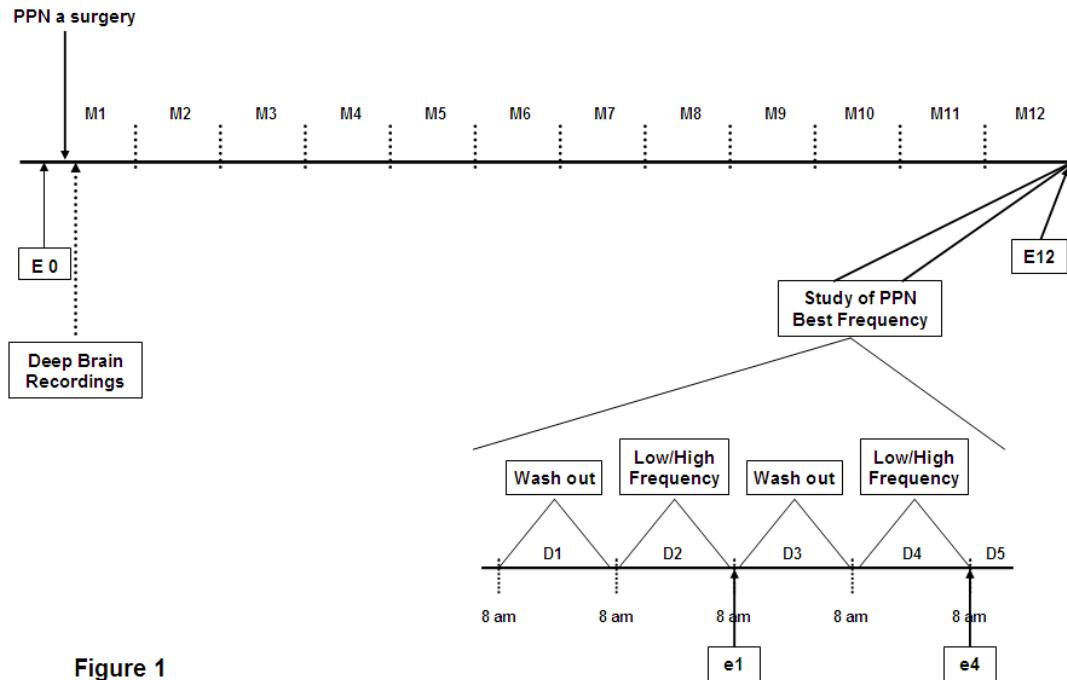


Figure 1

Figure 1.

The influence of PPN stimulation frequency on FOG was evaluated 12 months after surgery under controlled conditions. After a 24 hours period of washout with PPNa stimulation OFF, stimulation was set either low or high (randomized and counterbalanced between patients) for 24 hours before testing. The other frequency was tested after another 24 hours washout period.

Subscore for akinesia

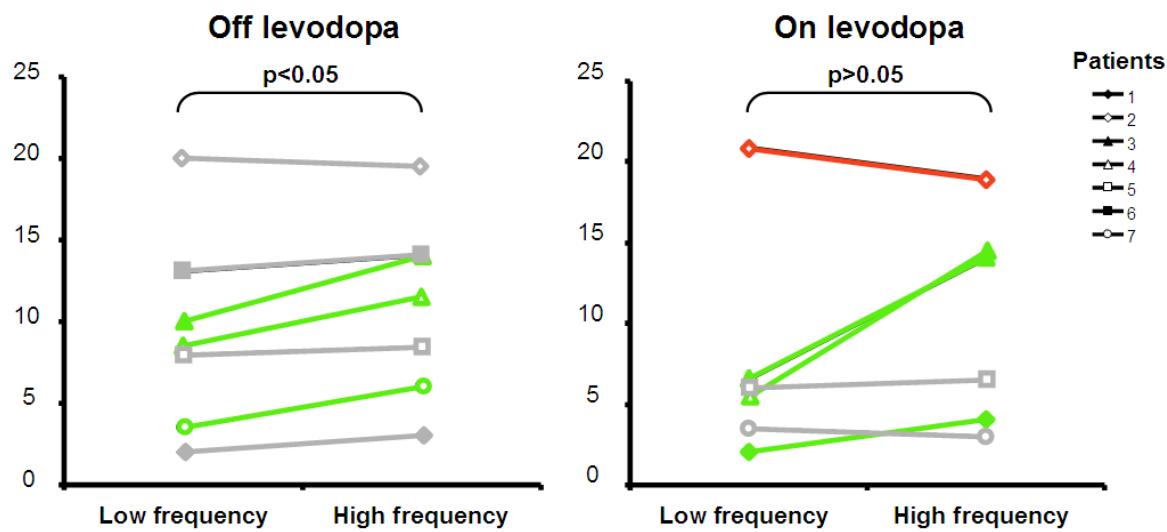


Figure 2.

Individual data regarding the subscore for akinesia under the low and high stimulation frequency conditions. Higher scores represent more severe akinesia. Patients in green are those benefiting more from the low stimulation frequency condition. Patients in red are those benefiting more from the high stimulation frequency condition. Patients in grey are those who did not show any clear-cut difference between the two stimulation frequency conditions.

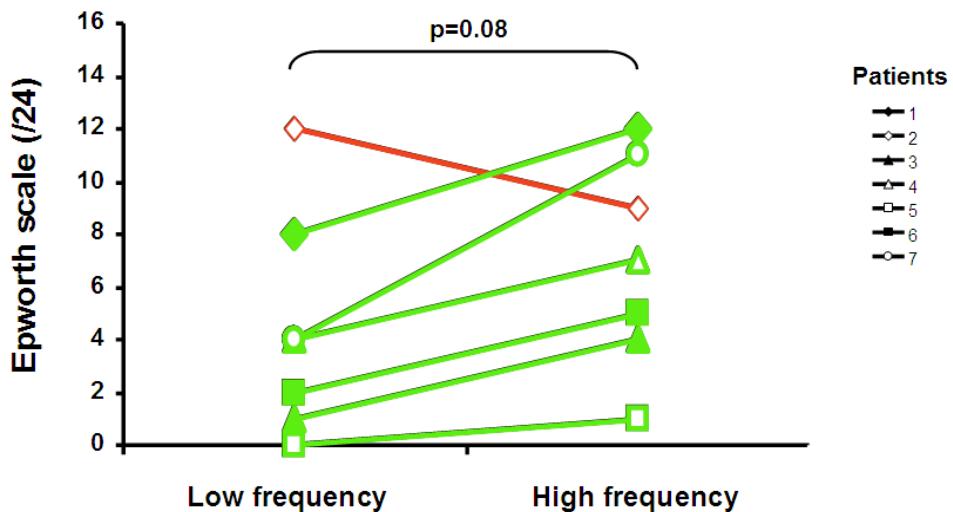


Figure 3.

Individual data regarding the score on the Epworth sleepiness scale under the low and high stimulation frequency conditions. Higher scores represent more daytime sleepiness. One patient reports more sleepiness under the low stimulation frequency condition (in red) while the six other report more sleepiness under the high stimulation frequency condition (in green).

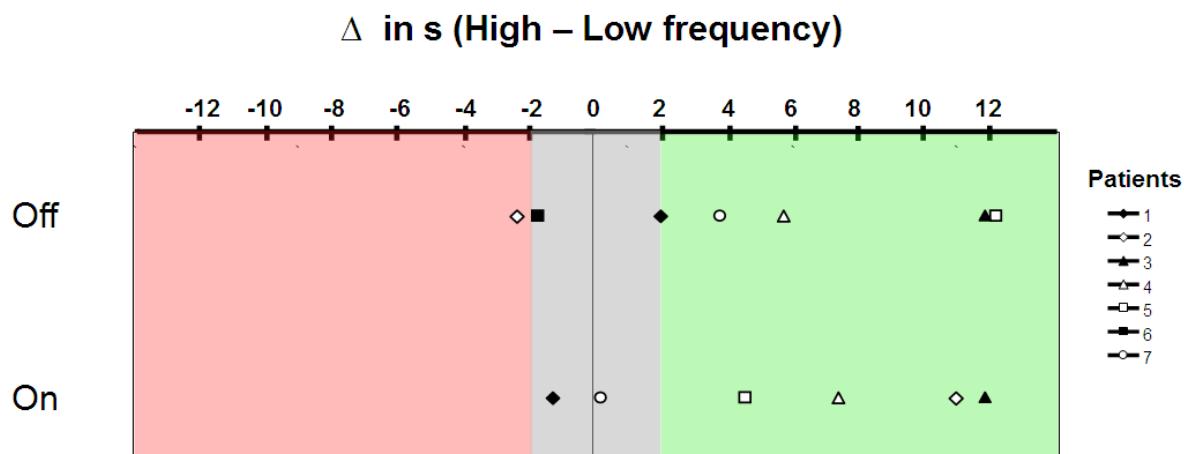


Figure 4.

Individual data regarding the difference in the half and full turns duration between the high and low stimulation frequency conditions, both off (upper line) and on (lower line) levodopa. Cut-offs for quicker and slower duration were set at +2 and -2 s respectively. The red area includes the patients who were quicker under the high stimulation frequency condition. The green area includes the patients who were quicker under the low stimulation frequency. The grey area includes the patients who did not show any clear-cut difference between the two stimulation frequency conditions.

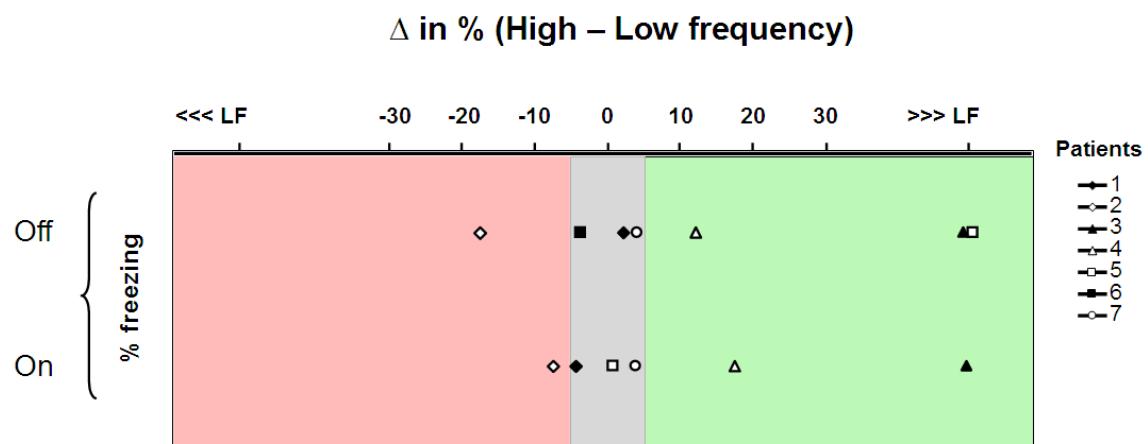


Figure 5.

Individual data regarding the difference of the percent of freezing of gait duration between the high and low stimulation frequency conditions, both off (upper line) and on (lower line) levodopa. Cut-offs for improved and impaired symptoms were set at +5 and -5 % respectively. The red area includes the patients who improved better under the high stimulation frequency condition. The green area includes the patients who improved better under the low stimulation frequency. The grey area includes the patients who did not show any clear-cut difference between the two stimulation frequency conditions.

- ARTICLE 6 -

3. La stimulation de la région du PPN provoque des oscillopsies

Les réglages des paramètres de stimulation de la région du PPN a conduit à mieux cartographier les structures adjacentes en fonction des effets indésirables observés. Les oscillopsies constituent l'effet indésirable majeur de la stimulation de la région du PPN puisque leur présence restreint significativement la fenêtre thérapeutique. Nous décrivons l'effet que nous avons enregistré chez deux patients en collaboration avec C. Tilikete (neuro-ophthalmologiste, Université de Lyon) et que nous avons attribué à la présence des fibres les plus latérales et caudales du nerf oculomoteur. Ces données ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.



Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia

M U Ferraye, P Gerardin, B Debû, et al.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 80: 228-231

doi: 10.1136/jnnp.2008.146472

Updated information and services can be found at:

<http://jnnp.bmjjournals.org/content/80/2/228.full.html>

These include:

References

This article cites 11 articles, 6 of which can be accessed free at:
<http://jnnp.bmjjournals.org/content/80/2/228.full.html#ref-list-1>

Article cited in:

<http://jnnp.bmjjournals.org/content/80/2/228.full.html#related-urls>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Ophthalmology](#) (12827 articles)

Notes

To order reprints of this article go to:

<http://jnnp.bmjjournals.org/cgi/reprintform>

To subscribe to *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* go to:

<http://jnnp.bmjjournals.org/subscriptions>

Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia

M U Ferraye,¹ P Gerardin,³ B Debû,¹ S Chabardès,^{1,2} V Fraix,¹ E Seigneuret,² J-F LeBas,^{1,2} A-L Benabid,^{1,2} C Tilikete,³ P Pollak^{1,2}

¹ Université Joseph Fourier, Grenoble, France and INSERM U836, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France; ² Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France; ³ INSERM UMR-S 864, Lyon, France and Université Lyon-I, Institut Fédératif des Neurosciences, Lyon, France

Correspondence to:
Dr B Debû, Centre Hospitalier Universitaire, Pavillon de Neurologie, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France;
Bettina.Debu@ujf-grenoble.fr

Received 11 February 2008
Revised 22 April 2008
Accepted 5 June 2008

ABSTRACT

Two patients with Parkinson's disease with pedunculopontine nucleus (PPN) stimulation for gait impairments reported "trembling vision" during the setting of the electrical parameters, although there was no clinically observable abnormal eye movement. Oculomotor recordings revealed frequency locked voltage dependent vertical or oblique movements of the eye ipsilateral to the active contact, suggesting current spreading to the mesencephalic oculomotor fibres. These results emphasise the difficulty of stimulating this mesencephalic region.

Stimulation of the pedunculopontine nucleus (PPN) in the 25 Hz frequency region appeared promising for treating levodopa unresponsive gait impairment in patients with Parkinson's disease (PD).^{1,2} We started studying the effects of PPN stimulation on such symptoms after obtaining approval from the local ethics committee and written informed consent from patients. During setting of the electrical parameters, the first two patients reported "trembling vision" although there was no clinically observable eye movement. We performed ocular motor recordings under different stimulation settings to understand this effect.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Patient Nos 1 and 2 were 68 years of age and suffered from advanced PD. Both had benefited from bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation for the past 4 years. Severe levodopa and stimulation unresponsive freezing of gait, associated with frequent falls, had however appeared 1–2 years after STN surgery. The patients therefore underwent implantation of the PPN.

Electrical parameters setting

The PPN was implanted as previously described for the STN³ except that, because of the size of the brainstem, two or three microelectrodes instead of five were used during surgery to map the PPN area. During surgery and for the three microelectrodes, patient No 1 reported trembling vision during 25 Hz acute stimulation at intensities above 2 mA. Patient No 2 did not report any such effect. Quadripolar electrodes (model 3389; Medtronic Minneapolis, Minnesota, USA; with contacts numbered 0–3 for the right electrode and 4–7 for the left one, 0 and 4 being the most distal) were bilaterally implanted. The x (lateral to midline), y (anterior to the posterior commissure) and z (dorsoventral, below the bicommissural line) coordinates of the electrode tip were

5.33, −4.04, −13.21 mm and 5.71, −4.04, −13.21 mm for the right and left electrodes in patient No 1, and 6.10, −0.42, −13.26 mm and 7.24, −0.42, −13.26 mm in patient No 2. During single contact monopolar stimulation at amplitudes above 1 V, patients complained of monocular trembling vision ipsilateral to the active contact at stimulation frequencies below 35 Hz only (table 1). Clinical examination failed to detect any abnormal eye movement or change in pupil size. For chronic stimulation, the voltage was set just below the threshold of the visual effect. At stimulation frequencies above 35 Hz, especially 130 Hz, patients complained of paresthesias mainly located in the face and upper limb contralateral to the stimulation at 0.1–1.0 V. These paresthesias prevented any prolonged examination or oculomotor recording. At these frequencies, we observed eyelid elevation in the two patients, and diplopia in patient No 2, who agreed to tolerate paresthesias for a few seconds.

Design

Oculographic recording was performed during monopolar stimulation of the contacts used therapeutically (patient No 1, contacts 0 and 4; patient No 2, contacts 1 and 5). Three frequencies (5, 15 and 25 Hz) were tested, with a stimulation amplitude of 0.5 V above the threshold for perception of oscillopsia. In patient No 1, the amplitude was further increased (up to 3 V) to investigate the voltage dependence of the effect.

Eye movement recording, data acquisition and offline analysis have already been described.⁴ The sampling frequency was 500 Hz and the spatial resolution was better than 0.05°. During the recording session, patients had to fixate on a central target presented on the screen.

RESULTS

For each of the tested contacts, recordings revealed small amplitude to and fro monocular movements of the ipsilateral eye that could be purely vertical or oblique. Table 1 shows the frequency, direction and mean absolute amplitude and velocity of the "to" movements.

Patient No 1

The eye position data recorded with different electrical parameters are shown in fig 1. The 25 Hz/2.5 V stimulation induced regular ipsilateral 25 Hz eye movement, upward for right-sided stimulation, oblique up and in for left-sided stimulation.

Table 1 Voltage thresholds (V) for perception of oscillopsia at 5 and 25 Hz (pulse width 60 µs) for the four contacts of the two electrodes tested under monopolar cathodal stimulation, –0 and 4 being the most distal contacts

Frequency (Hz)	Electrode	Stimulation setting	Contact	Patient No 1				Patient No 2			
				0	1	2	3	0	1	2	3
25	Right	Stimulation setting	Threshold	2.0		2.0	2.0	3.0	1.5	1.0	
			Direction	up	in				up	in	
		Right eye movement	Amplitude (°)	0.25	–				0.15	0.20	
			Velocity (°/s)	15	–				10	10	
			Contact	4		5	6	7	4	5	
	Left	Stimulation setting	Threshold	2.0		2.3	2.0	–	3.0	2.0	
			Direction	up	in				up	in	
		Left eye movement	Amplitude (°)	0.30	0.20				0.15	0.20	
			Velocity (°/s)	20	10				<10	<10	
			Contact	0		1	2	3	0	1	
5	Right	Stimulation setting	Threshold	3.0		4.0	–	–	2.5	2.5	
			Direction						up	in	
		Right eye movement	Amplitude (°)						0.25	0.40	
			Velocity (°/s)						15	15	
			Contact	4		5	6	7	4	5	
	Left	Stimulation setting	Threshold	1.5		–			3.5	2.0	
			Direction	up	in						
		Left eye movement	Amplitude (°)	0.30	0.20						
			Velocity (°/s)	20	10						

Characteristics of the monocular eye movements recorded for each tested electrode using a voltage 0.5 V above threshold.

–, no eye movement as the initial adverse effect.

Similarly, the 5 Hz/2 V left-sided stimulation induced oblique in and upward 5 Hz left eye movement. Increased stimulation voltages (to 3 V) induced eye movement of the same frequency, but increased amplitude (0.45° horizontal, 0.6° vertical).

Patient No 2

Regular ipsilateral 25 Hz oblique in and upward eye movements were induced by right-sided 25 Hz/1.5 V and left-sided 25 Hz/2.5 V stimulation. The 5 Hz/2.5 V, right-sided stimulation induced a similar eye movement of 5 Hz frequency.

Thus unilateral stimulation of the PPN region induced abnormal movements of the ipsilateral eye, synchronous with stimulation frequency and of voltage dependent amplitude. The direction of the induced eye deviation was either pure elevation or mixed elevation and adduction.

DISCUSSION

The aim of this study was to understand the pathophysiology of monocular oscillopsia reported by patients during low frequency stimulation of the PPN. The results clearly demonstrate that this perception is related to mild abnormal eye movements of the ipsilateral eye that are imperceptible to the examiner. These up and in eye movements can be best explained by electrical current spread to the nearby fibres of the oculomotor nerve (third cranial nerve) passing just above and medial to the PPN within and between the red nucleus and the substantia nigra (fig 2).^{5,6} Specifically, the activated fibres innervate the elevator (superior rectus and/or inferior oblique) and medial rectus muscles. The direction of the eye deviation is likely related to the lateral position of the contacts with respect to the oculomotor nerve, and correlates with the partially known somatotopy of the oculomotor fascicule in the midbrain.⁷ However, MRI data do not enable

precise localisation of the active contact with respect to the oculomotor fibres.

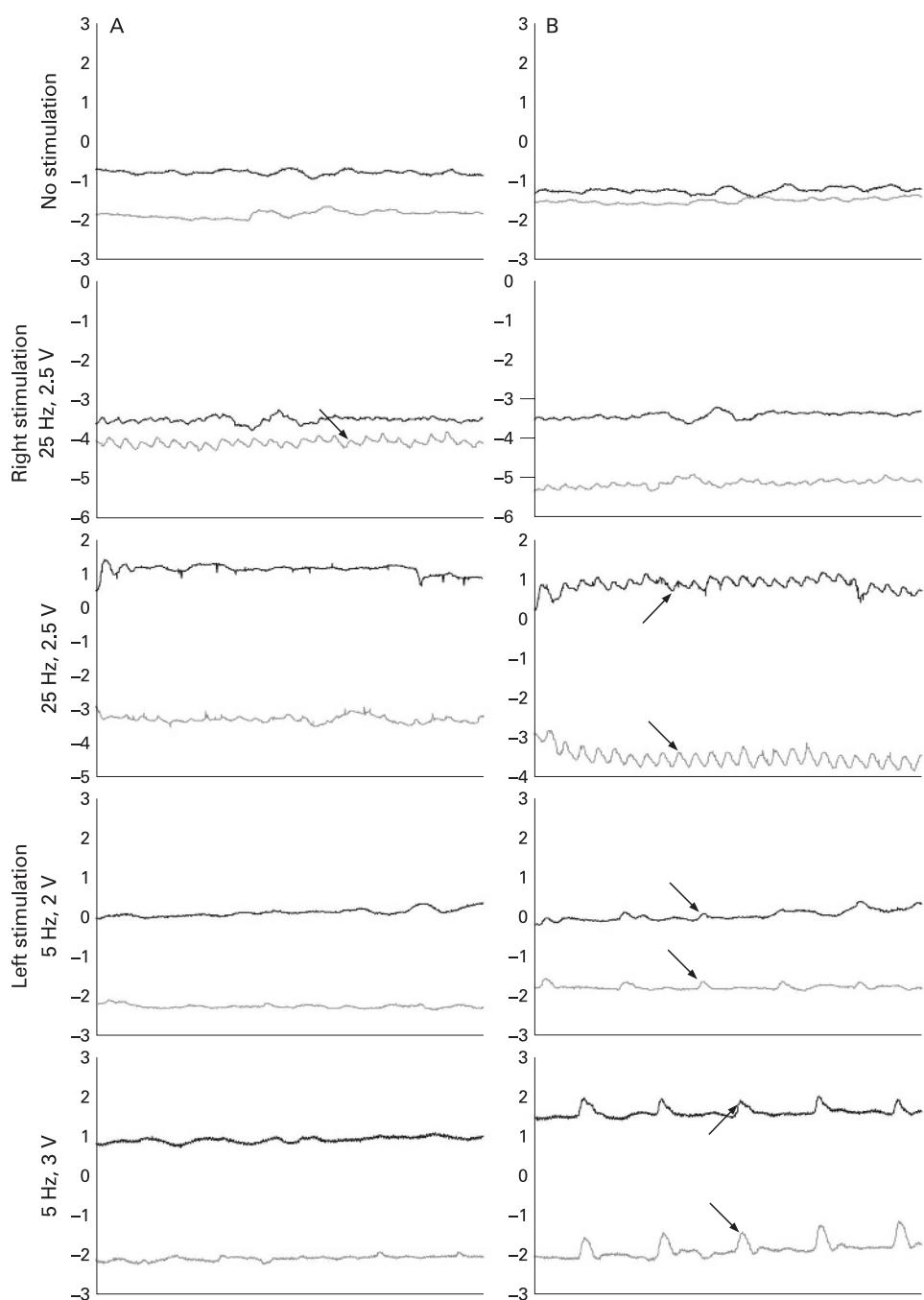
Since eye movement only occurred ipsilateral to the stimulation, an infranuclear origin is very likely. Indeed, fibres to both the ipsilateral and contralateral superior rectus muscles exit from the oculomotor nucleus^{8,9} and its stimulation would have induced bilateral eye elevation. Furthermore, the oculomotor nucleus is located far more posterior of the electrodes than its fibres. Stimulation of the trochlear nerve is also very unlikely. The trochlear nucleus is located too far posterior of the electrode position and the nerve exits from the dorsal surface of the brainstem to innervate the contralateral superior oblique muscle.

Stimulation spreading to the fibres of the oculomotor nerve and imprecise diplopia has already been reported in patients implanted in the STN, but as an adverse effect caused by misplaced electrodes.^{10,11} Interestingly, both hyperactivity of the oculomotor nerve and "midbrain tremor" of the contralateral limb related to red nucleus dysfunction were reported.¹⁰ This is consistent with the hypothesis that high frequency stimulation has opposite effects (ie, excitation on white (oculomotor nerve) and inhibition on grey (red nucleus) matter).^{10,12} Therefore, our data are consistent with the idea that some of the oculomotor fibres are excited.

This is further supported by the fact that the eye movements were synchronous with the stimulation frequency. The eyelid elevation observed at higher frequencies likely results from activation of the levator palpebrae muscle, also dependent on the oculomotor nerve, and suggests an evolution from phasic to tonic extraocular muscle contraction as frequency increases. Similarly, the eye deviation and diplopia observed in patient No 2 at 130 Hz are coherent with a tonic activity. This is consistent with the notion that spreading of current to the pyramidal tract in patients with STN stimulation results in synchronous rhythmic myoclonus at low frequency, shifting to tonic motor

Short report

Figure 1 Horizontal (black line) and vertical (grey line) eye position of the right (A) and left (B) eyes under different stimulation conditions in patient No 1. No abnormal eye movement was observed in the absence of stimulation (top). Unilateral stimulation induced a monocular ipsilateral abnormal eye movement (arrow) that was purely vertical (for right stimulation) or oblique (for left stimulation). Eye movement was synchronous with the stimulation frequency, amplitude increasing with stimulation voltage.



contractions at high frequency.¹³ Therefore, it is likely that oscillopsia disappears at higher frequencies when the frequency of the movements reaches the flicker fusion threshold.

Because of the functional anatomy of this region, it is not surprising that stimulation induces adverse effects, even if the electrodes are correctly placed in the PPN area. Indeed, the PPN is located in the mesencephalic reticular formation between the fibres of the oculomotor nerve medially, and the medial lemniscus, whose stimulation would induce paresthesias, laterally. The occurrence of oscillopsia under PPN stimulation may limit the use of high voltages or require bipolar stimulation, thus restricting the volume of tissue neuromodulation around the active contacts. Oscillopsia has already been reported during

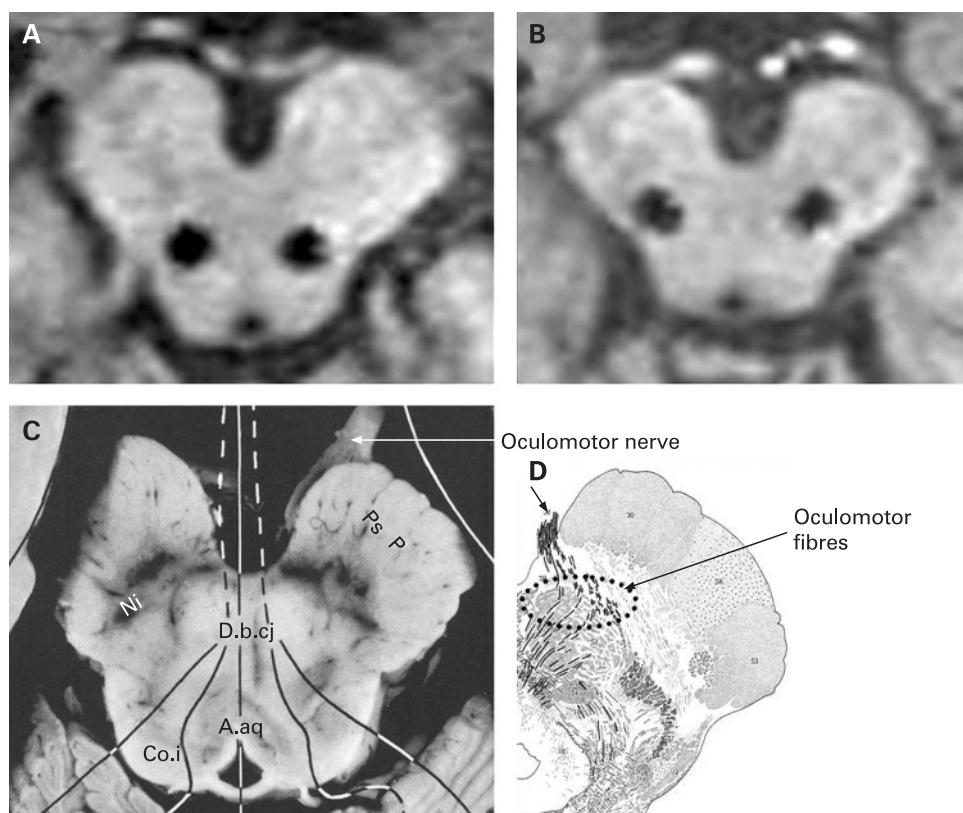
low frequency stimulation of the periaqueductal grey matter for the treatment of pain and was a seriously limiting factor.¹⁴ These results emphasise the difficulty of deep brain stimulation in this mesencephalic region, and the need for designing thinner electrodes with directional electrical fields.

Funding: We gratefully acknowledge the Michael J Fox Foundation and the Fondation de France for financial support. Medtronic Inc provided the implanted pulse generators for PPN stimulation. This work was promoted by the Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, project FREESTIPP, and the Hospices Civils de Lyon, project HCL/P/2002.303. The authors had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Competing interests: None.

Ethics approval: The study was approved by the local ethics committee.

Figure 2 Anatomical data showing the electrode location in relation to the oculomotor nerve. (A, B) Postoperative MRIs showing the electrodes in the pedunculopontine nucleus area for patient Nos 1 and 2, respectively; three dimensional T1 sequence, axial slices parallel to the bicommissural plane, at the level of the stimulating contacts. (C) Axial mesencephalon slice, 11 mm ventral to the bicommissural plane (adapted from Schaltenbrand and Wahren⁶). Anatomical abbreviations: A.aq, annulus aquaeductus; Co.i, colliculus inferior; D.b.cj, decussatio brachii conjunctivi; Ni, substantia nigra; PsP, pes pedunculi. (D) Section through the superior colliculus just dorsal to the stimulating contacts showing the oculomotor fibres. The section plane is orthogonal to the brainstem axis (adapted from Nieuwenhuys and colleagues⁵).



REFERENCES

1. **Pahapill PA**, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767–83.
2. **Stefani A**, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1596–607.
3. **Limousin P**, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91–5.
4. **Tilikete C**, Koene A, Nighoghossian N, et al. Saccadic lateropulsion in Wallenberg syndrome: a window to access cerebellar control of saccades? *Exp Brain Res* 2006;174:555–65.
5. **Nieuwenhuys R**, Voogd J, van Huijzen C. *The human central nervous system*, 4th Edn. Berlin: Springer-Verlag, 2008:233.
6. **Schaltenbrand G**, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain: with an accompanying guide*, 2nd Edn. Stuttgart: Thieme, 1977.
7. **Castro O**, Johnson LN, Mamourian AC. Isolated inferior oblique paresis from brain-stem infarction. Perspective on oculomotor fascicular organization in the ventral midbrain tegmentum. *Arch Neurol* 1990;47:235–7.
8. **Bienfang DC**. Crossing axons in the third nerve nucleus. *Invest Ophthalmol* 1975;14:927–31.
9. **Parent A**, Carpenter MB. *Carpenter's human neuroanatomy*, 9th Edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
10. **Bejjani BP**, Arnulf I, Houeto JL, et al. Concurrent excitatory and inhibitory effects of high frequency stimulation: an oculomotor study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:517–22.
11. **Kleiner-Fisman G**, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S290–304.
12. **Benabid AL**, Wallace B, Mitrofanis J, et al. A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. *Acta Neurol Belg* 2005;105:149–57.
13. **Tommasi G**, Krack P, Fraix V, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:813–19.
14. **Hosobuchi Y**. Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases (1970–1984). *J Neurosurg* 1986;64:543–53.

- ARTICLE 7 -

4. La stimulation de la région du PPN provoque de la somnolence

L'évaluation des patients à un an de suivi post-opératoire a donné lieu à une découverte fortuite. En testant toute la gamme des fréquences de stimulation dans la région du PPN, nous avons observé un effet de la fréquence de stimulation sur la vigilance. Nous avons examiné plus précisément cet effet chez deux patients, en collaboration avec le Dr. Isabelle Arnulf de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. Des enregistrements vidéo polysomnographiques de jour ont confirmé que la stimulation à basse fréquence de la région du PPN augmentait la vigilance tandis que la stimulation à haute fréquence induisait un sommeil lent. De plus, l'arrêt de la stimulation à basse fréquence était systématiquement suivi de sommeil paradoxal chez l'un des patients. Ces données pourraient s'avérer particulièrement intéressantes pour les patients souffrant de troubles du sommeil. Ces données ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Annals of Neurology*.

Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area

Isabelle Arnulf, MD, PhD¹, Muriel Ferraye, MD², Valérie Fraix, MD, PhD², Alim Louis Benabid^{2,3}, Stephan Chabardès, MD^{2,3}, Laurent Goetz, MD², Pierre Pollak, MD, PhD^{2,3}, Bettina Debû PhD².

¹Sleep Disorders Unit, INSERM UMR975, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris 6 University Paris, France; ²Grenoble University, France, and INSERM U836, Grenoble Institute of Neurosciences, France; ³University Hospital of Grenoble, France.

Running head: Sleep induced by midbrain stimulation

Submitted to: Annals of Neurology, Version 3, Brief Communication

Corresponding author: Dr Isabelle Arnulf, Unité des pathologies du sommeil, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France; E-mail: isabelle.arnulf@psl.aphp.fr; Phone: 33 (0)1 42167702; Fax: 33 (0) 1 4217167700

Title: 71 characters; **Running head:** 37 characters

Number of words: abstract: 95 ; Body manuscript: 1688.

Figure: 1; Colored Figure: 0; Tables: 2; Supplemental Table: 1. Supplemental Figures: 2; Supplemental Video files: 3

Conflict of interest: the authors have no conflict of interest relative to this study.

Abstract

The pedunculopontine nucleus is part of the reticular ascending arousal system and is involved in locomotion and sleep. Two patients with Parkinson's disease received electrodes that stimulated the pedunculopontine nucleus area in order to alleviate their severe gait impairment. Instead, we found that low-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area increased alertness, whereas high-frequency stimulation induced non rapid eye movement sleep. In addition, the sudden withdrawal of the low-frequency stimulation was consistently followed by rapid eye movement sleep episodes in one patient. These data have the potential to benefit patients who suffer from sleep disorders.

Accepted

Insomnia and excessive daytime sleepiness are major public health concerns. They affect 9% and 5% of adults, respectively, and treatments are usually nonspecific and unsatisfactory. We initiated a study of the effects of pedunculopontine nucleus area (PPNa, as it is difficult to determine with absolute certainty the actual location of the PPN in any given patient using magnetic resonance imaging alone) stimulation in Parkinson's disease (PD) patients who suffer from severe freezing of gait.¹ During the process of setting experimental parameters, two patients fell asleep when a high-frequency current was applied. The effects of low- and high-frequency stimulation on sleep and alertness were tested using a cross-over, double-blind controlled design.

Two levodopa-responsive, non-demented patients with PD who developed severe freezing of gait despite bilateral subthalamic nucleus stimulation and dopaminergic treatment underwent PPNa stimulation. The electrodes were implanted parallel to the floor of the fourth ventricle, just postero-lateral to the brachium conjunctivum at the level of the inferior colliculus.^{2,3} This study was approved by the ethics committee. Patients signed informed consent forms for the PPN implantation study, and for the sleep study. The PPNa was targeted using ventriculography landmarks fused with a stereotactic three-dimensional cerebral magnetic resonance imaging scan. The position of the quadripolar electrodes (including four contacts of 1.5 mm length spaced every 0.5 mm; model 3389, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was verified using final intraoperative teleradiography, postoperative magnetic resonance imaging and atlas-based neuroimaging (Table 1 and Supplemental Figures 1 and 2).⁴ The electrodes were connected via a subcutaneous cable to a chest dual-channel pulse generator (Kinetra, Medtronic). After surgery, side effects

were examined for each contact separately over 5-130 Hz frequencies, 60 μ sec pulse width, while progressively increasing the voltage. The chronic stimulation voltage was set 10% below the threshold of the first side effect. The stimulation parameters were regularly adjusted to counteract gait disorders, while the subthalamic nucleus stimulation and dopaminergic treatment were unchanged. At one year follow up, the chronic PPN stimulation induced a major improvement of all gait measures (in particular freezing of gait and falls related to freezing) in Patient 1, and a moderate improvement of freezing of gait in Patient 2.⁵

Patient 1, 68 years old, had had PD for 16 years, subthalamic nucleus stimulation for 4 years, and received 700 mg/d levodopa plus 10 mg/d extended-release ropinirole. Patient 2, 57 years old, had had PD for 29 years, subthalamic nucleus stimulation for 9 years and received no drugs. At the study time, the patients received chronic bipolar PPNa stimulation (Patient 1: right, 0⁻1⁻2⁺, 2.7V/60 μ sec/25Hz and left, 4⁻5⁻6⁺ 3V/60 μ sec/25Hz; Patient 2: right, 0⁻1⁻2⁺, 2.8V/60 μ sec/10Hz, and left 4⁻5⁻6⁺, 1.5/60 μ sec/10Hz), which was switched off at night. Patient 1, who was an insomniac with daytime sleepiness (scoring 17/24 on the Epworth sleepiness scale)⁶ before surgery, reported that he slept better and was more alert (scoring 5/24) following the onset of PPNa 20-25 Hz stimulation. Patient 2 also felt more alert after surgery. At the one-year follow-up visit, the patient's motor outcome, cognition, mood and sleepiness were evaluated. While testing high frequencies, the patients reported an irresistible need to sleep, which rapidly led to behavioral sleep (Video 1). The patients were therefore tested during the daytime using video-polysomnography (including 8 EEG, eye movements, chin muscle tone, and EKG). After a night without PPNa stimulation, the patients switched their stimulators on, as they did every morning, but did not take their medication. During the evaluation of sleep and

alertness, they were seated in front of four examiners in a sunny room with ambient hospital noises. The telemetric head of the programmer was taped to the patient's chest so that they could not determine the stimulation conditions. Switching the stimulation on or off did not induce any acute sensation, and the voltage was set 10% below the threshold of side effects, which were paresthesia (high frequency) and oscillopsia (low frequency).⁷

Between 9 AM and 5 PM, the stimulation conditions were randomly applied for at least 5 min in a double-blind (patient and sleep scorer) manner with 3-minute washout periods. The conditions included off-stimulation, and left, right, and bilateral PPNa stimulation at either low or high frequencies. The patients were instructed to announce the sensations they experienced and not to resist sleep. In the afternoon, the patients were asked to resist sleep for 10 min while seated receiving unilateral high-frequency stimulation.

When receiving low-frequency uni- or bi-lateral PPNa stimulation, the patients were fully alert and spontaneously active. They moved in their chairs, stretched, crossed and uncrossed their legs, tapped their hands, and tried to speak with the examiners, with the exception of Patient 2 on one occasion (Table 2 and Supplementary Table 1). In contrast, left, right and bilateral high-frequency PPNa stimulation consistently caused a marked feeling of sleepiness and induced behavioral sleep in both patients. The respiratory rate first changed from irregular to a quiet, regular rate, the eyelids closed while slow, rolling eye movements appeared, and the head progressively nodded. Electrophysiological sleep occurred within 0.5 to 4 min in Patient 1 and within 1 to 8 min in Patient 2. Sleep consisted of non-rapid eye movement (REM) sleep stage N1, rarely progressed to stage N2, and lasted 0.5 to 10 min (Fig 1). Patients reported having nodded off or having slept. When asked to

actively resist sleep while receiving high-frequency PPNa stimulation, Patient 1 (unlike Patient 2) experienced repeated micro-sleep episodes that included eye closing (Video 2), nodding, and 5-sec periods with EEG slowing abruptly from alpha 8-Hz rhythm to 4 Hz.

Eventually, the abrupt cessation of the low-frequency PPNa stimulation (tested five times) in Patient 1 consistently induced sleep within 0.6 to 1.7 min and REM sleep within 3 to 6 min, including visible twitches of limbs and face, muscle hypotonia, but no complete atonia (Video 3). These five REM sleep episodes were short (2.6 to 9 min), and the patient woke up spontaneously. The patient reported having slept without dream recall or hallucination. In Patient 2, stopping the PPNa stimulation did not induce REM sleep, but triggered a quiet, wakeful state.

These preliminary results show, for the first time, that alertness can be modulated by midbrain stimulation in humans. The unilateral high-frequency PPNa stimulation was sufficient to elicit rapid-onset episodes of non-REM sleep. In addition, the sudden withdrawal of the low-frequency stimulation was consistently followed by REM sleep episodes in Patient 1 but not in Patient 2. These resembled episodes of narcolepsy. Sleep was, however, somewhat resistible for at least a few minutes, and patients were more able to resist sleep at 5 PM, when humans are usually more alert. This suggests that high-frequency stimulation acts as a sedative and can modulate, but not trigger, the sleep process. In contrast, low-frequency PPNa stimulation has the effect of enhancing alertness, as reported by the patients when comparing sleepiness before and after surgery, and when blindly comparing the active state under low-frequency stimulation to the passive awake state (Patient 2) and the narcoleptic state (Patient 1) when not stimulated. In a recent study, five patients reported they slept better or felt more alert since they received a continuous PPNa

stimulation.⁸ Although these results were obtained from only two patients, the ability to acutely reproduce changes in alertness and sleepiness within a short time period (with patients and scorers blind to the stimulation condition), is unique.

Our imaging control showed that the four electrodes were located within the PPNa. The contacts were located more dorsally in Patient 1 (they may be in the dorsal part of the PPN or in the cuneiform nucleus) than in Patient 2, which could potentially account for the more clear-cut effects on sleep in Patient 1. In addition, the voltage used for high-frequency stimulation in Patient 1 was similar to the voltage used for low-frequency stimulation, which supposedly should have affected a similar volume of tissue. In Patient 2, due to paresthesia, the voltage had to be decreased from low- to high-frequency stimulation, and a smaller volume of tissue, therefore, would have been affected. PPN is a discrete target, identified by its containing large cholinergic neurons, but the actual electrode placement may involve many of the adjacent nuclei of the pontine tegmentum, which may also play roles in sleep and motor control. Hence, understanding the differences in response between patients may require a more fine-grained mapping of the actual stimulation sites in the future.

The mechanisms of deep brain stimulation are not completely understood. Recent data obtained using optogenetic methods in parkinsonian rodents demonstrate that the stimulation of the subthalamic nucleus activates the axon terminals, and confirms that high (130 Hz) frequency stimulation alleviates parkinsonism while low (20 Hz) frequency stimulation worsens parkinsonism.⁹ The opposite effects of low vs. high-frequency stimulation on alertness could fit this model. In animals, the older literature emphasizes sleep/wakefulness and locomotion as functions of the PPNa.¹⁰,¹¹ Via a massive projection to the thalamus, the cholinergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus, together with the adjacent laterodorsal

tegmentum nucleus, play a critical role in switching behavioral states from non-REM sleep to stages involving cortex activity, including wakefulness and REM sleep.¹² High-frequency current likely inhibits, whereas low-frequency current likely activates, this midbrain arousal system. Thus, the high-frequency current induces transient, irresistible sleep before the other arousal systems in the pons and hypothalamus compensate for this sedation. In addition, the ponto-geniculo-occipital potentials, which are the stigmatic signs of REM sleep, are controlled by the PPN in animals,¹³ and have possibly been recorded in the PPNa in one patient.¹⁴ In six patients, the REM sleep percentage increased following PPNa stimulation.^{8, 15} It is unclear why the sudden removal of a continuous low-frequency simulation resulted in immediate, short-lasting REM sleep episodes in Patient 1. However, this observation suggests that REM sleep mechanisms are continuously blocked when arousal is artificially activated.

Our evidence shows that electrical stimulation of the PPNa can alter states of alertness and sleep, which is corroborated by physiological studies in animals. These results provide new hope for treating patients who suffer from severe insomnia and excessive daytime sleepiness. However, enthusiasm must be tempered by the fact that implanting electrodes in the brainstem is an invasive surgical procedure.

References

1. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1767-83.

2. Zrinzo L, Zrinzo LV, Tisch S, et al. Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain* 2008;131:1588-98.
3. Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009;24:319-28.
4. Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, et al. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg* 2009;110:208-19.
5. Ferraye M, Debû B, Fraix V, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson Disease. *Brain* 2009;in press.
6. Johns MH. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
7. Ferraye MU, Gerardin P, Debu B, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:228-31.
8. Lim AS, Moro E, Lozano AM, et al. Selective enhancement of rapid eye movement sleep by deep brain stimulation of the human pons. *Ann Neurol* 2009;66:110-4.
9. Grdinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009;324:354-9.
10. Pare D, Smith Y, Parent A, Steriade M. Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience* 1988;25:69-86.
11. Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20:757-88.

12. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-63.
13. Datta S, Siwek DF, Patterson EH, Cipolloni PB. Localization of pontine PGO wave generation sites and their anatomical projections in the rat. *Synapse* 1998;30:409-23.
14. Lim AS, Lozano AM, Moro E, et al. Characterization of REM-sleep associated ponto-geniculo-occipital waves in the human pons. *Sleep* 2007;30:823-7.
15. Romigi A, Placidi F, Peppe A, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation influences REM sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15:e64-5.

Acknowledgments: The PPN research program was financed by the Michael J. Fox Foundation, the Fondation de France, and the University Grenoble Hospital. Medtronic Inc. provided the implanted pulse generators for PPN stimulation. MF was supported by the Michael J. Fox Foundation. IA was supported by the Fédération pour la Recherche sur le Cerveau.

Table 1. Coordinates of the tip of the distal contacts of the quadripolar electrodes (labelled 0 on one side and 4 on the other side) implanted in the pedunculopontine area of the two patients. Laterality is measured relative to the midline; d: distance (in mm) anterior to the line extending from the floor of the 4th ventricle; h: distance (in mm) to the pontomesencephalic line defined as the line joining the pontomesencephalic junction and the caudal quadrigeminal plate end, measured on the midline (-: below this line; +: above this line).

	Contact	Laterality X (mm)	Antero-posterior d (mm)	Pontomesencephalic line Depth (rostro-caudal) h (mm)
Patient 1	0	5.35	8.7	1.5
	4	6.05	8.7	1.5
Patient 2	0	4.5	9.8	-1.1
	4	4.9	9.8	-1.1

Table 2. Effect of stimulation on alertness and sleep during the daytime as a function of frequency (randomized, double-blind conditions).

Stimulation condition	Trials with		Sleep onset latency (min)	Sleep duration (min)	Sleep stage			
	Trials	sleep (n,% total trials)						
Patient 1								
Low frequency: 25 Hz, Right PPNa, 2.7V, Left PPNa, 3V								
Off PPN	9	9 (0%)	No sleep	0	Alert, active			
Off PPN	5	5 (100%)	0.6-1 min	2.6-9 min	REM sleep			
High frequency: 80 Hz, Right PPNa, 1.5 V, Left PPNa, 2.2 V								
	12	9 (75%)	0.6-2.3 min	0.3-4.3 min	Stage 1-2			
Patient 2								
Low frequency : 10 Hz, Right PPNa, 2.8 V, Left PPNa, 1.5 V								
Off PPN	8	1 (12.5%)	0.5 min	5.5 min	Stage 1			
Off PPN	8	0 (0%)	No sleep	0	Alert, passive			
High frequency: 80 Hz, Right PPNa , 0.8V, Left PPNa, 0.8V								
	12	9 (75%)	1-8 min	0.5-10 min	Stage 1-2			

Figure caption

Figure 1: The stimulation of the pedunculopontine nucleus area induced sleep or wakefulness, depending on the frequency of the current. It was applied via electrode contacts located in the PPN area. These contacts were set to deliver various monopolar stimulation currents (A: 25 Hz, bilateral; B: 80 Hz left, right or bilateral, C: abrupt stopping of the 25-Hz bilateral), with subsequent wakefulness, non-REM, and REM sleep in Patient 1.

Supplemental Figures 1 and 2

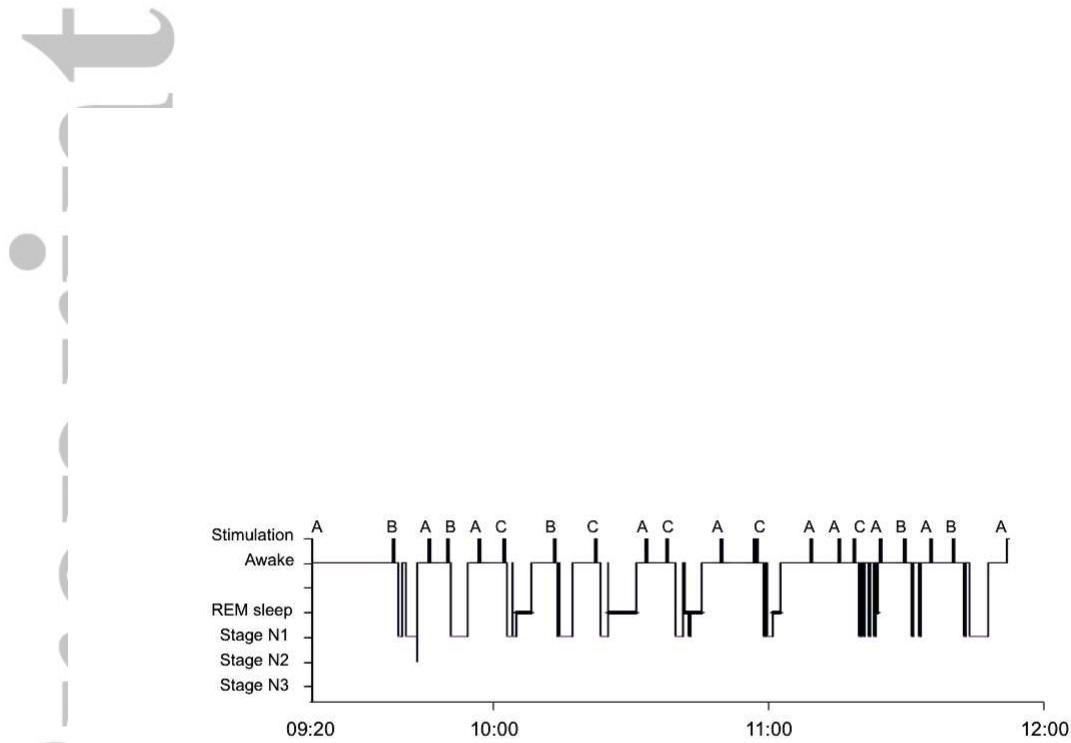
T1-weighted 3D axial MRI parallel to the bicommissural plane showing the implanted electrodes in the PPN area. The slices are contiguous and 1.5 mm thick. The quadripolar electrodes have four contacts of 1.5 mm length, spaced by 0.5 mm. The anterior (AC) and posterior (PC) white commissures are shown on the image at the bottom of the figures. The level of each image is reported in mm below (caudal to) the AC-PC plane. The most caudal slice (image on the upper left) corresponds to the tip of the electrode. For both patients, the most distal contacts (0 and 1), delivering cathodic current, are located in the PPN area at about the level of the second and third slices from the most caudal one, that is, the -13.5 and -12 mm slices for patient #1 and -15 and -13.5 mm for patient #2. The electrodes located in the subthalamic nucleus are visible on the most rostral slices.

Video legends (supplemental files)

Video 1: The application of an 80-Hz stimulation current during the daytime in the left pedunculopontine nucleus area in Patient 2 causes behavioral sleep within 12 seconds.

Video 2: Patient 1, who feels fully alert, is instructed to resist sleep during the daytime. The application of an 80-Hz stimulation current in his left pedunculopontine nucleus area induces micro-sleep episodes within 30 sec, including eye rolling, nodding, and slowing of the respiratory rate, followed by established non-REM sleep stages 1 and 2 after 1 min and 35 sec.

Video 3: In Patient 1, the abrupt removal of the chronic 25-Hz stimulation current in the right and left pedunculopontine nucleus causes the rapid onset of non-REM sleep stage 1 after 17 seconds, followed 1 min 20 sec later by REM sleep with rapid eye movements and face muscle twitches.



352x264mm (72 x 72 DPI)

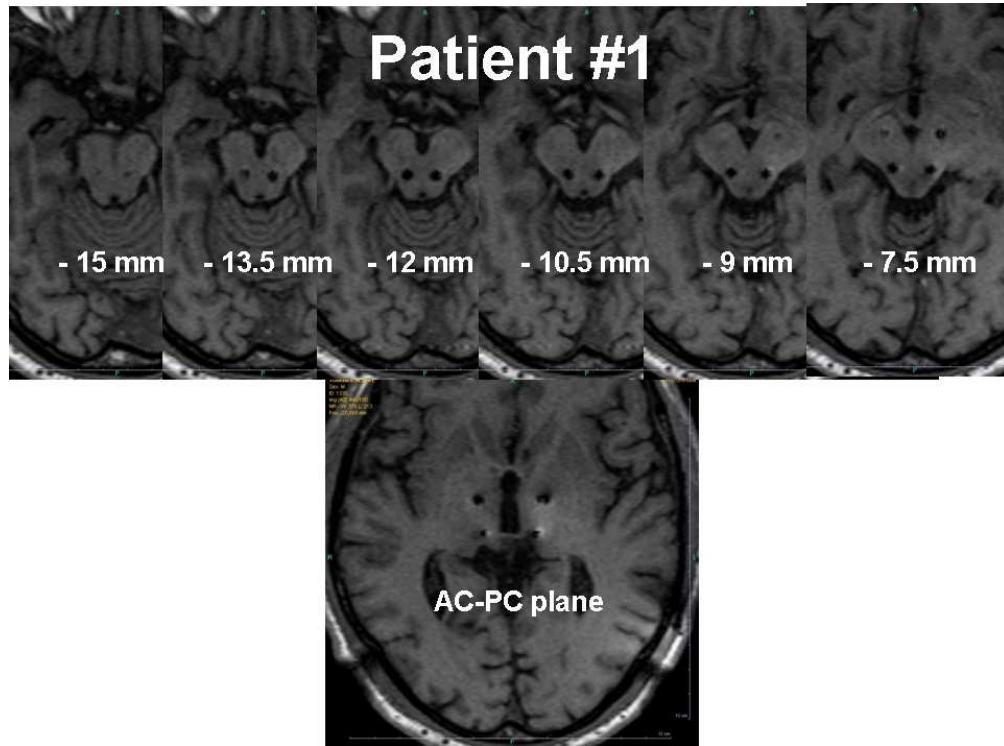
Accepted

Supplementary Table 1. Time elapsed from stimulation onset to sleep onset, depending on the side and frequency of stimulation (randomized, double-blind conditions)

Patient	Stimulation condition	Time	Sleep onset latency (min)		Sleep Duration (min)
			Non REM sleep	REM sleep	
1	Off PPN	10:02	0.6	3	9
1	Off PPN	10:22	1	3	6.6
1	Off PPN	10:56	1	3	6.6
1	Off PPN	11:18	1	6	2.6
1	Off PPN*	14:05	1.7	5	5
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	9:55	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	10:18	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	10:33	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	11:24	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+2.9V	15:12	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	15:32	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	15:59	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	16:13	NA	NA	0
1	25 Hz R+L, 2.7V+3V	16:25	NA	NA	0
1	80 Hz L, 2.7V	9:37	1.5	NA	3.3
1	80 Hz R, 1.5V	10:12	0.6	NA	3
1	80 Hz L, 2.2V	11:28	2	NA	1
1	80 Hz L, 2.2V	11:40	2.3	NA	4.3
1	80 Hz L, 2.7V*	14:16	0.6	NA	3
1	80 Hz L+R, 2.2V±1.5V	15:07	2.4	3.4	1.6
1	80 Hz R, 1.4V	15:40	NA	NA	0
1	80 Hz, L, 2.7 V	15:53	NA	NA	0
1	80 Hz L, 3.2 V	16:36	1	NA	Groggy
1	90 Hz L, 1.5V	9:49	0.6	NA	3.6
1	90 Hz L, 2.2 V	11:08	NA	NA	0
1	90 Hz L, 2.5V	16:07	1.3	NA	0.3
2	Off PPN	10:38	NA	NA	0
2	Off PPN	10:10	NA	NA	0

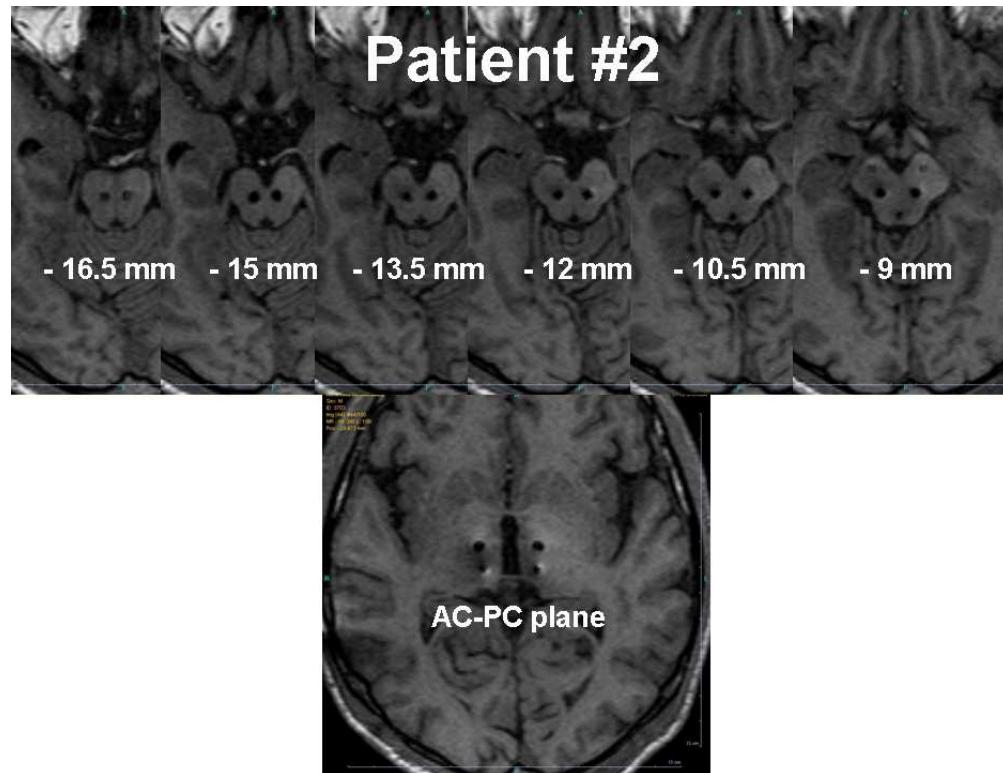
2	Off PPN	10:51	NA	NA	0
2	Off PPN	11:39	NA	NA	0
2	10 Hz R, 2.8V	9:53	NA	NA	0
2	10 Hz R+L, 2.8+1.5V	10:05	NA	NA	Drowsy
2	10 Hz L, 1.5V	10:31	0.5	NA	5.5
2	10 Hz R+L, 2.8+1.5V	10:56	NA	NA	Drowsy
2	10 Hz R+L, 2.8+1.5V				
2	10 Hz R+L, 2.8+1.5V				
2	10 Hz R+L, 2.8+1.5V				
2	80 Hz R, 0.8 V	10:15	1	NA	8
2	80 Hz R+L, 0.8 V, 0.8V	10:22	4	NA	1
2	80 Hz L , 0.8 V	10:46	4	NA	1
2	80 Hz L, 0.8 V supine	11:22	1	NA	10
2	80 Hz R+L 0.8Vsypine	11:52	8	NA	1
2	80 Hz L , 0.8V*	12:16	NA	NA	0
2	80 Hz R , 0.8V	12:38	8	NA	0.5
2	80 Hz L, 0.8V	15:11	4	NA	7
2	80 Hz R, 0.8V	15:26	1.5	NA	7
2	80 Hz R, 0.7V	16h19	NA	NA	0
2	80 Hz R, 0.8V	16h26	NA	NA	0
2	80 Hz R, 0.8V	16h42	4	NA	8

* the patient was asked to resist sleep; R: Right PPNa, L: Left PPNa



Supplemental Figures 1 and 2

T1-weighted 3D axial MRI parallel to the bicommissural plane showing the implanted electrodes in the PPN area. The slices are contiguous and 1.5 mm thick. The quadripolar electrodes have four contacts of 1.5 mm length, spaced by 0.5 mm. The anterior (AC) and posterior (PC) white commissures are shown on the image at the bottom of the figures. The level of each image is reported in mm below (caudal to) the AC-PC plane. The most caudal slice (image on the upper left) corresponds to the tip of the electrode. For both patients, the most distal contacts (0 and 1), delivering cathodic current, are located in the PPN area at about the level of the second and third slices from the most caudal one, that is, the -13.5 and -12 mm slices for patient #1 and -15 and -13.5 mm for patient #2. The electrodes located in the subthalamic nucleus are visible on the most rostral slices.



Supplemental Figures 1 and 2

T1-weighted 3D axial MRI parallel to the bicommissural plane showing the implanted electrodes in the PPN area. The slices are contiguous and 1.5 mm thick. The quadripolar electrodes have four contacts of 1.5 mm length, spaced by 0.5 mm. The anterior (AC) and posterior (PC) white commissures are shown on the image at the bottom of the figures. The level of each image is reported in mm below (caudal to) the AC-PC plane. The most caudal slice (image on the upper left) corresponds to the tip of the electrode. For both patients, the most distal contacts (0 and 1), delivering cathodic current, are located in the PPN area at about the level of the second and third slices from the most caudal one, that is, the -13.5 and -12 mm slices for patient #1 and -15 and -13.5 mm for patient #2. The electrodes located in the subthalamic nucleus are visible on the most rostral slices.

DONNEES COMPLEMENTAIRES

I. La réponse à la lévodopa : un facteur clé ?

L'examen de la réponse préopératoire à la lévodopa sur le score total de l'UPDRS III montre chez les cinq premiers patients de l'article de Brain (le patient 6 ne prenait pas de traitement dopaminergique) qu'il pourrait s'agir d'un facteur déterminant des effets de la stimulation de la région du PPN sur le freezing. Nous avons en effet observé une corrélation significative entre l'importance de la réponse pré-opératoire à la lévodopa exprimée en pourcentage et l'importance de l'amélioration de la durée des épisodes de freezing à un an de suivi ($r = 0,89$; $p < 0,05$, Figure 9).

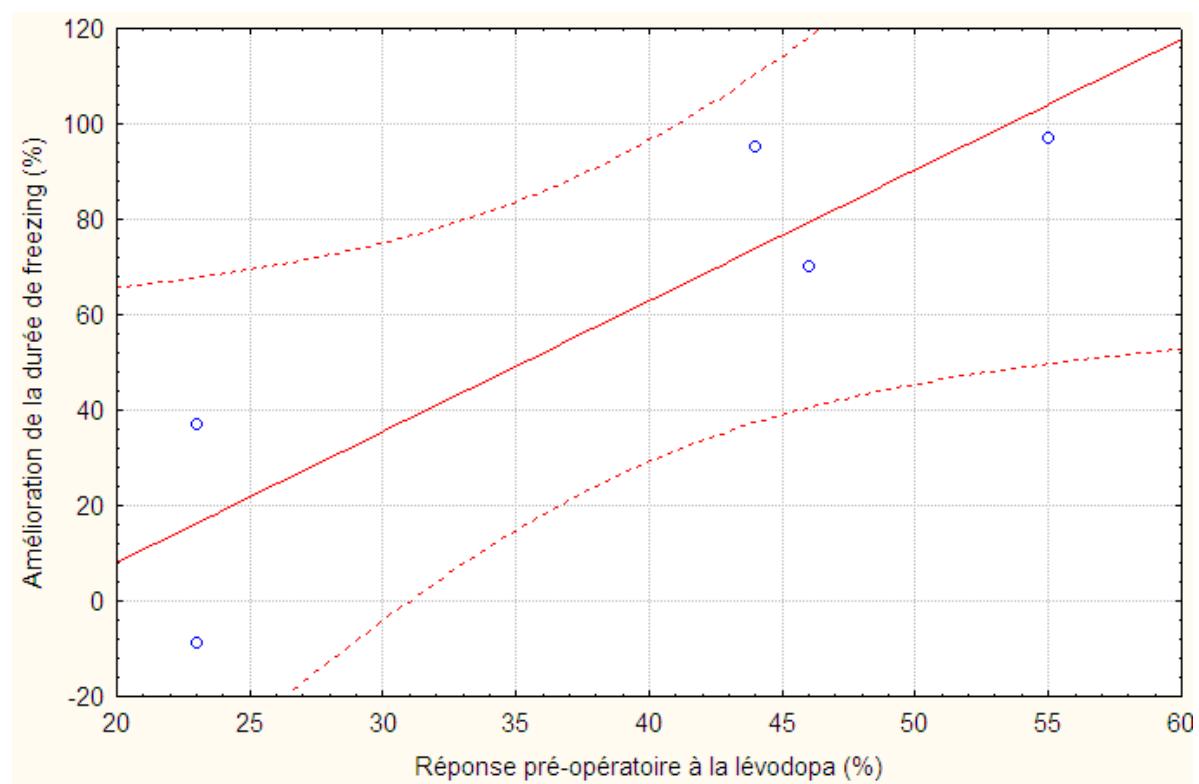


Figure 9. Corrélation entre l'importance de la réponse pré-opératoire à la lévodopa exprimée en pourcentage et l'importance de l'amélioration de la durée des épisodes de freezing à un an de suivi, également exprimée en pourcentage.

Nos patients présentaient avant l'opération une réponse pré-opératoire variable à la fois pour ce qui est du freezing (mesuré dans le protocole de marche, comme la durée cumulée de freezing relativement au temps total de marche) et du Parkinson (mesuré grâce au score total sur la partie motrice de l'UPDRS). Dans l'ensemble, indépendamment de la localisation exacte des électrodes, nous avons retrouvé les meilleurs effets de la stimulation de la région du PPN chez les patients présentant un freezing handicapant, qu'il soit lévodopa-sensible ou résistant mais dont le Parkinson est par ailleurs modéré au pic de dose de la lévodopa. Ainsi, associé à un mauvais contrôle du reste de la symptomatologie parkinsonienne par la lévodopa, le freezing pourrait dépendre de lésions non nigriques tels le striatum, le pallidum, le cortex ou de structures du tronc cérébral autres que le PPN, expliquant l'absence d'effet de la stimulation de la région du PPN. En revanche, associé à un bon contrôle du reste de la symptomatologie parkinsonienne, il pourrait refléter l'implication de structures non-dopaminergiques et donc possiblement de la région du PPN, d'où le meilleur effet obtenu chez ces patients. Ainsi, chez les patients présentant un freezing lévodopa-résistant, un bon effet de la lévodopa sur le reste de la symptomatologie, reflet de la persistance d'un bon fonctionnement de la boucle motrice des GB, pourrait être un pré-requis à l'obtention d'un effet favorable de la stimulation du PPN. De même, les patients présentant un freezing lévodopa-sensible pourraient, sous réserve d'une bonne réponse globale à la lévodopa, être améliorés par la stimulation de la région du PPN. C'est le cas de nos patients 4 et 5. Ces observations suggèrent un double mécanisme d'action de la stimulation de la région du PPN. Premièrement, en accord avec l'idée selon laquelle les symptômes se développant tardivement dans le cours évolutif de la MP reflètent l'extension du processus pathologique vers des structures non-dopaminergiques, la stimulation de cette région pourrait influer directement sur la composante lévodopa-résistante du freezing en activant les cellules restantes. Deuxièmement, à condition que la boucle motrice des GB reste fonctionnelle, la stimulation

de la région du PPN pourrait indirectement améliorer la composante lévodopa-sensible du freezing, par ses projections ascendantes vers les GB, en synergie avec l'effet de la lévodopa. Ces données sont en accord avec les résultats de l'étude de Plaha & Gill (2005) dans laquelle les deux patients inclus présentaient un freezing lévodopa-résistant mais associé à une bonne réponse globale à la lévodopa par ailleurs. Dans notre étude, les patients 3 et 6 comptaient respectivement 23 et 27 années d'évolution de MP, si bien que leur freezing lévodopa-résistant était également associé à une faible réponse globale à la lévodopa. C'est d'ailleurs pourquoi le patient 6 ne prenait plus de lévodopa. Pour ces patients, il n'est pas impossible que leur freezing dépende de lésions encore à découvrir, non-dopaminergiques et n'impliquant pas la région du PPN, expliquant probablement l'effet modéré observé.

L'idée que la stimulation à basse fréquence de la région du PPN est susceptible d'améliorer le freezing lévodopa-résistant est congruent avec la dégénérescence rapportée des neurones de cette région et encourage la notion que stimuler à basse fréquence est capable d'activer cette région qui est de plus, excessivement inhibée par les projections du GPi dans la MP

Dans l'ensemble, la difficulté reposera sur la différenciation entre un freezing lévodopa-résistant en lien avec la dégénérescence des cellules de la région du PPN, et un freezing lévodopa-résistant en relation avec des lésions diffuses non-dopaminergiques et n'impliquant pas non plus la région du PPN.

Ces données sont à vérifier auprès d'un plus grand nombre de patients opérés.

II. Stimulation de la région du PPN à 24 mois de suivi : Quoi de neuf ?

Les six premiers patients ont été évalués une nouvelle fois entre 24 et 30 mois de suivi post-opératoire. Le même protocole de marche a alors été administré. Nous présentons les données relatives à la durée de freezing qui, comme nous avons pu le voir, était la variable la plus sensible à la stimulation de la région du PPN. Les patients étaient évalués sur deux demi-journées différentes, l'une off, l'autre on stimulation de la région du PPN, chacune précédée d'un arrêt nocturne de la stimulation. Les résultats sont présentés en off et on lévodopa, pour les six premiers patients excepté le patient 2 pour lequel l'incapacité à effectuer plusieurs essais prévus dans le protocole de marche a empêché le calcul d'un pourcentage de durée de freezing (Figure 10).

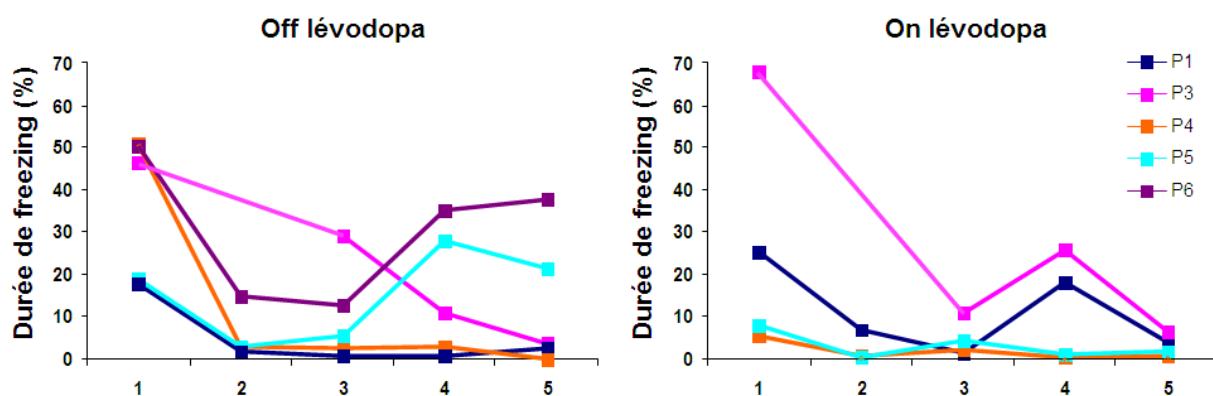


Figure 10. Evolution de l'effet de la stimulation de la région du PPN sur la durée de freezing à deux ans de suivi post-opératoire chez les six premiers patients opérés, excepté le patient 2.
1 = Avant chirurgie ; 2 = Un an après chirurgie PPN off ; 3 = Un an après chirurgie PPN on ;
4 = Deux ans après chirurgie PPN off ; 5 = Deux ans après chirurgie PPN on.

Les données montrent la persistance des effets bénéfiques de la stimulation de la région du PPN chez tous les patients hormis les patients 5 et 6 pour lesquels on observe une détérioration à deux ans de suivi post-opératoire. Toutefois, les déterminants de cette détérioration restent méconnus, entre une perte d'efficacité de la stimulation du PPN ou l'évolution de la maladie elle-même.

DISCUSSION

I. Physiopathologie des troubles de la marche dans la MP

1. Introduction

L'apparition des troubles de la marche et en particulier du freezing est souvent, bien que non-exclusivement tardive dans le cours évolutif de la MP. Plutôt que le reflet d'une tendance générale du décours temporel de la dénervation dopaminergique à naturellement favoriser cette apparition tardive, leur relative dopa-résistance à plus ou moins long terme évoque davantage, lorsqu'elle est associée à un bon contrôle du reste de la symptomatologie, l'existence de mécanismes physiopathologiques différents. Ainsi, plutôt qu'une aggravation systématique exponentielle de troubles de la marche initialement lévodopa-sensibles, les données de la littérature (article 1) pointent vers l'existence de deux types de troubles présentant des mécanismes physiopathologiques distincts. Nous avons ainsi exploré à travers diverses études, troubles de la marche lévodopa-sensibles et lévodopa-résistants avec pour objectif de mieux circonscrire le phénomène et d'améliorer la compréhension de leurs physiopathologies respectives.

2. Circuit dopaminergique et troubles de la marche dans la MP

Dans l'ensemble, nos données issues de l'article 2 confirment que, chez la plupart des patients, les troubles de la marche lévodopa-sensibles sont améliorés aussi bien par la lévodopa que par la stimulation du NST. En revanche, nous démontrons que, dans certains cas, l'amélioration procurée par la stimulation est inférieure à celle de la lévodopa. Ces résultats suggèrent que les deux traitements pourraient agir selon des modalités différentes, en accord avec l'effet synergique obtenu de la combinaison lévodopa et stimulation du NST.

Ainsi, l'amélioration procurée par la stimulation serait plus focal et l'effet apparaîtrait moindre par rapport à celui de la lévodopa, dont l'action, plus globale, affecte l'ensemble des structures du système nerveux comportant des récepteurs dopaminergiques. D'autant qu'il existerait une innervation dopaminergique de la région du PPN (Rolland et al., 2009). A ce stade de la maladie, où les troubles de la marche lévodopa-sensibles, dépendent en majeure partie du dysfonctionnement du circuit des GB et à la perte des neurones nigro-striés, la lévodopa apparaît comme le traitement le plus efficace, mais seulement au pic de son effet, d'où l'apparition du freezing en parallèle avec le développement des fluctuations motrices.

A plus ou moins long terme, la stimulation à haute fréquence du NST a été incriminée dans la dégradation des scores de marche (Moreau et al., 2008 ; Van Nuenen et al., 2008). Nos résultats confirment cet effet chez certains patients pour lesquels la dégradation, absente en post-opératoire aigu mais présente à un an de suivi, évoque cette idée. On assiste ainsi à une dissonance entre l'amélioration initiale de la marche procurée par la stimulation du NST et la détérioration qui suit. Si, lorsque révélé par l'augmentation de l'intensité de la stimulation, cet effet peut s'expliquer par la propagation du courant vers le PPN, l'hypothèse est peu probable lorsqu'il survient alors même que les paramètres de stimulation n'ont pas été modifiés. Dans ce cas, l'effet pourrait résulter de la double modulation exercée par le NST sur la région du PPN, l'une directe, excitatrice et l'autre indirecte, inhibitrice, passant par le GPi. Autrement dit, la stimulation à haute fréquence du NST diminuerait à la fois les projections glutamatergiques excitatrices du NST sur le PPN, potentiellement compensatoires de l'excès délétère d'inhibition du GPi sur le PPN, mais diminue par ailleurs l'excès d'inhibition du GPi sur le PPN. En début de maladie, l'effet de diminution de l'excès d'inhibition du GPi sur le PPN pourrait l'emporter sur la diminution des projections excitatrices compensatoires du NST sur le PPN, expliquant l'amélioration procurée par la stimulation du NST. En revanche, avec l'évolution de la MP, la dénervation de la région du PPN pourrait, chez certains patients,

concerner électivement les cellules innervées par le GPi et épargner celles innervées par le NST, inversant la balance. Dès lors, la primauté des projections du NST sur le PPN, sur celles du GPi, expliquerait la détérioration provoquée au long cours par la stimulation du NST. Celle-ci diminuerait alors davantage l'effet bénéfique compensatoire qu'elle ne diminuerait l'effet délétère d'inhibition du PPN par le GPi. Les données d'imagerie rapportant une ségrégation entre les connexions du NST et celles du GPi avec la région du PPN pourraient aller dans le sens d'un processus dégénératif non-uniforme à l'origine de ces effets opposés (Aravamuthan et al., 2007). De même, la prévalence de cet effet délétère de la stimulation du NST chez les patients les plus âgés va également dans ce sens (Russmann et al., 2004). En effet, ces patients présentent davantage de risques de développer des lésions non-dopaminergiques.

3. Système cholinergique et troubles de la marche dans la MP

L'importance du système cholinergique dans la survenue des symptômes non-dopaminergiques de la MP constitue un domaine de recherche en constante progression (Bohnen et al., 2010). Une série de noyaux cholinergiques de la base dont le plus important est le nucleus basalis de Meynert envoie des projections ascendantes vers l'ensemble du cortex cérébral. Ces mêmes noyaux cholinergiques ont aussi des connexions avec des structures du tronc cérébral tel le PPN. Ainsi, une perte des neurones cholinergiques pourrait sous-tendre les troubles de la marche soit par un dysfonctionnement d'origine cortical, soit sous-cortical. Ces hypothèses font actuellement chacune l'objet d'un large champ de recherche étant donné l'impact des troubles de la marche sur la qualité de vie des patients et les implications en termes de santé publique. La présence de troubles de la marche dans la maladie d'Alzheimer (Nadkarni et al., 2009), caractérisée par un déficit cholinergique cortical

est un indicateur qu'un déficit cholinergique cortical peut être impliqué dans la survenue de troubles de la marche. De façon plus générale, une étude a trouvé que la présence d'anomalies de la marche chez des personnes âgées pouvait être prédictrice des démences de type non-Alzheimer (Verghese et al., 2002). En particulier, c'est lorsque le déficit cholinergique est associé à un syndrome dysexécutif que celui-ci peut être à l'origine de troubles de la marche (Persad et al., 2008). Nos données relatives à l'article 3 confirment l'existence d'un lien entre syndrome dysexécutif et freezing de la marche lévodopa-résistant dans la MP. Toutefois, la préservation des fonctions exécutives chez certains patients en appelle à l'existence d'autres mécanismes pouvant impliquer notamment la région du PPN. Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation neuropsychologique avant toute inclusion dans une étude de neurostimulation de la région du PPN.

4. Conclusion

Dans l'ensemble, nos résultats confirment la complexité des mécanismes sous-jacents au contrôle locomoteur. Dans la MP, différents niveaux d'atteinte du SNC sont susceptibles de provoquer des troubles de la marche. L'étude de leur réponse à la lévodopa, ainsi que la recherche d'un lien avec le fonctionnement exécutif sont à même de nous informer sur les circuits perturbés.

II. Stimulation de la région du PPN dans la MP

1. Introduction

La piste du PPN s'est avérée sinuueuse. Nos résultats suggèrent ainsi que l'enthousiasme initial était peut-être trop prématué autour du PPN comme option thérapeutique pour les troubles de la marche de la MP. L'idée originelle de stimuler le PPN pour améliorer les troubles de la marche de la MP reposait essentiellement sur des données issues de l'expérimentation animale (rongeurs, rats essentiellement) indiquant que sa partie dorsale appartiendrait, avec le noyau cunéiforme, à la RLM (Garcia-Rill & Skinner, 1988 ; Takakusaki et al., 2004). D'autres arguments, anatomiques, physiopathologiques et cliniques étaient l'idée de l'existence d'une RLM chez l'homme, et de son dysfonctionnement dans les troubles de la marche de la MP. En 2005, deux équipes dans le monde avaient franchi le pas de l'animal à l'homme, démontrant la faisabilité de l'implantation et rapportant des résultats très encourageants (Mazzone et al., 2005 ; Plaha & Gill, 2005). Néanmoins, si le PPN fascine, il soulève à ce jour de nombreuses questions. Spécifiquement, l'incertitude relative au placement de l'électrode dans un noyau dont les délimitations sont incertaines (Mazzone et al., 2007 ; Stefani et al., 2007 ; Yelnik, 2007 ; Zrinzo et al., 2007a, b) ainsi que les résultats mitigés issus d'études contrôlées dont la nôtre, devraient être de nature à freiner l'engouement actuel (Ferraye et al., 2009 ; Moro et al., 2009). Nous rapportons des effets variables, allant d'une nette diminution des épisodes de freezing chez certains, à une absence d'effet chez d'autres. Les causes de cette variabilité interindividuelle ne sont pas encore bien comprises et impliquent sans doute aussi bien le tableau clinique précis des patients, que la localisation exacte des électrodes de stimulation. En guise de discussion, nous rapportons les arguments contre l'idée de stimuler la région du PPN chez l'homme.

2. Contre-arguments anatomo-fonctionnels

Sur le plan anatomique, le PPN appartient à la formation réticulée. Or dans cette région, les cellules sont par définition distribuées de façon éparse. Ainsi, les frontières du PPN sont soupçonnées plutôt que manifestes, et malgré les efforts de certaines équipes pour les identifier en IRM et fournir des repères anatomiques clés en référence aux structures adjacentes (Zrinzo & Zrinzo, 2008 ; Zrinzo et al., 2008), l'incertitude de la définition anatomique du PPN chez l'homme reste un problème majeur d'un point de vue chirurgical. La figure 11. présente les locations présumées du PPN selon différents atlas anatomiques.

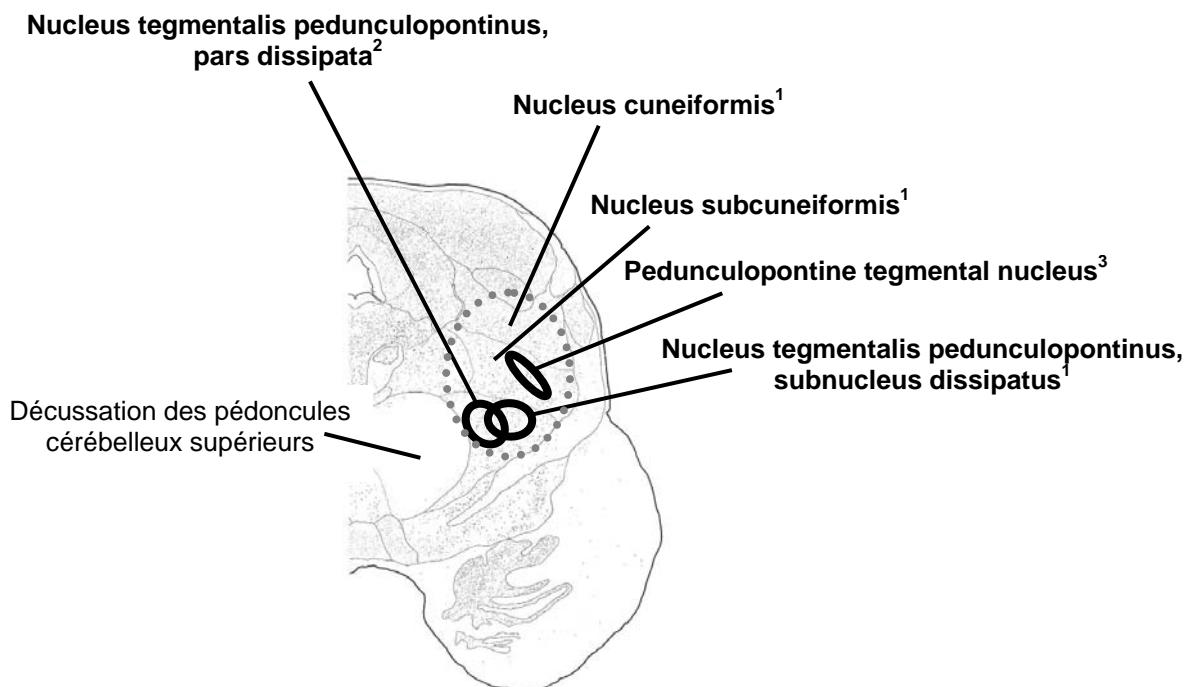


Figure 11. Locations présumées du PPN (cercles noirs) superposées sur la représentation semi-schématique d'une coupe transversale du mésencéphale au niveau intercolliculaire (d'après Olszewski et Baxter, 1982). Représentation schématique de la formation réticulaire (cercle gris pointillé) : ¹D'après Olszewski et Baxter (1982) ; ²D'après Nieuwenhuys et al (2008) ; ³D'après Parent (1996), sur une coupe au niveau colliculaire inférieur.

Par ailleurs, quand bien même les frontières du PPN seraient clairement identifiables, la difficulté de choisir la structure exacte de la RLM à stimuler, PPN ou noyau cunéiforme, resterait entière. Par exemple, chez le chat, la locomotion est influencée par la stimulation du noyau cunéiforme, postérieur et latéral au PPN, tandis que la stimulation du PPN entraîne une atonie musculaire (Takakusaki et al., 2003). Chez le rat, un comportement locomoteur a pu être déclenché par la stimulation d'une aire englobant la partie latérale antérieure du noyau cunéiforme et les portions postérieures du PPN (Skinner & Garcia-Rill, 1984). Ainsi, selon la région mésencéphalique effectivement stimulée, on risquerait de provoquer une modification indésirable du tonus axial lors de la stimulation du PPN, tandis qu'une modification de la locomotion dépendrait plutôt de la stimulation du noyau cunéiforme. En accord avec les données animales, nos résultats vont dans le sens d'un meilleur effet chez les patients dont l'électrode se situe juste en arrière du PPN.

Par ailleurs, étant donnée à la fois l'importance et la diffusion, via de nombreuses collatérales, des projections du PPN lui-même, et l'hétérogénéité de ses populations neuronales activatrices et inhibitrices, il est plus que probable que des effets divers soient obtenus en fonction du placement exact de l'électrode à l'intérieur de cette structure. Dans ces conditions, non-seulement la locomotion pourrait être différemment modulée selon les fibres recrutées et leurs caractéristiques chimiques, mais d'autres fonctions pourraient aussi être involontairement modifiées. Nous avons rapporté une amélioration de la vigilance à basse fréquence de stimulation de la région du PPN. Il n'est dès lors pas impossible que l'amélioration observée des troubles de la marche résulte d'une recrudescence attentionnelle dont on a vu l'implication dans le contrôle de la marche. Dans ce sens, au-delà des rôles bien connus du PPN dans la locomotion et la régulation du cycle veille-sommeil (Mena-Segovia et al., 2004 ; Heister et al., 2009 ; Rye, 1997), un corpus croissant de données démontre son implication dans des fonctions aussi variées que l'attention, l'apprentissage et la récompense,

via des connexions avec le cortex préfrontal, le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale du système mésolimbique (Alderson et al., 2008 ; Inglis et al., 2001 ; Kosak et al., 2005). Par exemple, Dellu et al. (1991) n'ont observé aucun effet de la lésion de la partie cholinergique du PPN sur l'activité locomotrice, tandis que les capacités d'apprentissage étaient perturbées (Dellu et al., 1991). Toutefois, nous ne rapportons aucun changement significatif direct sur le plan neuropsychologique chez nos patients.

Dans l'ensemble, il semble exister différents sous-territoires au sein du PPN. Dans ce sens, les travaux récents de l'équipe de Winn chez le rat montrent une dissociation entre les parties antérieure et postérieure du PPN, l'activité motrice étant appauvrie par une lésion de la partie antérieure du PPN reliée à la substance noire compacte, tandis que la lésion de la partie postérieure reliée à l'aire tegmentale ventrale, perturbe davantage les capacités d'apprentissage et les effets comportementaux liés à la nicotine (Alderson et al., 2008 ; Wilson et al., 2009).

Une séparation entre territoires moteur et associatif du PPN a aussi été trouvée chez l'homme par la technique d'imagerie par tenseur de diffusion montrant une localisation des connexions avec le cortex moteur dans la portion la plus antérieure du PPN (Aravamuthan et al., 2007). Une différentiation topographique existerait aussi au niveau sous-cortical. En effet, il apparaît qu'une portion bien précise du PPN, son huitième médian postérieur et supérieur est connectée avec le thalamus, le cervelet et le NST (Aravamuthan et al., 2007), tandis que les connexions pallidales ont été observées dans le huitième opposé. Les auteurs suggèrent que chez des patients déjà stimulés dans le NST, cibler cette dernière portion du PPN devrait conduire à un bénéfice thérapeutique maximal s'il existait un effet additif lié à la double stimulation.

3. Contre-arguments cliniques et physiopathologiques

En dépit de tous les arguments qui plaident en faveur d'une implication du PPN dans le contrôle de la locomotion, on peut s'interroger sur l'intérêt de stimuler les neurones restants d'une structure en cours de dégénérescence. L'expérience grenobloise suggère qu'il s'agit d'une région très peu riche en cellules, du moins chez des patients présentant une longue durée d'évolution de la maladie (Piallat et al., 2009).

De plus, il n'est pas exclu que les troubles de la marche et le freezing lévodopa-résistant trouvent leur origine dans les dégénérescences d'autres structures, attestées dans la MP. On pense en particulier au complexe centre médian/parafasciculaire du thalamus (Henderson et al., 2000), au locus coeruleus (Chan-Palay & Asan, 1989) ou encore au noyau du raphé (Jellinger, 1999). Notamment, l'hypothèse d'une implication du locus coeruleus dans la survenue de l'instabilité posturale des stades avancés de la MP a été récemment évoquée et est en cours d'étude (Grimbergen et al., 2009). A l'appui d'une implication des structures noradrénergiques dans le freezing de la marche, un article récent rapporte un effet favorable de l'atomoxetine qui permet d'augmenter la transmission noradrénergique (Jankovic et al., 2009). De même, le méthylphénydate qui favorise l'activité noradrénergique et dopaminergique pourrait être efficace sur le freezing (Devos et al., 2007 ; Pollak et al., 2007). Chez deux patients présentant un freezing primaire progressif, la droxidopa, un précurseur noradrénergique a prouvé son efficacité (Kondo, 2006). Enfin, comme nous l'avons montré et comme précédemment rapporté, une association a été observée entre freezing lévodopa-résistant et troubles cognitifs de type frontal (Amboni et al., 2008).

Par ailleurs, les multiples formes d'expression des troubles de la marche de la MP posent la question du profil des patients susceptibles de bénéficier de la stimulation du PPN. En effet, bien que troubles de la marche et instabilité posturale soient souvent associés, voire même

considérés comme une entité symptomatique, comme le suggère leur regroupement sous l'étiquette PIGD (Postural Instability and Gait Difficulty, Jankovic et al., 1990), l'expérience clinique démontre que certains patients présentent l'un ou l'autre de ces symptômes de façon isolée : certains patients chutent quotidiennement alors même que leur marche est relativement préservée, d'autres ne chutent pas malgré un freezing sévère. Il n'est donc pas exclu que des circuits neuronaux différents président au contrôle de la posture et de la marche. De plus, le freezing peut être aggravé par des troubles perceptifs, de la vigilance, ou encore cognitifs et émotionnels. Chez certains patients il est mobile, plus ou moins tremblant, alors susceptible de provoquer des chutes, tandis que chez d'autres il est de type akinétique.

Une autre source de variabilité tient à la coordination de la marche elle-même, qui peut être très diversément affectée par la maladie d'un patient à l'autre. Cette coordination peut être normale en dehors des épisodes de freezing, elle peut être au contraire typiquement parkinsonienne, avec une démarche à petits pas, une bradykinésie ou une asymétrie. La réponse de ces troubles à la lévodopa est également variable, tout comme la réponse à la stimulation du NST. Enfin d'autres symptômes, comme une dystonie, des dyskinésies ou de la raideur des membres inférieurs sont susceptibles d'interférer avec la marche, et ne devraient pas a priori être améliorés par la stimulation du PPN.

En conséquence, l'expression d'un trouble de la marche peut être très différente au sein d'un groupe de patient sélectionné sur la base d'un freezing de la marche. Chez nos patients stimulés dans le NST depuis 4 à 9 ans, seul le freezing de la marche et les chutes reliées au freezing ont été améliorés par la stimulation de la région du PPN et ce, à des degrés variables selon les patients (Ferraye et al., 2009). L'équipe de Toronto rapporte aussi une réduction des chutes par la stimulation unilatérale du PPN (Moro et al., 2009). Le fait que le freezing ait été la seule variable améliorée pourrait indiquer l'existence d'une somatotopie au sein de la

région du PPN, ou bien une spécificité fonctionnelle vis-à-vis du freezing. Ces observations soulèvent clairement le problème de la sélection des patients pour cette intervention.

4. Contre-arguments neurochirurgicaux

De façon générale, même si la faisabilité a été démontrée et si la précision de la visée est de l'ordre du millimètre, l'implantation d'électrodes de stimulation dans le PPN reste un défi pour le neurochirurgien. Le risque de complication hémorragique existe, comme dans toute procédure de stimulation cérébrale profonde (Benabid et al., 2009 ; Hariz et al., 2008). Dans la région du tronc cérébral, il pourrait entraîner un risque vital avec une plus grande probabilité qu'au niveau sus-tentoriel. Par ailleurs, les premières publications chez l'homme suggèrent que le PPN n'a pas été visé mais le noyau péripédonculaire, structure localisée latéralement au PPN (Mazzone et al., 2005). La question de la visée et de la structure effectivement stimulées a donné lieu à une discussion animée (Stefani et al., 2007 ; Yelnik, 2007 ; Zrinzo et al., 2007a, b), et renvoie aussi à l'interrogation déjà évoquée concernant le site de stimulation le plus approprié dans la RLM et la délimitation de cette région. De plus, compte-tenu des grandes variations interindividuelles de l'anatomie du tronc cérébral couplées à l'étroitesse de la région ciblée et à l'imprécision inhérente à tout acte neurochirurgical d'implantation d'électrode, une certaine variabilité dans le placement de l'électrode paraît inévitable. Les conséquences du point de vue thérapeutique peuvent être radicales. Dans notre étude, un spectre d'effets cliniques allant d'une aggravation de la marche à une très nette amélioration est associé à une différence de quelques millimètres sur le plan antéropostérieur. La mise en relation des effets cliniques et de la localisation précise des contacts actifs de l'électrode indiquent, conformément aux données expérimentales chez l'animal (Takakusaki et al., 2003), que les meilleurs résultats pourraient être obtenus pour les

patients stimulés dans une région légèrement postérieure au PPN, possiblement le noyau cunéiforme. Il est aussi possible, a contrario, que notre trajectoire ait été trop antérieure par rapport au PPN, si bien que les électrodes les plus antérieures sont en avant de cette structure tandis que les plus postérieures s'y trouvent correctement placées (Zrinzo et al., 2008). Dans l'ensemble, ces résultats témoignent de l'imprécision inévitable de la visée chirurgicale dans un noyau aux délimitations incertaines.

Par ailleurs, il ne suffit pas de placer l'électrode, encore faut-il pouvoir stimuler (Figure 12). Or dans ce volume de tissu restreint transitent des fibres appartenant à de multiples réseaux fonctionnels. Une électrode trop médiane est susceptible de recruter les fibres les plus latérales et caudales du nerf oculomoteur, dont la stimulation à basse fréquence provoque des oscillopsies à relativement faible voltage, comme nous avons pu le rapporter (Ferraye et al., 2009). Trop latérale, l'électrode pourrait activer les fibres du lemnisque médian dont la stimulation à plus haute fréquence est à l'origine de paresthésies désagréables (Ferraye et al., 2009).

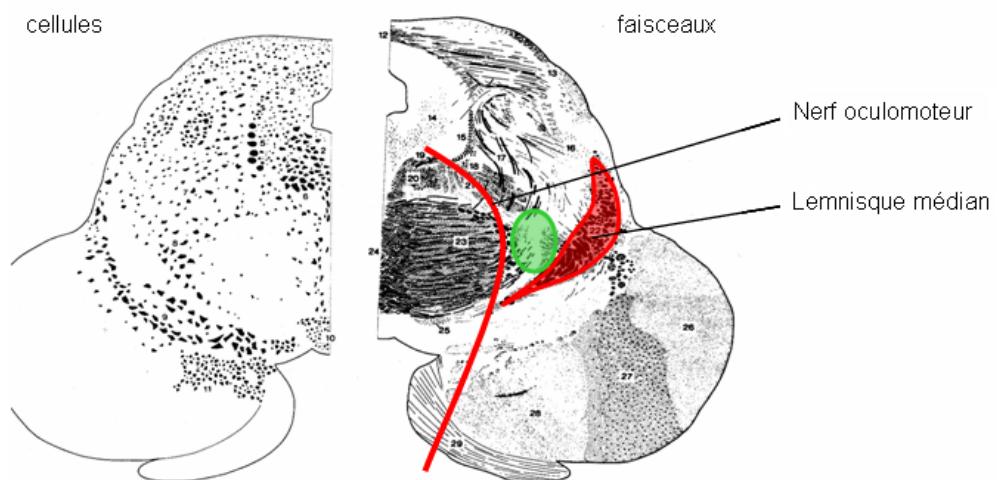


Figure 12. Coupe axiale au niveau intercolliculaire représentant schématiquement (en rouge) le lemnisque médian et les fibres les plus latérales du nerf oculomoteur (situé rostrolement à ce niveau de coupe) adjacents à la région du PPN (en vert), site d'implantation théorique des électrodes. Ce rapport anatomique est responsable des effets indésirables lors de la stimulation de la région du PPN, limitant ainsi l'augmentation du voltage. D'après Nieuwenhuys et al. (2008).

Ces effets indésirables de la stimulation de la région du PPN constituent une limite certaine pour l'augmentation de l'amplitude de stimulation. Ainsi, stimuler le tronc cérébral repose sur un acte neurochirurgical difficile, comportant des risques potentiellement sévères et un degré d'imprécision plus important que pour un noyau aux limites circonscrites.

5. Contre-arguments issus des premières études de stimulation du PPN dans la MP

Dans les premières études de la stimulation du PPN, les auteurs rapportent des améliorations identiques à des fréquences de stimulation variables selon les patients, y compris à hautes fréquences de stimulation chez certains d'entre eux (Plaha & Gill, 2005). La fiabilité de ces résultats est d'autant plus discutable que la méthodologie employée n'était pas contrôlée. Par ailleurs, dans son application classique, la stimulation cérébrale profonde est une stimulation délivrée à haute fréquence pour des cibles hyperactives. La région du PPN serait au contraire hypoactive du fait des projections gabaergiques excessives en provenance du GPi et de sa dégénérescence progressive. Le bon sens voudrait donc que la stimulation de ce noyau soit plus bénéfique à basse qu'à haute fréquence, du moins dans l'hypothèse où la stimulation à basse fréquence aurait une action excitatrice. Toutefois, s'il est aujourd'hui bien établi que la stimulation à haute fréquence mime les effets d'une lésion, stimuler à basse fréquence est un nouveau concept de neuromodulation cérébrale dont la signification, tout comme les effets thérapeutiques, est obscure. Nos données issues de l'étude « haute contre basse » fréquence (article 5) et de l'étude sur le sommeil sont uniques en ce sens qu'elles démontrent l'existence d'une dissociation entre les effets cliniques provoqués par la stimulation à basse versus à haute fréquence. D'autres études sont toutefois nécessaires avant de pouvoir affirmer la possibilité de neuromodulation cérébrale fréquence-dépendante.

Concernant l'étude de Stefani et al. (2007), les patients sélectionnés apparaissent pour le moins inhabituels (Stefani et al., 2007). Ils avaient, au pic de l'effet de la dopa, des scores de 2 (4 patients sur 6) ou 3 (2 patients sur 6) sur l'item de marche de l'UPDRS III en préopératoire. En postopératoire, l'effet de la stimulation du NST seul était tel que ces mêmes patients présentaient des scores de 1 (5 patients sur 6) ou 2 (1 patient sur six) sur l'item de marche de l'UPDRS III. Autrement dit, la réponse à la stimulation du NST était bien meilleure que la réponse à la lévodopa. Pourtant, la littérature s'accorde sur le fait que la stimulation du NST est bénéfique au prorata de l'effet de la lévodopa (Krack et al., 2003). Pour les items de posture et de marche, la stimulation du NST pourrait même être moins efficace que la lévodopa (Ferraye et al, 2008). De tels résultats ne pourraient s'expliquer que par un effet lésionnel paradoxal lié à l'implantation du PPN ou à de longs post-effets suivant des périodes d'essais de sa stimulation. Les conclusions optimistes de l'étude de Stefani et al. (2007) doivent donc être considérées avec prudence devant l'inclusion de patients particuliers ayant un bénéfice inhabituel de la stimulation du NST sur les troubles de la marche dopa-résistants et de l'implantation simultanée des cibles du NST et du PPN. De plus, une fois encore, l'absence de méthodologie contrôlée pour évaluer des symptômes largement modulés par la motivation et les émotions, et, dans le cas du freezing, de survenue très aléatoire, entâche certainement la fiabilité des résultats.

6. Conclusion

Dans l'ensemble, la stimulation de la région du PPN est une procédure sophistiquée à la fois pour ce qui relève de la prise en charge des patients et de l'implantation des électrodes. Puisqu'un effet net a été observé chez certains patients, d'autres études contrôlées incluant notamment des patients opérés uniquement dans la région du PPN, sont nécessaires et sont en

cours dans notre équipe. Elles permettront peut être de déterminer si l'optimisation de la sélection des patients, le ciblage et le réglage des paramètres de stimulation pourraient améliorer les résultats au point de transformer ces études de recherche clinique en un traitement présentant un rapport bénéfice-risque favorable.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Un système de contrôle multi-niveaux est à l'origine du bon déroulement locomoteur. La physiopathologie des troubles de la marche est par conséquent complexe. Dans la MP, nous avons montré que la lévodopa était plus efficace que la stimulation du NST pour les troubles de la marche. De plus, la stimulation du NST pourrait s'avérer délétère au long cours chez certains patients. Dans l'ensemble, nos résultats confortent l'idée selon laquelle les circuits non-dopaminergiques, et notamment le système cholinergique, pourraient jouer un rôle clé dans la survenue des troubles de la marche des stades avancés de la MP. Nous rapportons en effet, un lien entre syndrome dysexécutif et freezing de la marche lévodopa-résistant chez certains patients. Toutefois, la préservation des fonctions exécutives chez d'autres en appelle à l'existence d'autres mécanismes pouvant impliquer notamment la région du PPN. Nous rapportons un effet net de sa stimulation sur le freezing et les chutes reliées au freezing chez certains patients. Les résultats apparaissent toutefois décevants au vu de l'enthousiasme des premières études et nécessitent de déterminer si l'optimisation de la sélection des patients, le ciblage et le réglage des paramètres de stimulation pourraient améliorer les résultats au point de transformer ces études de recherche clinique en un traitement présentant un rapport bénéfice-risque favorable.

PERSPECTIVES

La SCP à haute fréquence n'a, plus de 20 ans après sa découverte, toujours pas dévoilé de façon formelle les mystères de son mode d'action (Benabid et al., 2009 ; Hammond et al., 2008), bien que de la technique d'optogénétique paraisse prometteuse (Gradinaru et al., 2009). L'observation d'un effet dissocié entre basse et haute fréquence de stimulation dans la région du PPN alimente l'idée d'un concept de neuromodulation cérébrale et élargit le champ d'application de la SCP. Toutefois, les mécanismes sous-jacents aux bénéfices ou à l'absence de bénéfice de la stimulation de la région du PPN restent largement méconnus. Leur meilleure compréhension serait un progrès majeur non seulement pour le traitement des symptômes lévodopa-résistants de la maladie de Parkinson mais également pour les troubles de la marche et l'instabilité des personnes âgées au sens large.

Décours temporel de la stimulation de la région du PPN

L'un des mystères non-résolus de la stimulation de la région du PPN est le décours temporel de ses effets. Bien que 24 heures de stimulation aient suffit à séparer les effets d'une basse par rapport à une haute fréquence, le décours temporel précis d'apparition et de disparition des effets de la stimulation reste mal connu. Une meilleure compréhension du décours temporel des effets de la stimulation de la région du PPN aiderait certainement à optimiser les paramètres de stimulation. Nous avons pour ce faire entrepris une nouvelle étude cross-over en double-insu. Nous comparons deux périodes de 6 semaines ON ou OFF stimulation de la région du PPN utilisant à la fois des carnets de suivi quotidiens renseignés par les patients et une évaluation formelle à la fin de chacune de ces périodes. Ce protocole dont les résultats sont en cours d'analyse, devrait nous permettre de mieux circonscrire la cinétique de l'installation et de la disparition des effets des bénéfices de la stimulation.

Un autre problème vient de la perte progressive des bénéfices initiaux induits par la stimulation de la région du PPN après quelques semaines de stimulation continue. Cela nous a conduits à opter pour une stimulation cyclique, avec un arrêt nocturne de la stimulation. Cependant, la compréhension des mécanismes sous-jacents à cet effet apparent de tolérance pourrait nous permettre de déterminer les caractéristiques d'un meilleur programme de stimulation (alternance de cycles d'heures ou de minutes, voire secondes plutôt que des demi-journées, ou application de paramètres variables de stimulation) et de mieux comprendre les interactions entre le PPN et les circuits des ganglions de la base impliqués dans la régulation de la locomotion.

Stimulation de la région du PPN seule

Nous avons entrepris l'inclusion de patients parkinsoniens présentant un freezing de la marche mais sans stimulation du STN. Il était initialement prévu que ce groupe concerne des patients souffrant d'un Freezing Primaire Progressif de la marche. Nous avons toutefois été autorisés à procéder à un recrutement un peu plus large, incluant des patients parkinsoniens mais dont la plainte principale concernait le freezing de la marche, les autres symptômes étant correctement contrôlés par une médication dopaminergique. Quatre patients ont d'ores et déjà été opérés et les résultats sont en cours de traitement.

Potentiels de champs locaux dans la région du PPN

L'étude des potentiels de champ locaux devrait nous permettre d'identifier la signature électrophysiologique de la région du PPN ainsi que le rôle des dysrégulations des circuits des GB et du PPN dans la genèse du freezing et leur modulation au cours de différentes tâches (marche, parole, repos, tapping). Ces données sont en cours de traitement.

Etude des réseaux cérébraux impliqués dans le contrôle locomoteur

L'équipe a entrepris, en collaboration avec le Prof B. Bloem de l'Université de Nijmegen (Pays-Bas), un projet d'étude des réseaux cérébraux impliqués dans les troubles de la marche et le freezing dopa-sensible et dopa-résistant dans la MP. Cette étude, basée sur l'imagerie cérébrale s'appuiera sur un protocole d'imagerie mentale de la marche contrôlé et validé (Bakker et al., 2008). Nous espérons ainsi mieux comprendre les boucles de régulation restaurées par la stimulation de la région du PPN. Cela pourrait également permettre d'identifier la meilleure cible de stimulation.

Vers une dissociation des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'instabilité posturale et les troubles de la marche

Notre expérience suggère que les patients avec freezing mais dont la coordination de marche et l'équilibre sont relativement bien préservés entre deux épisodes de freezing pourraient être les meilleurs candidats pour la stimulation de la région du PPN. De plus, même si l'anatomie du tronc cérébral varie entre les individus et que les frontières du PPN ne sont pas bien délimitées, nos résultats anatomiques suggèrent que la cible la plus appropriée pourrait être légèrement postérieure à la cible initialement visée, à savoir la partie compacte du PPN. Ces observations soulèvent clairement le problème de la sélection des patients pour cette intervention. Elles confortent aussi l'hypothèse selon laquelle des circuits neuronaux au moins partiellement distincts contrôlent la marche et la stabilité posturale dans la maladie de Parkinson, bien que ces deux symptômes soient souvent associés, et classiquement regroupés sous l'appellation « Instabilité posturale et difficultés de la marche ». Un protocole d'étude des réseaux cérébraux impliqués dans les troubles de la marche et l'instabilité posturale est en projet au sein de l'équipe.

REFERENCES

Références

- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*;289:18-22.
- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773-776.
- Agid Y., et al., The efficacy of levodopa treatment declines in the course of Parkinson's disease: do nondopaminergic lesions play a role? *Adv Neurol*, 1990. 53: p. 83-100.
- Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 1991;337:1321-1324.
- Alderson, H.L., M.P. Latimer, and P. Winn, A functional dissociation of the anterior and posterior pedunculopontine tegmental nucleus: excitotoxic lesions have differential effects on locomotion and the response to nicotine. *Brain Struct Funct*, 2008. 213(1-2): p. 247-53.
- Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006;16:17-42.
- Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1123-1130.
- Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation--a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973; 288: 1113-5.
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:395-400.
- 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.
- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999;46:217-223.
- Arnulf I., Ferraye MU., Fraix V., Chabardès S., Goetz L., Pollak P., Debû B. Sleep induced by electrical stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Annals of neurology* (in press).
- Atchison PR, Thompson PD, Frackowiak RS, Marsden CD. The syndrome of gait ignition failure: a report of six cases. *Mov Disord* 1993;8:285-292.
- Aziz TZ, Davies L, Stein J, France S. The role of descending basal ganglia connections to the brain stem in parkinsonian akinesia. *Br J Neurosurg* 1998; 12: 245-9.
- Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122 (Pt 1): 111-20.
- Bakker M, De Lange FP, Helmich RC, Scheuringa R, Bloem BR, Toni I. Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait. *Neuroimage* 2008;41:998-1010.
- Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1092-9.
- Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schupbach M, et al. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg* 2009; 110: 208-19.
- Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 2003;10:584-588.

- Bejjani BP, Arnulf I, Houeto JL, et al. Concurrent excitatory and inhibitory effects of high frequency stimulation: an oculomotor study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):517-522.
- Bejjani BP, Arnulf I, Vidailhet M, Pidoux B, Damier P, Papadopoulos S, et al. Irregular jerky tremor, myoclonus, and thalamus: a study using low-frequency stimulation. *Mov Disord* 2000; 15: 919–24.
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997; 49: 1564–1569.
- Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 595-600.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 67-81.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-6.
- Benabid AL, Wallace B, Mitrofanis J, et al. A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. *Acta Neurol Belg* 2005;105(3):149-157.
- Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-9.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-8.
- Bienfang DC. Crossing axons in the third nerve nucleus. *Invest Ophthalmol* 1975;14(12):927-931.
- Ble A, Volpato S, Zuliani G, et al. Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:410-415.
- Bloem BR. Mémoire de thèse, Postural reflexes in Parkinson's disease, 1994, University Hospital Leiden, Department of Neurology, The Netherlands.
- Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease, *Mov Disord* 1996; 11:509-521.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871-84.
- Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006;253:242-247.
- Bohnen, N.I., et al., History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*, 2009. 73(20): p. 1670-6.
- Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539-1542.
- Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-2051.
- Breit S, Lessmann L, Unterbrink D, Popa RC, Gasser T, Schulz JB. Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and

- substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 2275-82.
- Breit, S., et al., Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway induces an increase of neuronal activity of the pedunculopontine nucleus, which is reversed by the lesion of the subthalamic nucleus in the rat. *Eur J Neurosci*, 2001. 14(11): p. 1833-42.
- Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 1991;114 (Pt 1A):215-231.
- Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord* 1997;12:206-215.
- Burn DJ, Rowan EN, Minett T, et al. Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-889.
- Camicioli R, Howieson D, Lehman S and Kaye J. Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 48 (1997), pp. 955-958.
- Camicioli R, Oken BS, Sexton G, Kaye JA, Nutt JG. Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:181-185.
- Camicioli R, Wang Y, Powell C, Mitnitski A, Rockwood K. Gait and posture impairment, parkinsonism and cognitive decline in older people. *J Neural Transm* 2007;114:1355-1361.
- Canning CG. The effect of directing attention during walking under dual-task conditions in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 95-9.
- Carpenter MG, Allum JH, Honegger F, Adkin AL, Bloem BR. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1245-1254.
- Castro O, Johnson LN, Mamourian AC. Isolated inferior oblique paresis from brain-stem infarction. Perspective on oculomotor fascicular organization in the ventral midbrain tegmentum. *Arch Neurol* 1990;47(2):235-237.
- Chan-Palay, V. and E. Asan, Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol*, 1989. 287(3): p. 373-92.
- Charara A, Smith Y, Parent A. Glutamatergic inputs from the pedunculopontine nucleus to midbrain dopaminergic neurons in primates: Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin anterograde labeling combined with postembedding glutamate and GABA immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1996;364:254-266.
- Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002; 59: 932-4.
- Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Barninet E, Do MC, Agid Y, Welter ML. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132(Pt1): 172-84.
- Chastan, N., et al., Gait and balance disorders in Parkinson's disease: impaired active braking of the fall of centre of gravity. *Mov Disord*, 2009. 24(2): p. 188-95.
- Clements, J.R. and S. Grant, Glutamate-like immunoreactivity in neurons of the laterodorsal tegmental and pedunculopontine nuclei in the rat. *Neurosci Lett*, 1990. 120(1): p. 70-3.
- Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 2006;139:209-221.
- Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, Barroche G, Vespignani H, Auque J, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 780-7.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374 -379.

- Cruchet R, Le syndrome bradykinétique. Revue Neurologique 1921;37(6) :665-672.
- Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108: 461-4.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of populationbased cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54: S21-3.
- Defebvre L, Blatt JL, Blond S, Bourriez JL, Gieu JD, Destee A. Effect of thalamic stimulation on gait in Parkinson disease. Arch Neurol 1996; 53: 898-903.
- Defebvre L, Moreau C, Delval A. [Freezing of gait: clinical problems and therapy]. Rev Neurol (Paris) 2009;165 Spec No 2:F66-72.
- Defebvre LJ, Krystkowiak P, Blatt JL, Duhamel A, Bourriez JL, Perina M, et al. Influence of pallidal stimulation and levodopa on gait and preparatory postural adjustments in Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17: 76-83.
- Dellu, F., et al., Learning disturbances following excitotoxic lesion of cholinergic pedunculopontine nucleus in the rat. Brain Res, 1991. 544(1): p. 126-32.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355: 896–908.
- Devos D, Krystkowiak P, Clement F, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:470-475.
- Devos D, Bordet R, Defebvre L. Hypothèses pharmacologiques et prise en charge thérapeutique des troubles de la marche de la maladie de Parkinson. Rev Neurol 2010 ; 166 :168-177.
- Dibble LE, Nicholson DE, Shultz B, MacWilliams BA, Marcus RL, Moncur C. Sensory cueing effects on maximal speed gait initiation in persons with Parkinson's disease and healthy elders. Gait Posture 2004; 19: 215-25.
- Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. Mov Disord 1990; 5: 243-7.
- Dowsey-Limousin P. Postoperative management of Vim DBS for tremor. Mov Disord 2002; 17 (Suppl 3): S208–11.
- Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol 1997;244:2-8.
- Eidelberg E, Walden JG, Nguyen LH. Locomotor control in macaque monkeys. Brain 1981;104:647-663.
- Eidelberg E, Walden JG, Nguyen LH. Locomotor control in macaque monkeys. Brain 1981; 104: 647-63.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. Lancet Neurol 2003; 2: 229-37.
- Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. Arch Neurol 2002;59:1778-1783.
- Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. Mov Disord 2008;23 Suppl 2:S431-438.
- Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information; 1987. p. 153–63.
- Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. Adv Neurol 1995;67:53-63.
- Faist M, Xie J, Kurz D, Berger W, Maurer C, Pollak P, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. Brain 2001; 124: 1590-600.
- Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. Exp Brain Res 2005;160:517-527.

- Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, Lanotte M, Recalcati M, Pedotti A, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005; 160: 517-27.
- Ferry MU, Debu B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardes S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1431-7.
- Ferry MU, Gerardin P, Debû B, Chabardès S, Fraix V, Seigneuret E, Le Bas JF, Benabid AL, Tilikete C, Pollak P. Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 2009;80:228-31.
- Ferry, M.U., et al., Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 2009.
- Ford, B., et al., GABAergic neurons in the rat pontomesencephalic tegmentum: codistribution with cholinergic and other tegmental neurons projecting to the posterior lateral hypothalamus. *J Comp Neurol*, 1995. 363(2): p. 177-96.
- Forssberg H. Ontogeny of human locomotor control. I. Infant stepping, supported locomotion and transition to independent locomotion. *Exp Brain Res* 1985;57:480-493.
- Gan J, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Mollion H, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: three years follow-up. *J Neurol* 2007; 254: 99-106.
- Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J. Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:110-120.
- Garcia-Rill E, Homma Y, Skinner RD. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 1. Descending modulation. *Prog Brain Res* 2004;143:283-290.
- Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W, Woodward DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. *Brain Res Bull* 1987;18:731-738.
- Garcia-Rill E, Kinjo N, Atsuta Y, Ishikawa Y, Webber M, Skinner RD. Posterior midbrain-induced locomotion. *Brain Res Bull* 1990;24:499-508.
- Garcia-Rill, E. and R.D. Skinner, Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience*, 1988. 27(2): p. 639-54.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
- Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998; 89: 713-8.
- Giladi N, Balash Y. The clinical approach to gait disturbances in Parkinson's disease; maintaining independent mobility. *J Neural Transm Suppl* 2006:327-332.
- Giladi N, Fahn S (1998) Freezing phenomenon, the fifth cardinal sign of parkinsonism. In: Fisher A, Hanin I, Yoshida M (eds) *Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases*. New York & London: Plenum Press, 1998: 329-335.
- Giladi N, Huber-Mahlin V, Herman T, Hausdorff JM. Freezing of gait in older adults with high level gait disorders: association with impaired executive function. *J Neural Transm* 2007;114:1349-1353.
- Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001b; 56: 1712-21.
- Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 333-9.

- Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S423-425.
- Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6: 165–70.
- Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001a; 108: 53-61.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009;324:354-359.
- Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005;28:364-370.
- Grillner S, Wallen P. Innate versus learned movements--a false dichotomy? *Prog Brain Res* 2004;143:3-12.
- Grillner S, Zanger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Res* 1975;88:367-371.
- Grimbergen, Y.A., et al., Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Rev Neurother*, 2009. 9(2): p. 279-90.
- Guehl D, Dehail P, de Seze MP, et al. Evolution of postural stability after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a combined clinical and posturometric study. *Exp Brain Res* 2006;170:206–215.
- Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F. The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. *Gait Posture* 1998;8:8-14.
- Hamani C, Richter E, Schwab JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005; 56: 1313-21.
- Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008;23:2111-2121.
- Hanakawa, T., et al., Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain*, 1999. 122 (Pt 7): p. 1271-82.
- Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 2008; 79(6): 694-9.
- Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord* 2008; 23: 416-21.
- Hashimoto T. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. *Parkinsonism and related disorders* 2006; 12:S55-S62.
- Hathout GM, Bhidayasiri R. Midbrain ataxia: an introduction to the mesencephalic locomotor region and the pedunculopontine nucleus. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 953-6.
- Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 1998;13:428-437.
- Hausdorff JM, Doniger GM, Springer S, Yogev G, Simon ES, Giladi N. A common cognitive profile in elderly fallers and in patients with Parkinson's disease: the prominence of impaired executive function and attention. *Exp Aging Res* 2006;32:411-429.
- Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res* 2003;149:187-194.

- Heister DS, Hayar A, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the dorsal subcoeruleus: mechanisms for REM sleep control. *Sleep* 2009;32:1135-1147.
- Heister DS, Hayar A, Garcia-Rill E. Cholinergic modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the dorsal subcoeruleus: mechanisms for REM sleep control. *Sleep* 2009;32:1135-1147.
- Heister, D.S., A. Hayar, and E. Garcia-Rill, Cholinergic modulation of GABAergic and glutamatergic transmission in the dorsal subcoeruleus: mechanisms for REM sleep control. *Sleep*, 2009. 32(9): p. 1135-47.
- Henderson, J.M., et al., Degeneration of the centre median-parafascicular complex in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2000. 47(3): p. 345-52.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 5976-80.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
- Holtzer R, Verghese J, Xue X, Lipton RB. Cognitive processes related to gait velocity: results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology* 2006;20:215-223.
- Hosobuchi Y. Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans. Report of 122 cases (1970-1984). *J Neurosurg* 1986;64(4):543-553.
- Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, Staedler C, Bonnet AM, Pidoux B, et al. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 2000; 55: 728-30.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Iansek R, Huxham F, McGinley J. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov Disord* 2006;21:1419-1424.
- Inglis, W.L., M.C. Olmstead, and T.W. Robbins, Selective deficits in attentional performance on the 5-choice serial reaction time task following pedunculopontine tegmental nucleus lesions. *Behav Brain Res*, 2001. 123(2): p. 117-31.
- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 2009;215:334-341.
- Jahn, K., et al., Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage*, 2008. 39(2): p. 786-92.
- Jahn, K., et al., Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. *Prog Brain Res*, 2008. 171: p. 353-62.
- Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40:1529-1534.
- Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58:1611-1615.
- Jankovic J. Atomoxetine for freezing of gait in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2009;284:177-178.
- Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 540-3.
- Jellinger, K.A., Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl*, 1999. 56: p. 1-29.

- Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009;24:319-328.
- 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.
- 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.
- Jenkinson, N., et al., Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport*, 2004. **15**(17): p. 2621-4.
- Johns MH. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- Kang GA, Bronstein JM, Masterman DL, Redelings M, Crum JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord* 2005;20:1133-1142.
- Kelly VE, Samii A, Slimp JC, Price R, Goodkin R, Shumway-Cook A. Gait changes in response to subthalamic nucleus stimulation in people with Parkinson disease: a case series report. *J Neurol Phys Ther* 2006; 30: 184-94.
- Kitai ST. Afferent control of substantia nigra compacta dopamine neurons: anatomical perspective and role of glutamatergic and cholinergic inputs. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 700-2.
- Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986;1:187-192.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S290-304.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S290-304.
- Klepac N, Trkulja V, Relja M. Nondemented Parkinson disease patients: is cognitive performance associated with depressive difficulties? *Cogn Behav Neurol* 2008;21:87-91.
- Kobayashi Y, Inoue Y, Yamamoto M, Isa T, Aizawa H. Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J Neurophysiol* 2002; 88: 715-31.
- Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, Nambu A, Inase M, Tokuno H, et al. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997; 226: 111-4.
- Kondo T. Drug intervention for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: A pilot study. *Parkinsonism and related disorders* 2006; 12:S63-S66.
- Kozak, R., et al., Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus in rats impair performance on a test of sustained attention. *Exp Brain Res*, 2005. 162(2): p. 257-64.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-34.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998a; 43: 180-92.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998b; 121 (Pt 3): 451-7.

- Krack, P., et al., Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2003. 349(20): p. 1925-34.
- Krystkowiak P, Blatt JL, Bourriez JL, Duhamel A, Perina M, Blond S, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa treatment on gait abnormalities in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 80-4.
- Krystkowiak P, Blatt JL, Bourriez JL, Duhamel A, Perina M, Kemoun G, et al. Chronic bilateral pallidal stimulation and levodopa do not improve gait in the same way in Parkinson's disease: a study using a video motion analysis system. *J Neurol* 2001; 248: 944-9.
- Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier ML, et al. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000;15:613-626.
- Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51:850-855.
- Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23: 616-9.
- Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:982-986.
- Lajoie K, Drew T. Lesions of area 5 of the posterior parietal cortex in the cat produce errors in the accuracy of paw placement during visually guided locomotion. *J Neurophysiol* 2007;97:2339-2354.
- Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, et al. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:297-301.
- Landi A, Parolin M, Piolti R, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: the experience of the Neurosurgical Department in Monza. *Neurol Sci* 2003;24 (suppl 1):S43-44.
- Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:761-765.
- Lange KW, Paul GM, Naumann M, Gsell W. Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;46:423-432.
- Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2-13.
- Lavoie, B. and A. Parent, Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J Comp Neurol*, 1994. 344(2): p. 232-41.
- Lee, P.H., et al., Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*, 2005. 252(8): p. 958-63.
- Leu-Semenescu S, Roze E, Vidailhet M, et al. Myoclonus or tremor in orthostatism: an under-recognized cause of unsteadiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2063-2069.
- Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123 (Pt 10): 2077-90.
- Lewis SJ, Slabosz A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;43:823-832.
- Lim AS, Moro E, Lozano AM, et al. Selective enhancement of rapid eye movement sleep by deep brain stimulation of the human pons. *Ann Neurol* 2009;66:110-4.
- Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil* 2005; 19: 695-713.

- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-11.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-5.
- Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 289-96.
- Liu W, McIntire K, Kim SH, Zhang J, Dascalos S, Lyons KE, et al. Quantitative assessments of the effect of bilateral subthalamic stimulation on multiple aspects of sensorimotor function for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 503-8.
- Lubik S, Fogel W, Tronnier V, Krause M, Konig J, Jost WH. Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease: different or additive effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation. *J Neural Transm* 2006; 113: 163-73.
- Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 1997; 349: 617.
- Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Dumas F, Doyon J. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp* 2003; 19: 47-62.
- Manaye, K.F., et al., Quantification of cholinergic and select non-cholinergic mesopontine neuronal populations in the human brain. *Neuroscience*, 1999. **89**(3): p. 759-70.
- Marple-Horvat DE, Criado JM, Armstrong DM. Neuronal activity in the lateral cerebellum of the cat related to visual stimuli at rest, visually guided step modification, and saccadic eye movements. *J Physiol* 1998; 506 (Pt 2): 489-514.
- Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Lang AE. Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: results from the DATATOP trial. *Mov Disord* 2008; 23: 653-9; quiz 776.
- Marsden CD. Problems with long-term levodopa therapy for Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 Suppl 2: S32-44.
- Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989; 4 Suppl 1: S26-37.
- Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1982; 32: 514-539.
- Martin JP. *Locomotion and the Basal Ganglia. The Basal Ganglia and Posture*. London: Pitman Medical Publishing Co, 1967: 20-35.
- Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, Tavoulareas G. Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 1994; 35: 619-21.
- Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing* 2001; 30 Suppl 4: 3-7.
- Maurer C, Mergner T, Xie J, Faist M, Pollak P, Lucking CH. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1146-63.
- Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1877-81.
- Mazzone P, Sposato S, Insola A, Dilazzaro V, Scarnati E. Stereotactic surgery of nucleus tegmenti pedunculopontine [corrected]. *Br J Neurosurg* 2008; 22 (Suppl 1): S33-40.
- Mazzone, P., et al., Peripeduncular and pedunculopontine nuclei: a dispute on a clinically relevant target. *Neuroreport*, 2007. 18(13): p. 1407-8.

- McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 22-6.
- Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP. Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain Res Rev* 2008;58:265-271.
- Mena-Segovia, J., J.P. Bolam, and P.J. Magill, Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci*, 2004. 27(10): p. 585-8.
- Mesulam, M.M., et al., Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *J Comp Neurol*, 1989. 283(4): p. 611-33.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:236-250.
- Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007;22:2192-2195.
- Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80-4.
- Moreau C, Defebvre L, Devos D, et al. STN versus PPN-DBS for alleviating freezing of gait: toward a frequency modulation approach? *Mov Disord* 2009;24:2164-2166.
- Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002;59:706-713.
- Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:85-90.
- Moro, E., et al., Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*, 2009.
- Morris M, Iansek R, McGinley J, Matyas T, Huxham F. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. *Mov Disord* 2005;20:40-50.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1532-4.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996;119 (Pt 2):551-568.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117 (Pt 5):1169-1181.
- Morris ME, McGinley J, Huxham F, Collier J, Iansek R. Constraints on the kinetic, kinematic and spatiotemporal parameters of gait in Parkinson's disease. *Human Mov Sci* 1999; 18: 461-83.
- Muller J, Wenning GK, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I. Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study. *Neurology* 2000;55:888-891.
- Munro-Davies LE, Winter J, Aziz TZ, Stein JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Exp Brain Res* 1999;129:511-517.
- Muthusamy KA, Aravamuthan BR, Kringsbach ML, Jenkinson N, Voets NL, Johansen-Berg H, et al. Connectivity of the human pedunculopontine nucleus region and diffusion tensor imaging in surgical targeting. *J Neurosurg* 2007; 107: 814-20.

- Nadkarni NK, Mawji E, McIlroy WE, Black SE. Spatial and temporal gait parameters in Alzheimer's disease and aging. *Gait Posture* 2009;30:452-454.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002; 125: 2418-30.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002;125:2418-2430.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002;125:2418-2430.
- Nauta WJ, Mehler WR. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1966;1:3-42.
- Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Fieuws S, Broens-Kaucsik E. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:1066-1075.
- Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, Desloovere K, Janssens L, Stijn V. Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:1650-1660.
- Nieuwboer A, Giladi N. The challenge of evaluating freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2008;22 Suppl 1:S16-18.
- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: The RESCUE-trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006.
- Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S475-81.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human central nervous system. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2008:231.
- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993;43:268-279.
- Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 7: VII27-32.
- Olszewski JO and D. Baxter. Cytoarchitecture of the human brain stem. 2nd ed. Basel: Karger, 1982:50.
- Ondo WG, Almaguer M, Cohen H. Computerized posturography balance assessment of patients with bilateral ventralis intermedius nuclei deep brain stimulation. *Mov Disord* 2006; 21: 2243-7.
- O'Sullivan JD, Said CM, Dillon LC, Hoffman M, Hughes AJ. Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function. *Mov Disord* 1998;13:900-906.
- Ouvrage collectif coordonné par Viel E. (2000). *La marche humaine, la course et le saut.* Paris : Masson.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123 (Pt 9): 1767-83.
- Pahwa R, Wilkinson S, Smith D, Lyons K, Miyawaki E, Koller WC. High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 249-53.
- Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 80-3.

- Pare D, Smith Y, Parent A, Steriade M. Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience* 1988;25:69-86.
- Parent A, Carpenter MB. *Carpenter's human neuroanatomy*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; 1817.
- Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2006;5:578-588.
- Persad CC, Jones JL, Ashton-Miller JA, Alexander NB, Giordani B. Executive function and gait in older adults with cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1350-1355.
- Pfitzenmeyer P, Mourey F, Manckoundia P, d'Athis P. A 4-year follow-up of very old patients presenting with frontal-subcortical dysfunction compared with Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 2005;51:62-65.
- Piallat, B., et al., Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons. *Neuroscience*, 2009. 158(4): p. 1201-5.
- Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-Cyr JA, Poon YY, et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 990-7.
- Pillon B, Arduin C, Damier P, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:411-418.
- Pinter MM, Murg M, Alesch F, Freundl B, Helscher RJ, Binder H. Does deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius affect postural control and locomotion in Parkinson's disease? *Mov Disord* 1999; 14: 958-63.
- Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16: 1883-7.
- Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz C, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol* 2005;57:656-663.
- Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2008;27:1999-2006.
- Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 2:S444-450.
- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 175-6.
- Pollak L, Dobronevsky Y, Prohorov T, Bahunker S, Rabey JM. Low dose methylphenidate improves freezing in advanced Parkinson's disease during off-state. *J Neural Transm Suppl* 2007:145-148.
- Pressley JC, Louis ED, Tang MX, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003;60:87-93.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008;23:1428-1434.
- Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, Fenton ME, Pifl C, Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology* 2008;70:1403-1410.
- Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009;73:206-212.

- Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD. The pedunculopontine nucleus--auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 105-33.
- Riess TJ. Gait and Parkinson's disease: a conceptual model for an augmented-reality based therapeutic device. *Stud Health Technol Inform* 1998; 58: 200-8.
- Rinne, J.O., et al., Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008. 14(7): p. 553-7.
- Rocchi L, Chiari L, Cappello A, Gross A, Horak FB. Comparison between subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for postural performance in Parkinson's disease. *Gait Posture* 2004; 19(2):172-83
- Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 267-74.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-9.
- Rolland AS, Tande D, Herrero MT, et al. Evidence for a dopaminergic innervation of the pedunculopontine nucleus in monkeys, and its drastic reduction after MPTP intoxication. *J Neurochem* 2009;110:1321-1329.
- Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Long-term observation. *Mov Disord* 2008.
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 2006;86:89-154.
- Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002;125:276-289.
- Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1148-60.
- Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004; 63: 1952-4.
- Rye DB, Lee HJ, Saper CB, Wainer BH. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *J Comp Neurol* 1988;269:315-341.
- Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20:757-788.
- Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997;20:757-788.
- Rye, D.B., Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep*, 1997. **20**(9): p. 757-88.
- Rye, D.B., et al., Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol*, 1987. 259(4): p. 483-528.
- Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci* 2003;212:47-53.
- Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain: with an accompanying guide*. 2nd ed. Stuttgart, New York: Thieme, 1977.

- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-312.
- Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1640-4.
- Shimamoto, S.A., et al., Physiological identification of the human pedunculopontine nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009.
- Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1126-9; discussion 1129-30.
- Skinner RD, Kinjo N, Henderson V, Garcia-Rill E. Locomotor projections from the pedunculopontine nucleus to the spinal cord. *Neuroreport* 1990; 1: 183-6.
- Skinner, R.D. and E. Garcia-Rill, The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. *Brain Res*, 1984. 323(2): p. 385-9.
- Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6:63-74.
- 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: 1596-607.
- 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: 1596-607.
- Stefani, A., et al., Targeting human PPN: few patients, numerous disputes. *Brain*, 2007.
- Steiniger-Brach B, Kretschmer BD. Different function of pedunculopontine GABA and glutamate receptors in nucleus accumbens dopamine, pedunculopontine glutamate and operant discriminative behavior. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1720-30.
- Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001; 57: 144-6.
- Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1960; 35: 358-77.
- Tagliati M. Fine-tuning gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 76-7.
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003;119:293-308.
- Takakusaki K, Oohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Prog Brain Res* 2004; 143: 231-7.
- Takakusaki K, Shiroyama T, Yamamoto T, Kitai ST. Cholinergic and noncholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *J Comp Neurol* 1996;371:345-361.
- Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K, et al. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol* 2005;568:1003-1020.
- Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *J Neurol* 2008;255 Suppl 4:19-29.

- Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003;60:78–81.
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1996; 11: 193-200.
- The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956–963.
- Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002;249:529–534.
- Tommasi G, Krack P, Fraix V, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:813-819.
- Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, Cinquepalmi A, Fronda C, Bergamasco B, et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci* 2007; 258: 99-103.
- Tronnier VM, Fogel W, Kronenbuerger M, Krause M, Steinvorth S. Is the medial globus pallidus a site for stimulation or lesioning in the treatment of Parkinson's disease? *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69: 62-8.
- Uekermann J, Daum I, Bielawski M, et al. Differential executive control impairments in early Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2004:39-51.
- Ueno E, Yanagisawa N, Takami M. Gait disorders in parkinsonism. A study with floor reaction forces and EMG. *Adv Neurol* 1993;60:414-418.
- van Nuenen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 2404-6.
- van Wegen EE, van Emmerik RE, Wagenaar RC, Ellis T. Stability boundaries and lateral postural control in parkinson's disease. *Motor Control* 2001;5:254-269.
- Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;19:587-603.
- Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 2002;347: 1761–1768.
- Viallet F. & Gayraud D. Troubles de la posture et camptocormie. *Neurologies* 2003;6 :363-369.
- Viitasalo MK, Kampman V, Sotaniemi KA, Leppavuori S, Myllyla VV, Korpelainen JT. Analysis of sway in Parkinson's disease using a new inclinometry-based method. *Mov Disord* 2002;17:663-669.
- Visser JE, Allum JH, Carpenter MG, Esselink RA, Limousin-Dowsey P, Honegger F, et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on axial motor control and protective arm responses in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008a; 157: 798-812.
- Visser JE, Allum JH, Carpenter MG, Esselink RA, Speelman JD, Borm GF, et al. Subthalamic nucleus stimulation and levodopa-resistant postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol* 2008b; 255: 205-10.
- Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 871-5.
- Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 953-61.

- Weinberger, M., et al., Pedunculopontine nucleus microelectrode recordings in movement disorder patients. *Exp Brain Res*, 2008. 188(2): p. 165-74.
- Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 575-83.
- Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, et al. The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disabil Rehabil* 2006; 28: 721-8.
- Wilson, D.I., D.A. MacLaren, and P. Winn, Bar pressing for food: differential consequences of lesions to the anterior versus posterior pedunculopontine. *Eur J Neurosci*, 2009. 30(3): p. 504-13.
- Winn P. Experimental studies of pedunculopontine functions: are they motor, sensory or integrative? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14 Suppl 2:S194-198.
- Winn P. Experimental studies of pedunculopontine functions: are they motor, sensory or integrative? *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14 Suppl 2:S194-198.
- Winn P. Frontal syndrome as a consequence of lesions in the pedunculopontine tegmental nucleus: a short theoretical review. *Brain Res Bull* 1998;47:551-563.
- Winter DA. Overall principle of lower limb support during stance phase of gait. *J Biomech* 1980;13:923-927.
- Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008;7:605-614.
- Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* 2002; 16: 1-14.
- Xie J, Krack P, Benabid AL, Pollak P. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *J Neurol* 2001; 248: 1068-72.
- Yamada K, Goto S, Hamasaki T, Kuratsu JI. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on levodopa-unresponsive axial symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150: 15-22; discussion 22.
- Yang JF, Stephens MJ, Vishram R. Infant stepping: a method to study the sensory control of human walking. *J Physiol* 1998;507 (Pt 3):927-937.
- Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tande D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 2007; 34: 618-38.
- Yelnik, J., PPN or PPD, what is the target for deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Brain*, 2007. 130(Pt 9): p. e79; author reply e80.
- Yener GG, Kaya GC, Oztürk V, Akdat G. Improvement in Tc-99m HMPAO brain SPECT findings during donepezil therapy in a patient with pure akinesia. *Ann Nucl Med* 2005; 19(7):607-9.
- Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci* 2005;22:1248-1256.
- Yogev G, Plotnik M, Peretz C, Giladi N, Hausdorff JM. Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? *Exp Brain Res* 2007;177:336-346.
- Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord* 2008;23:329-342; quiz 472.

- Yokochi F. Effect of deep brain stimulation on freezing gait. *Parkinsonism and related disorders* 2006;12:S67-69.
- Yokochi F. Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol* 2006;253 Suppl 7:VII17-20.
- Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K. Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1999; 45: 41-7; discussion 47-9.
- Zrinzo L, Zrinzo L, Hariz M. The peripeduncular nucleus: a novel target for deep brain stimulation? *Neuroreport* 2007a; 18: 1631-2; author reply 1632-3.
- Zrinzo L, Zrinzo LV, Hariz M. The pedunculopontine and peripeduncular nuclei: a tale of two structures. *Brain* 2007b; 130: e73; author reply e74.
- Zrinzo, L. and L.V. Zrinzo, Surgical anatomy of the pedunculopontine and peripeduncular nuclei. *Br J Neurosurg*, 2008. 22 Suppl 1: p. S19-24.
- Zrinzo, L., et al., Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain*, 2008. 131(Pt 6): p. 1588-98.
- Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 41-6.

CURRICULUM VITAE

Ferraye Murielle Ursulla

Doctorante à l’Institut des Neurosciences de Grenoble (Equipe 10 - Direction : Marc Savasta).
Direction de thèse : B. Debû, P.Pollak

Département de Neurologie
CHU de Grenoble
BP 217
38043 Grenoble Cedex 9

 (+33) 4 76 76 61 19
e-mail 1 : murielle.ferraye@e.ujf-grenoble.fr
e-mail 2 : murielle.ferraye@gmail.com

Formation

Diplôme de Master 1 en Psychologie, spécialité Cognitive (2005)
Diplôme de Master 2 Recherche en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives, Master Mouvement, Performance, Santé (2006)

Titre de la thèse

Effets de la stimulation du noyau pédonculopontin sur les troubles de la marche et le freezing dans la maladie de Parkinson : Etude thérapeutique et clinique

Résumé de la thèse

Les troubles de la marche constituent chez la personne âgée un problème de santé publique. Dans l’hypothèse d’un continuum vieillissement normal/maladie de Parkinson, cette dernière pourrait se révéler un bon modèle d’étude des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux troubles de la marche. Leur réponse à la lévodopa et à la stimulation du noyau subthalamique, souvent hétérogène, reflète l’existence d’un système de contrôle multiniveaux. En particulier, le système cholinergique dévoile de plus en plus son importance dans la survenue des troubles de la marche lévodopa-résistants. En témoigne, l’existence d’un lien entre syndrome dysexécutif et freezing de la marche lévodopa-résistant. De plus, la préservation des fonctions exécutives chez certains patients en appelle à l’existence d’autres mécanismes pouvant impliquer notamment la région du noyau pédonculopontin. Nous rapportons un effet net de sa stimulation sur le freezing et les chutes reliées au freezing chez certains patients. Les résultats apparaissent toutefois décevants au vu de l’enthousiasme des premières études et nécessitent de déterminer si l’optimisation de la sélection des patients, le ciblage et le réglage des paramètres de stimulation pourraient améliorer les résultats au point de transformer ces études de recherche clinique en un traitement présentant un rapport bénéfice-risque favorable.

Publications

6 publications dans des revues internationales avec comité de lecture, 1 publication dans une revue nationale avec comité de lecture, 3 publications dans des revues nationales non-indexées.

Revues internationales avec comité de lecture (indexées)

M.U. Ferraye, B. Debû, V. Fraix, J. Xie-Brustolin, S. Chabardès, P. Krack, A-L. Benabid, P. Pollak (2008). Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson Disease. *Neurology*, 70:1431–1437.

M.U. Ferraye, B. Debû, P. Pollak (2008). Deep brain stimulation effects of freezing of gait. *Movement Disorders*, 23, Suppl 2:S489-94.

Piallat B, Chabardès S, Torres N, Fraix V, Goetz L, Seigneuret E, Bardinet E, **Ferraye M**, Debû B, Krack P, Yelnik J, Pollak P, Benabid AL (2008) Gait is associated with an increase in tonic firing of the subcuneiform nucleus neurons. *Neuroscience*. 158(4):1201-5.

Ferraye M.U., Gerardin P., Debû B., Chabardès S., Fraix V., Seigneuret E., LeBas JF., Benabid AL., Tilikete C., Pollak P. (2009) Pedonculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(2), 228-31.

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V., Goetz L., Chabardès S., Ardouin C., Seigneuret E., Benabid AL., Pollak P. (2010) Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson Disease. *Brain* 133(Pt 1):205-14.

Arnulf I., **Ferraye M.**, Fraix V., Chabardès S., Goetz L., Pollak P., Debû B. (2010) Sleep induced by electrical stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Annals of neurology* (sous presse).

Revues nationales avec comité de lecture (indexées)

Ferraye, M.U., Debû, B., Pollak P. (2010) Stimulation cérébrale profonde et troubles de la marche dans la maladie de Parkinson / Deep brain stimulation and gait disorders in Parkinson Disease. *Revue neurologique*, Paris (sous presse).

Publications en préparation

M.U. Ferraye, C. Ardouin, E. Lhommée, V. Fraix, P. Krack, S. Chabardès, A-L. Benabid, P. Pollak, B. Debû. Executive dysfunction do not account alone for levodopa-unresponsive freezing of gait in Parkinson Disease (en préparation).

M.U. Ferraye, B. Debû, V. Fraix, L. Goetz, C. Ardouin, J. Yelnik, C. Henry-Lagrange, E. Seigneuret, B. Piallat, P. Krack, J.-F. Le Bas, A.-L. Benabid, S. Chabardès, P. Pollak. Effects of low or high frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson Disease (en préparation).

Revues nationales sans comité de lecture (non-indexées)

Ferraye, M.U., Debû, B., Fraix, V., Chabardès, S., Seigneuret, E., Benabid, A-L., Pollak P. (2008) Freezing de la marche : La piste du noyau pédonculopontin, *Mouvement*, 9(1), 14-22.

Ferraye M.U. Stimuler le noyau pédonculopontin pour améliorer la marche des patients parkinsoniens, *Visions croisées*, 6:9-10.

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V., François C., Karachi C., Pollak P. (2010) Controverse autour du noyau pédonculopontin : Faut-il stimuler le tronc cérébral ? *Mouvement* (sous presse).

Communications et conférences

14 communications orales ou affichées (congrès internationaux : 9 ; congrès nationaux : 5 ; communications affichées : 7 ; communications orales : 7).

* = sur invitation

Congrès internationaux

Communications affichées

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, Benabid AL, Pollak P. Effects of Subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson Disease. *International Movement Disorders Society Congress, Istanbul, Turquie, Juin 2007.*

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Chabardès S, Krack P, Seigneuret E, Benabid AL, Pollak P. PPN stimulation: More issues than answers. *Second international congress on Gait and mental functions, Amsterdam, The Netherlands, Février 2008.*

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Chabardès S, Krack P, Seigneuret E, Benabid AL, Pollak P. Is there a relation between freezing of gait and cognition in Parkinson Disease? *Second international congress on Gait and mental functions, Amsterdam, The Netherlands, Février 2008.*

Ferraye MU, Gérardin P, Debû B, Chabardès S, Fraix V, Seigneuret E, LeBas J-F, Benabid A-L, Tilikete C, Pollak P. Pedunculopontine nucleus stimulation induces monocular oscillopsia. *International Movement Disorders Society Congress, Chicago, USA, Juin 2008.*

Chabardès S., Goetz L., **Ferraye M.**, Torres N., Debû B., Piallat B., Seigneuret E., Fraix V., Lebas JF, Pollak P., Benabid AL. Safety and anatomo-clinical correlation of deep brain stimulation of the pedunculopontine and the sub-cuneiform nuclei in PD: preliminary results. *World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Toronto, Canada, 2009.*

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V., Goetz L., Chabardès S., Ardouin C., Piallat B., Seigneuret E., Lhommée E., Krack P., Le Bas JF., Benabid AL., Pollak P. Effects of PPN area stimulation on gait disorders in Parkinson Disease. *International Movement Disorders Society Congress, Paris, Juin 2009.*

Chabardès S., Goetz L., Torres N., **Ferraye M.**, Debû B., Piallat B., Seigneuret E., Fraix V., Mainieri C., Lebas JF, Pollak P., Benabid AL (2009) Localization and anatomo-clinical correlation of deep brain stimulation electrodes contacts in the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease. *International Movement Disorders Society Congress, Paris, Juin 2009.*

Communications orales

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V., Goetz L., Chabardès S., Ardouin C., Piallat B., Seigneuret E., Lhommée E., Krack P., Le Bas JF., Benabid AL., Pollak P. Effects of PPN area stimulation on gait disorders in Parkinson Disease. Guided poster tour, *International Movement Disorders Society Congress, Paris, France, Juin 2009.*

***M.U. Ferraye**, B. Debû, V. Fraix, L. Goetz, S. Chabardès, C. Ardouin, B. Piallat, E. Seigneuret, E. Lhommée, C. Henry-Lagrange, P. Krack, J.F. Le Bas, A-L. Benabid, P. Pollak. Effects of PPN area stimulation on gait disorders in Parkinson Disease. *Fourth Medtronic European Neuroscience Fair, Tolochenaz, Suisse, Février 2009.*

Congrès nationaux

Communications orales

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V., Chabardès S., Krack P., Seigneuret E., Benabid A-L., Pollak P. Relation entre freezing de la marche et déclin cognitif dans la maladie de Parkinson. *Réunion Franco-romande de Neurologie, Clermont-Ferrand, France, Mars 2008.*

Ferraye M.U. Stimulation de l'aire du noyau pédonculopontin : Effets sur les troubles de la marche de la maladie de Parkinson. *Soirée du Club des Mouvements Anormaux*, Grenoble, France, mars 2009.

Ferraye M.U. Stimulation de l'aire du noyau pédonculopontin : Effets sur les troubles de la marche de la maladie de Parkinson. *Réunion conjointe Club des Mouvements Anormaux – Club des Ganglions de la Base*, Bordeaux, France, mai 2009.

Ferraye M.U., Debû B., Fraix V., Henry-Lagrange C., Krack P., Chabardès S., Pollak P. Effet de la fréquence de stimulation du PPN sur les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson. *Congrès de l'Association Posture et Equilibre*, Villeneuve d'Ascq, France, Novembre 2009.

***Ferraye M.U.**, Debû B., Chevrier E., Pollak P. Pourquoi et comment évaluer les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson. *11^{ème} rencontres de Neurologies*, Paris, France, Décembre 2009.

Autres communications

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Chabardès S, Seigneuret E, Benabid A-L, Pollak P. Efficacité de la stimulation du noyau pédonculopontin sur les troubles de la marche et le freezing dans la maladie de Parkinson : Etude thérapeutique et clinique. Stage de formation : *Les Doctoriales*, Sévrier, France, Avril 2008.

Résumé

Les troubles de la marche constituent chez la personne âgée un problème de santé publique. Dans l'hypothèse d'un continuum vieillissement normal/maladie de Parkinson, cette dernière pourrait se révéler un bon modèle d'étude des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux troubles de la marche. Leur réponse à la lévodopa et à la stimulation du noyau subthalamique, souvent hétérogène, reflète l'existence d'un système de contrôle multi-niveaux. En particulier, le système cholinergique dévoile de plus en plus son importance dans la survenue des troubles de la marche lévodopa-résistants. En témoigne, l'existence d'un lien entre syndrome dysexécutif et freezing de la marche lévodopa-résistant. De plus, la préservation des fonctions exécutives chez certains patients en appelle à l'existence d'autres mécanismes pouvant impliquer notamment la région du noyau pédonculopontin. Nous rapportons un effet net de sa stimulation sur le freezing et les chutes reliées au freezing chez certains patients. Les résultats apparaissent toutefois décevants au vu de l'enthousiasme des premières études et nécessitent de déterminer si l'optimisation de la sélection des patients, le ciblage et le réglage des paramètres de stimulation pourraient améliorer les résultats au point de transformer ces études de recherche clinique en un traitement présentant un rapport bénéfice-risque favorable.

Mots clés: Maladie de Parkinson, troubles de la marche, noyau pédonculopontin, stimulation cérébrale profonde

Abstract

Gait disorders in the healthy elderly are a major public health concern. We believed understanding Parkinson Disease (PD) typical gait disorders would bring some insights into the mechanisms of gait disorders in the elderly. In PD, their response to levodopa and to subthalamic nucleus stimulation is often heterogeneous, suggesting they are controlled at different levels of the CNS. In particular, there is convergent evidence of early alterations in cholinergic neurotransmission responsible for levodopa-resistant gait disorders in PD. An example comes from the observed link between executive dysfunction and the presence of levodopa-resistant freezing. Moreover, the relative preservation of executive functions in some patients suggests that other mechanisms may be involved in the development of levodopa-resistant freezing. The pedunculopontine nucleus area (PPNa) is a likely candidate. We report a beneficial effect of PPNa stimulation on freezing and falls related to freezing in some patients. However, our results are disappointing compared to the high levels of expectation raised by previous open label studies. Further controlled studies are needed to determine whether optimization of patient selection, targeting and setting of stimulation parameters might improve the outcome to a point that could transform this experimental approach to a treatment with a reasonable risk–benefit ratio.

Keywords: Parkinson's disease, gait disorders, pedunculopontine nucleus, deep brain stimulation

Adresse du Laboratoire: Grenoble Institut des Neurosciences, Centre de Recherche Inserm U836-UJF-CEA-CHU, Bâtiment Edmond J. Safra. Chemin Fortuné Ferrini. Université Joseph Fourier-Site Santé La Tronche, 38042 Grenoble Cedex 9.