HAL
open science

Rôle du noyau sous-thalamique et du noyau pédonculopontin dans la marche et l'équilibre chez l'homme

Adele Demain

▶ **To cite this version:**

Adele Demain. Rôle du noyau sous-thalamique et du noyau pédonculopontin dans la marche et l'équilibre chez l'homme. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066485 . tel-01372198

HAL Id: tel-01372198

https://theses.hal.science/tel-01372198v1

Submitted on 27 Sep 2016

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 Pierre et Marie Curie

Spécialité Neurosciences

Ecole ED3C (Cerveau-Cognition-Comportement)

Présentée par

Melle Adèle DEMAIN

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Sujet de la thèse :

RÔLE DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE ET DU NOYAU PEDONCULOPONTIN DANS LA MARCHE ET L'EQUILIBRE CHEZ L'HOMME

Soutenue le 26 septembre 2014

Devant le jury composé de :

M. le Pr Jean-Claude Dussaule	Président
M. le Pr Jean-Philippe Azulay	Rapporteur
M. le Dr Paul Sauleau	Rapporteur
Mme. le Pr Marie Vidailhet	Examinateur
M. le Pr Manh Cuong Do	Examinateur
Mme. le Dr Marie-Laure Welter	Directeur

Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie

Spécialité Neurosciences

Ecole ED3C (Cerveau-Cognition-Comportement)

Présentée par

Melle Adèle DEMAIN

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Sujet de la thèse :

RÔLE DU NOYAU SOUS-THALAMIQUE ET DU NOYAU PEDONCULOPONTIN DANS LA MARCHE ET L'EQUILIBRE CHEZ L'HOMME

Soutenue le 26 septembre 2014

Devant le jury composé de :

M. le Pr Jean-Claude Dussaule	Président
M. le Pr Jean-Philippe Azulay	Rapporteur
M. le Dr Paul Sauleau	Rapporteur
Mme. le Pr Marie Vidailhet	Examinateur
M. le Pr Manh Cuong Do	Examinateur
Mme. le Dr Marie-Laure Welter	Directeur

Résumé

Le rôle respectif des ganglions de la base (GB) et de la région locomotrice mésencéphalique (RLM) dans le contrôle locomoteur et postural n'est pas clairement établi chez l'homme. Au sein de ces circuits, le noyau sous-thalamique (NST) et le noyau pédunculopontin (NPP), deux structures interconnectées, semblent particulièrement impliquées dans les processus nécessaires au contrôle du pattern locomoteur et du maintien de l'équilibre. En effet, chez les patients avec maladie de Parkinson (MP), caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques et représentant un modèle de dysfonctionnement des ganglions de la base, il existe des dysfonctionnements importants de l'activité neuronale du NST qui seraient à l'origine d'un freinage excessif du mouvement allant jusqu'au blocage moteur, caractérisé par un freezing de la marche chez certains patients. Dans le NPP, des lésions des neurones cholinergiques sont retrouvées chez les patients parkinsoniens présentant des chutes. Dans ce travail de recherche, nous avons étudié d'une part le rôle du NST et d'autre part les effets de la modulation de l'activité du NPP sur les différentes étapes de l'initiation de la marche chez les patients avec MP. Chez les patients avec MP, nous avons retrouvé une modulation de l'activité neuronale du NST avec une synchronisation dans la bande de fréquence alpha précédant les ajustements posturaux anticipatoires et l'exécution du pas, possiblement en cohérence avec le NPP. La stimulation à basse fréquence du NPP induit une amélioration du contrôle postural sans effet significatif sur le pattern locomoteur. Ces données suggèrent que le NST est impliqué dans la préparation de l'initiation de la marche, et que le NPP a un rôle prépondérant pour le contrôle postural chez l'homme. Dans une seconde partie, nous avons examiné le rôle des lésions du circuit cortex-GB-NPP dans la survenue du freezing de la marche et des chutes dans une population de sujets âgés non-parkinsoniens et ainsi démontré une lésion sélective du circuit cortex moteur-NPP chez ces sujets. Finalement, l'ensemble de ces données conforte les hypothèses physiopathologiques à l'origine des troubles de la marche et de l'équilibre chez les patients parkinsoniens avec des lésions et/ou un dysfonctionnement du circuit cortex-GB-NPP-.

Mots clés : Maladie de Parkinson, troubles de la marche et de l'équilibre, noyau sous-thalamique, noyau pédunculopontin

Abstract:

The respective roles of basal ganglia (BG) and the mesencephalic locomotor region (MLR) in the postural control and locomotion are not clearly established in humans. In these circuits, the subthalamic nucleus (STN) and the pedunculopuntine nucleus (PPN), two interconnected structures, appear to be particularly involved in the process of locomotor pattern control and postural maintenance. Indeed, in patients with Parkinson's disease (PD), characterized by a progressive loss of dopaminergic neurons and representing a model of dysfunction of the basal ganglia, there are dysfunctions of STN neuronal activity that could cause excessive braking of movement underlying motor block with freezing of gait. In the PPN, greater loss of cholinergic neurons is observed in PD patients with falls. In this research, we studied 1) STN

activity and 2) the effects of modulating the PPN activity during the different stages of gait initiation in patients with PD. We found a modulation of neuronal activity of the STN with synchronization in the alpha frequency band before the postural adjustments and the execution of step, possibly with PPN coherence. Low frequency stimulation of the PPN improved postural control with no significant effect on the locomotor pattern. These data suggest that the STN is involved in the preparation of gait initiation and the PPN has a leading role in postural control in humans. In a second part, we examined the role of the cortex-BG-PPN circuit in freezing of gait and falls in a non-parkinsonian elderly population and demonstrated a selective lesion of the motor cortex-PPN circuit in these subjects. Taken together, these data support the pathophysiological hypothesis for the origin of abnormal gait and balance in patients with Parkinson disease, with lesion and/or dysfunction of the cortex-BG-PPN.

Keywords : Parkinson's disease, gait and balance disorders, subthalamic nucleus, pedunculopontine nucleus

Adresse du Laboratoire : CRICM-UPMC/Inserm UMR-S975/CNRS-UMR7225, GH Pitié-Salpêtrière, Bâtiment ICM-5ème étage, Equipe « Thérapeutique expérimentale de la neurodégénérescence » 47 Bld de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

Remerciements

Je tiens à remercier le Dr Marie-Laure Welter, pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir fait confiance pour mener à bien ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton implication et tes critiques constructives… Merci pour tes lectures, tes re-lectures, tes re-re-relectures…

Je tiens à remercier le Professeur Jean-Claude Dussaule, pour me faire l'honneur de présider ce jury.

Je remercie le Professeur Jean-Philippe Azulay et le Dr Paul Sauleau, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Je remercie les Professeur Marie Vidailhet et Manh Cuong Do pour avoir accepté de consacrer un peu de temps pour juger ce travail.

Je remercie la fondation ICM et la RATP, pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

J'adresse mes remerciements à toute l'équipe « Thérapeutique expérimentale de la neurodégénérescence », dirigée par Etienne C. Hirsch dont Chantal François et Dr David Grabli.

Je remercie toute l'équipe du CIC : Pr Jean-Christophe Corvol, Maya, Christine, Christiane, Fabienne, Geoffrey, Maryvonne, Géraldine, Jacqueline, Marie-France, Tatiana, Florence, Julia, Cécile, Vanessa, Julia et Eve, de bien avoir voulu m'accueillir et m'aider dans l'organisation du protocole GBMOV…et bien évidemment les ARC/TEC (Carole, Iman, Minh-Ha, Nelly) pour leur soutien et nos moments de délires.

Je remercie tous les membres de l'équipe neurochirurgicale, en particulier le Dr Carine Karachi.

Je remercie toute l'équipe du CENIR : les 2 Eric, Sara, Kévin, les manipulateurs-radio et Jean-Eudes pour tes analyses des LFP et tes superbes images.

Je remercie les personnes de la plateforme PANAM : Amine, Xavier, Sophien, Jean-Charles pour leur aide précieuse et nos moments de doute mais aussi Aliénor, Brian, Claire, Evinaa, Jason, Kévin, Mamadou-Sady, Véronique et milles excuses à ceux que j'ai oublié de remercier.

Je tiens à remercier particulièrement mes parents, toute ma famille et tous mes amis, pour leur soutien pendant toutes ces années difficiles pour eux aussi...

Enfin, j'adresse mes remerciements aux patients et aux sujets sains, pour leur confiance et leur motivation et d'avoir accepté de participer à ces études.

Rôle du noyau sous-thalamique et de la région locomotrice mésencéphalique dans la marche et l'équilibre chez l'homme

Introduction 11
Partie I-Les bases anatomo-fonctionnelles de la locomotion et de l'équilibre : 15
I-Chez l'animal : de la lamproie au mammifère 15
I-A. La lamproie : 15
I-B. Le mammifère : la marche quadrupède 18
I-B.1. Les CPG des mammifères : 18
I-B.1.a. L'influence des afférences périphériques sur les CPG : 19
I-B.1.b. L'influence des neuromodulateurs : 22
I-B.1.c. L'influence des structures supraspinales sur les CPG : 22
I-B.2. La région locomotrice mésencéphalique (RLM): 24
I-B.2.a. Les substrats neuronaux impliqués de la locomotion et le tonus postural : . 26
I-B.2.b. L'exécution de patterns locomoteurs basiques : 28
Le système générant le rythme locomoteur : 28
Le tonus musculaire : 29
I-B.3. Les ganglions de la base : 30
I-B.3.a. L'anatomie fonctionnelle des GB: 31
I-B.3.b. Les modèles classiques de fonctionnement des ganglions de la base : 34
Le modèle d'Albin : 34
Le modèle d'Alexander et DeLong : 35
Le modèle de Parent : 35
Le modèle d'Haber : 36
Les modèles de Nambu et de Mink : 37
I-B.3.c. Le système dopaminergique : 39
I-B.3.d. Les modifications de l'activité des GB au cours du mouvement : 40
I-B.3.e. Les circuits GB–tronc cérébral : l'automatisation locomotrice et le tonus musculaire 42
I-B.4. L'hippocampe et l'hypothalamus : 44

I-B.5. Le cortex cérébral : 45
I-B.5.a. Le cortex moteur primaire : 45
I-B.5.b. Le cortex pariétal : 47
I-B.6. Le cervelet : 48
I-B.6.a. La zone médiane et le lobe flocculonodulaire : 48
I-B.6.b. La zone intermédiaire : 49
I-B.2.c. La zone latérale : 50
II-Chez l'homme : la marche bipède 51
II-A. Les structures et les bases anatomo-fonctionnelles de la marche et de l'équilibre: 51
II-A.1. Le cortex cérébral : 52
II-A.2. L'hypothalamus : 55
II-A.3. Le rôle locomoteur des ganglions de la base chez l'homme : 55
II-A.4. Le rôle du noyau pédonculopontin dans la marche et l'équilibre : 56
II-A.5. Le cervelet : 58
II-A.5.a. L'anatomie du cervelet : 58
II-A.5.b Le rôle du cervelet dans la marche et l'équilibre : 59
II-A.6. Les CPG et le rétrocontrôle sensoriel: 61
II-B. La neurophysiologie de la locomotion et du contrôle postural : 62
II-B.1. La posture érigée: 62
II-B.2. Le cycle de la marche : 64
II-B.3. L'analyse cinétique de la marche : 66
II-B.3.a. La position debout : 68
II-B.3.b. L'initiation du pas : 69
II-B.3.c. La locomotion : 71
II-B.3.d. La terminaison de la marche : 72
II-B.4. L'analyse cinématique de la marche : 73
II-B.4.a. La cinématique du bassin : 73
II-B.4.b. La cinématique de la hanche : 74
II-B.4.c. La cinématique du genou : 75
II-B.4.d. La cinématique de la cheville : 75
II-B.4.e. La cinématique du pied : 75
II-B.4.f. La cinématique de la ceinture scapulaire : 75
II-B.5. Les activités musculaires au cours de la marche : 76

II-B.5.a. Les muscles de la hanche : 77
II-B.5.b. Les muscles du genou : 77
II-B.5.c. Les muscles de la cheville : 78
II-B.5.d. La coordination musculaire : 79
Partie II-Les effets d'une lésion ou d'une dysfonction des ganglions de la base et du tronc cérébral sur la marche et le contrôle postural : 80
I- Le modèle : la maladie de Parkinson idiopathique 80
I-A. L'épidémiologie : 80
I-A.1. La prévalence : 80
I-A.2. L'incidence : 81
I-A.3. L'âge de début et la survie : 81
I-A.4. Les coûts de la maladie : 82
I-B. La neuropathologie et l'étiopathogénie: 82
I-B.1. La neuropathologie : 82
I-B.2. L'étiopathogénie : 86
I-B.2.a. Les lésions dopaminergiques : 86
Les lésions mésencéphaliques : 87
Les lésions dopaminergiques extra-mésencéphaliques : 88
I-B.2.b. Les lésions non dopaminergiques : cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques 88
Le système noradrénergique : 89
Le système cholinergique : 89
Le système sérotoninergique : 89
I-C. Les symptômes de la maladie : 89
I-C.1. Les symptômes moteurs : 89
I-C.1.a. Le tremblement de repos : 90
I-C.1.b. Le syndrome akinéto-rigide : 91
I-C.1.c. L'évolution des symptômes : 93
I-C.2.Les troubles cognitifs : 94
I-C.2.a. L'atteinte visuospatiale et des fonctions exécutives : 95
I-C.2.b. Les troubles de la mémoire : 96
I-C.2.c. Les mild cognitive impairment (MCI) et la démence parkinsonienne : 96
I-C.3. Les troubles psycho-comportementaux : 97

I-C.3.a. L'apathie, la dépression et l'anxiété : 97
I-C.3.b. La psychose, les hallucinations et le trouble du contrôle des impulsions : .. 98
I-D. Le dysfonctionnement des GB et du cortex dans la maladie de Parkinson : 100
I-D.1. Les effets de la lésion dopaminergique sur l'activité du système des GB :..... 100
I-D.1.a. Chez l'animal rendu parkinsonien : 100
Les modèles animaux :..... 100
L'activité neuronale des GB chez l'animal rendu parkinsonien :..... 102
I-D.1.b. Chez le patient parkinsonien :..... 104
Les points de méthodologie : 104
L'activité neuronale des GB chez le patient parkinsonien :..... 104
I-D.2. Les effets de la lésion dopaminergique sur les réseaux cortico-sous-corticaux-thalamiques : 110
I-D.2.a. Au repos : 110
I-D.2.b. Lors d'un mouvement :..... 112
I-E. Les traitements de la maladie de Parkinson : 114
I-E.1. Le traitement médicamenteux :..... 114
I-E.2. La stimulation cérébrale profonde (SCP) :..... 116
I-E.3.a. Les indications :..... 116
I-E.3.b. Les critères de sélection des patients :..... 116
I-E.3.c. La procédure chirurgicale :..... 117
Le repérage anatomique et électrophysiologique de la cible :..... 117
L'évaluation clinique peropératoire :..... 118
Le matériel de stimulation à haute fréquence : 118
I-E.3.d. L'effet de la SCP sur la triade parkinsonienne :..... 119
La stimulation du Vim :..... 119
La stimulation du GPi :..... 120
La stimulation du NST :..... 120
I-E.3.e. Les complications de la stimulation à haute fréquence : 121
I-E.3.f. Les mécanismes d'action de la SCP :..... 122
II- Les troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson : 123
II-A. Les aspects cliniques :..... 123
II-A.1. Au stade précoce de la maladie :..... 124
II-A.2. Au stade avancé :..... 124

II-A.2.a. Les caractéristiques physiologiques du freezing de la marche : 127
II-A.2.b. Les troubles de la posture et de l'équilibre : 129
Les troubles de la statique posturale : 129
L'instabilité posturale : 131
II-B. Les troubles de la marche et de l'équilibre, une étroite relation avec les fonctions cognitives : 134
II-C. La physiopathologie des troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson : 135
II-C.1. Le Le cortex cérébral, les ganglions de la base et les réseaux cortico-sous-corticaux : 135
II-C.2. Le tronc cérébral et le réseau cortico-sous-cortico-mésencéphalique : 137
II-C.3. Les autres anomalies : 138
Programme de recherche 1. Implication du NST dans le processus de l'initiation de la marche chez des patients parkinsoniens : résultats préliminaires 139
III. Le traitement des troubles de la marche et de l'équilibre : 157
III-A. La physiothérapie et les activités physiques : 157
III-B. Le traitement médical : 158
III-C. Le traitement chirurgical : 159
III-C.1. Le Vim : 159
III-C.2. Le NST : 159
III-C.3. Le GPi : 161
III-C.4. La SNr : 161
III-C.5. Le NPP : 162
Programme de recherche 2. Effets de la stimulation du NPP sur les troubles de la marche et de l'équilibre dopa-résistants chez des patients parkinsoniens 163
Partie III- Les troubles de la marche et de l'équilibre chez le sujet âgé : les « higher-level gait disorders » 198
I.A. L'épidémiologie et la classification clinique : 198
I.B. Les hypothèses physiopathologiques : 199
Progamme de recherche 3. Les « higher-level gait disorders » chez le sujet âgé : une pathologie mésencéphalique ? 201
Conclusions et Perspectives 214
Références bibliographiques 217

Introduction

Chez l'homme, la locomotion nécessite de pouvoir avancer tout en maintenant son équilibre postural. Ce mécanisme nécessite plusieurs étapes successives et coordonnées comprenant l'intention d'agir, la préparation, la sélection, l'initiation et l'exécution du mouvement conjointement aux ajustements posturaux, comme c'est le cas lors de l'initiation de la marche. Classiquement le système des ganglions de la base (GB) participe à ces différentes étapes mais contribue aussi à l'automatisation de programmes moteurs appris, comme c'est le cas pour la marche automatique. Les ganglions de la base forment un système de boucles interconnectées et reliées au cortex par un ensemble de boucles. Ils sont composés d'une structure d'entrée principale: le striatum (noyau caudé, putamen et striatum ventral) et de deux structures de sortie : le globus pallidus interne (GPi) et la substance noire réticulée (SNr) qui re-projettent au cortex via le thalamus, mais aussi des afférences vers les structures mésencéphaliques telle que la région locomotrice mésencéphalique (RLM) (Redgrave et al., 2010; Takakusaki et al., 2003). Selon les modèles classiques, le système fonctionne selon une voie directe facilitatrice du mouvement reliant le striatum aux structures de sortie et une voie indirecte inhibitrice du mouvement faisant intervenir en plus le globus pallidus externe (GPe) et le noyau subthalamique (NST). Au sein de ce circuit, le NST a ainsi une position particulière car il reçoit des afférences excitatrices corticales directes (voie hyperdirecte) et inhibitrices provenant du GPe (voie indirecte). Par la voie hyperdirecte monosynaptique, le NST est activé précocement et pourrait ainsi permettre d'inhiber les mouvements non désirés en agissant comme un signal stop sur les structures de sortie des GB (Alexander and DeLong, 1986; Nambu et al., 2000). Il reçoit aussi d'autres afférences en particulier cholinergiques via le noyau pédonculopontin du tronc cérébral (NPP, qui fait partie de la RLM), dopaminergiques via la *substantia nigra pars compacta* (SNpc), et sérotoninergiques via les noyaux du raphé (Redgrave et al., 2010; Takakusaki et al., 2003). Chez l'animal, la RLM qui comprend le NPP et le noyau cunéiforme (NC) participe au contrôle du pattern locomoteur et au tonus postural (Takakusaki et al., 2003). La RLM est elle-même majoritairement sous l'influence des afférences inhibitrices provenant des GB (la SNr et le GPi). Il apparaît ici que le circuit GB-RLM est fortement impliqué dans le contrôle de la locomotion et de l'équilibre, permettant probablement l'intégration de ces deux composants pour une marche harmonieuse chez l'homme.

La maladie de Parkinson (MP), est un modèle pertinent pour étudier le rôle des GB et du tronc cérébral dans le contrôle de la locomotion et de l'équilibre. En effet, cette maladie est la conséquence d'une mort progressive des neurones dopaminergiques de la SNpc à l'origine de la voie nigrostriée, qui module l'ensemble des boucles des GB (Bergman et al., 1994). Chez les patients parkinsoniens, la dénervation dopaminergique entraîne des modifications de l'activité neuronale de l'ensemble des voies et structures des GB, en particulier au niveau du NST et du GPi (hyperactivité, augmentation des bursts et des oscillations) (Bergman et al., 1994; Hutchison et al., 1998; Rodriguez-Oroz et al., 2001). Les modifications de l'activité neuronale au sein de la SNr et du NPP, suite à la dénervation dopaminergique, sont moins clairement établies, tant chez l'homme que chez l'animal (Tai et al., 2003). Compte tenu de la position du NST au sein du circuit des GB et de la place prédominante du GPi comme voie de sortie motrice des GB, ces modifications d'activité pourraient entraîner un 'freinage' excessif et inapproprié des mouvements, avec au maximum un état de 'blocage' moteur ou freezing, observé chez ces patients (Giladi et al., 1992; Lang and Lozano, 1998). En lien avec cette hypothèse, la lésion ou l'inhibition du NST ou du GPi par la stimulation cérébrale profonde chez ces patients permet de diminuer l'akinésie en améliorant l'initiation et l'exécution du mouvement segmentaire (Anderson et al., 2005; Follett et al., 2010; Rodriguez-Oroz et al., 2005). Toutefois, chez certains patients, la modulation de l'activité du NST ou du GPi par la stimulation aurait un effet délétère sur le pattern locomoteur avec une aggravation du freezing, et le contrôle postural, et une accentuation des chutes après l'intervention (Adams et al., 2011; Ferraye et al., 2008; Tommasi et al., 2007). Par ailleurs, des données expérimentales obtenues chez les patients parkinsoniens suggèrent que la stimulation cérébrale profonde de la SNr n'améliore pas ou peu l'akinésie segmentaire, mais aurait un effet bénéfique sur les signes axiaux, de part ses projections importantes sur la RLM (Chastan et al., 2009a; Henderson et al., 2005; Takakusaki et al., 2003).

De façon récente, l'implication d'une lésion ou d'un dysfonctionnement de la RLM a été suggérée dans l'apparition des troubles de la marche (le freezing de la marche) et les chutes chez les patients parkinsoniens. En effet, une réduction de la surface mésencéphalique avec une perte des neurones cholinergiques du NPP a été rapportée chez les patients parkinsoniens présentant des chutes (Chastan et al., 2009b; Karachi et al., 2010; Snijders et al., 2011), et la réduction de la vitesse de marche serait liée à une diminution de l'activité cholinergique dans le thalamus médian (voie de projection du NPP) (Bohnen et al., 2013). Chez le singe rendu parkinsonien, la lésion des neurones cholinergiques du NPP induit des

modifications des capacités posturales et locomotrices (Karachi et al., 2010). En lien avec ces données, la stimulation électrique à basse fréquence du NPP (supposée augmenter l'activité neuronale) a été proposée chez quelques patients avec des résultats contradictoires : une amélioration notable du freezing et des chutes pour certains (Stefani et al., 2007; Thevathasan et al., 2011; Tommasi et al., 2007) et une absence d'effet significatif pour d'autres (Ferraye et al., 2010; Moro et al., 2010).

Par ailleurs, dans la population âgée sans maladie de Parkinson, les troubles de la marche et de l'équilibre peuvent se manifester par un freezing de la marche et des chutes avec un syndrome akinéto-rigide axial modéré. On parle alors de Higher-Level Gait Disorders (HLGD) (Nutt, 1994; Snijders et al., 2007). De façon récente, des données en neuroimagerie ont mis en avant le rôle de dysconnexions au sein du NPP et des régions corticales prémotrices dans la survenue de ces symptômes (Youn et al., 2012).

Finalement, l'ensemble de ces données laisse penser que deux réseaux neuronaux distincts mais interconnectés pourraient rendre compte de ces deux types d'akinésie : un premier réseau reliant NST, GB et sortie thalamo-corticale contrôlant la motricité segmentaire, et un deuxième réseau reliant NST, SNr, RLM et voie de sortie réticulospinale contrôlant la motricité axiale (Burbaud et al., 1998; Chastan et al., 2009a; Henderson et al., 2005; Takakusaki et al., 2003).

Nous avons donc voulu dans la première partie de ce travail étudier d'une part le rôle du NST et d'autre part les effets de la modulation de l'activité du NPP sur les différentes étapes de l'initiation de la marche. Pour cela, nous avons tout d'abord étudié les changements de l'activité neuronale corticale et sous-corticale lors de l'initiation du pas chez des patients avec MP, en attente d'une intervention pour stimulation bilatérale du NST. Nous avons ensuite évalué les effets de la stimulation du NPP sur l'initiation du pas et le contrôle postural chez 6 patients avec MP ayant un freezing de la marche et/ou des chutes doparésistants, afin de déterminer l'effet spécifique de la modulation de l'activité du NPP sur ces deux processus.

Dans une seconde partie, nous avons tenté de déterminer le rôle des lésions et/ou d'un dysfonctionnement au sein des circuits Cortex-GB-NPP dans la survenue du freezing de la marche et des chutes chez les patients avec un HLGD. Pour cela, nous avons étudié précisément l'anatomie cérébrale de ces patients en lien avec le déficit de l'initiation du pas, le freezing et les chutes, avec une approche couplant l'évaluation clinique et neurophysiologique.

La première partie de ce document sera consacrée à la description de ce qui est connu de l'organisation anatomo-fonctionnelle et la physiologie de la locomotion et du contrôle postural chez l'animal et l'homme. Nous aborderons ensuite les données neuropathologiques et conséquences de la perte neuronale dopaminergique sur l'activité des structures cérébrales impliquées dans ce processus physiologique, chez l'animal et chez l'homme, afin de rapporter les données recueillies dans le NST au cours de l'initiation du pas chez les patients avec MP. Nous détaillerons aussi les troubles de la marche et de l'équilibre rencontrés chez ces patients ainsi que les hypothèses physiopathologiques actuelles et les traitements proposés, ce qui nous permettra d'exposer les résultats de nos travaux sur les effets de la stimulation du NPP sur l'initiation du pas. Pour finir, nous évoquerons les troubles de la marche et de l'équilibre de type parkinsonien dans le cadre des Higher-Level Gait Disorders, afin de rapporter les données obtenues chez ces patients sur l'implication des lésions cérébrales dans la survenue de ces troubles.

Partie I-Les bases anatomo-fonctionnelles de la locomotion et de l'équilibre :

L'organisation anatomo-fonctionnelle de la locomotion varie en fonction des espèces et de leur capacité locomotrice. Chez l'invertébré (la lamproie), les centres générateurs de pattern spinaux jouent un rôle majeur. Chez le vertébré, le mammifère, la locomotion est principalement sous le contrôle des voies et structures supraspinales, en particulier le tronc cérébral mais aussi les ganglions de la base et enfin le cortex cérébral. Chez l'homme, la marche bipède a nécessité des ajustements du système locomoteur avec, en particulier, la complémentarité entre le maintien de la position érigée et la capacité d'avancer.

I-Chez l'animal : de la lamproie au mammifère

I-A. La lamproie :

Les générateurs centraux de pattern (central generator pattern-CPG) ont été identifiés au niveau spinal chez la lamproie depuis plus de 30 ans. Un CPG est un réseau qui produit un rythme automatiquement sans entrée de sources périphériques ou supraspinales. La lamproie est un vertébré inférieur aquatique qui nage en produisant une activation alternante des motoneurones du côté gauche et droit de chaque segment du corps (Grillner et al., 1995) (Figure 1). Il existe un retard de phase pour activer la centaine de segments entraînant une propagation d'ondulations des muscles dans le sens rostro-caudal, ainsi permettant de faire progresser l'animal vers l'avant. Lors de la nage, la lamproie maintient sa face dorsale vers le haut notamment grâce aux réflexes vestibulaires (Ullén et al., 1995). Dans le noir, la lamproie est capable de s'orienter grâce à l'appareil vestibulaire et la lumière pourrait affecter l'orientation de son corps. Toute déviation de l'orientation de son corps dans le plan frontal, sagittal ou horizontal induit ainsi une réponse motrice correctrice. Dans le plan sagittal ou horizontal, les corrections s'effectuent en penchant le corps du côté opposé dans le plan correspondant et dans le plan frontal, les corrections se font en modifiant le plan des ondulations locomotrices du corps (Deliagina et al., 2000; Pavlova and Deliagina, 2002; Ullén et al., 1995; Zelenin et al., 2003). Ces réponses motrices sont le fait de 4 pools de

motoneurones dans chaque segment innervant les muscles dorsaux et ventraux des 2 côtés (Zelenin et al., 2001) (Figure 1).

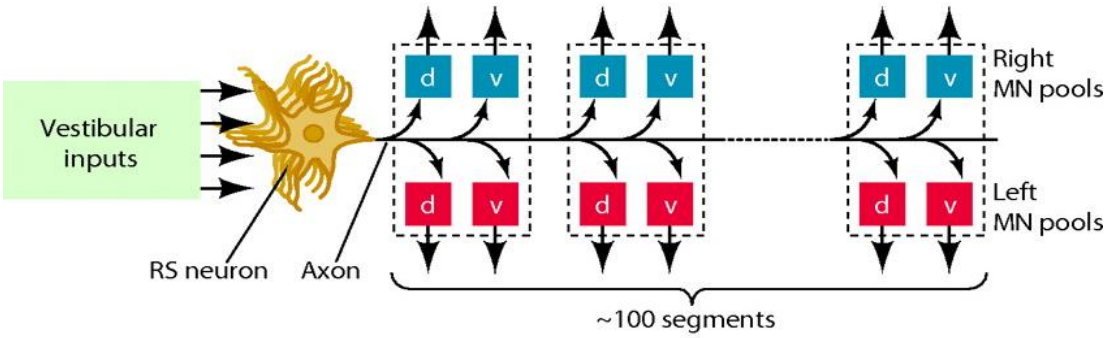


Figure 1 : Système de commande réticulospinal (RS) pour le contrôle postural chez la lamproie.

Les neurones réticulospinaux envoient des axones à la moelle épinière qui atteignent principalement les segments spinaux les plus caudaux de la moelle épinière. La sortie motrice segmentaire est générée par 4 pools de motoneurones contrôlant les parties dorsale et ventrale (d et v respectivement), d'un myotome des 2 côtés. Les neurones réticulospinaux pourraient exercer leur effet sur les pools directement ou par des interneurones. Les neurones réticulospinaux reçoivent ainsi des inputs vestibulaires (Delagiana et al., 2006).

Les commandes pour modifier l'orientation du corps lors de la nage sont transmises du tronc cérébral vers la moelle épinière notamment par les neurones réticulospinaux (voie descendante principale). Chaque groupe de neurones réticulospinaux provoque une réponse motrice qui contrecarre une déviation par rapport à l'orientation stabilisée. Le système stabilise l'orientation lorsque les 2 réflexes vestibulaires antagonistes s'équilibrent l'un l'autre (Figure 2).

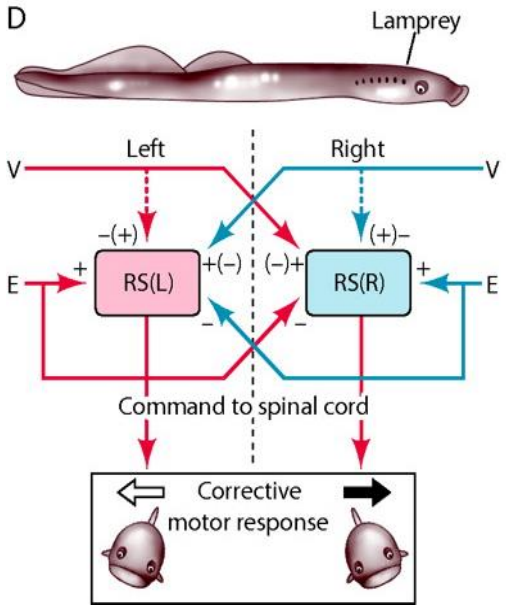


Figure 2 : Réseaux posturaux dans le système de roulis chez la lamproie.

Deux groupes de neurones RS droits et gauches reçoivent des afférences provenant des labyrinthes (V) et des yeux (E). Ils affectent le réseau spinal pour évoquer le roulis chez la lamproie. Les signes + et – indiquent les effets excitateurs sur les neurones RS produits par les inputs sensoriels. Les signes entre parenthèses indiquent les effets mineurs (Delagiana et al., 2006).

Les principaux acteurs du réseau segmentaire générant des bursts chez la lamproie sont les interneurones prémoteurs glutamatergiques qui activent les motoneurones via les récepteurs AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ces interneurones forment un pool dans chaque segment s'excitant l'un l'autre, fournissant le centre générant les bursts (Buchanan and Grillner, 1987; Cangiano and Grillner, 2005). Ils sont activés par les neurones réticulospinaux et le niveau excitateur détermine le taux de bursts. Chaque burst de la population de neurones est déterminé par les interactions synaptiques dans le pool excitateur et par les propriétés de membrane des interneurones prémoteurs excitateurs. L'entrée des ions Ca^{2+} (par les récepteurs NMDA et les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants) pendant les bursts active les canaux potassiques dépendant du calcium qui hyperpolarisent les neurones et ainsi ferment les canaux NMDA et diminuent la facilitation mutuelle dans la population des interneurones. En plus de générer des bursts, les interneurones activent aussi des interneurones inhibiteurs croisés qui coordonnent les noyaux des interneurones excitateurs des 2 côtés de sorte qu'un pattern alternatif émerge. Les interneurones inhibiteurs coordonnent ainsi l'action réciproque (Figure 3). Au niveau segmentaire, les CPG permettent ainsi une alternance d'activité locomotrice entre les 2 côtés.

La lamproie nage avec des ondulations qui se transmettent le long du corps et permettent la propulsion de l'animal vers l'avant grâce à un retard de phase entre l'activation des segments successifs le long du corps (Grillner, 2003) (Figure 3). Ce retard de phase diminue avec l'augmentation de la vitesse et peut cependant être inversé lors de la nage vers l'arrière. Cette propagation des ondulations signe une coordination entre les segments de la lamproie (Figure 3).

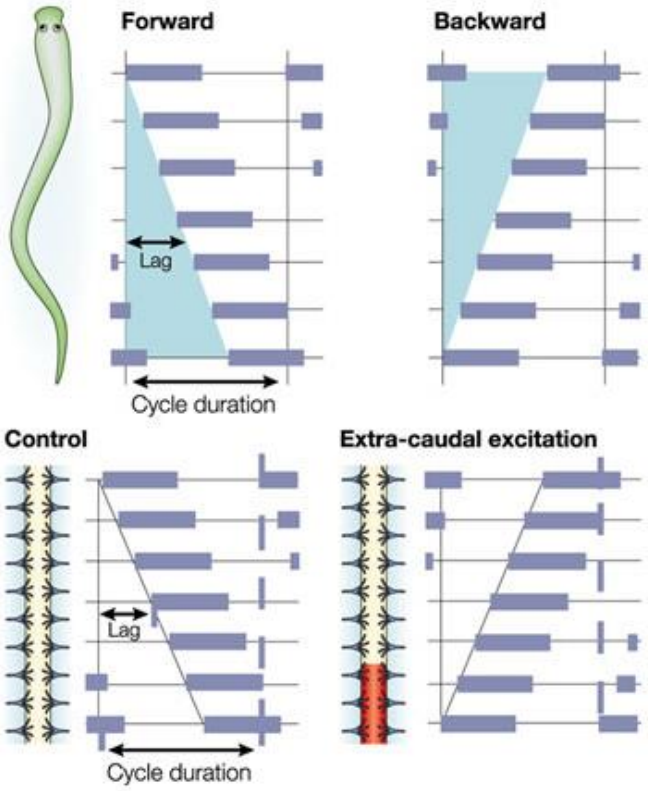


Figure 3 : Coordination intersegmentaire chez la lamproie.

En haut : La lampoie nage en produisant des ondes mécaniques qui sont transmises le long du corps. Comme illustré, pendant la locomotion vers l'avant, on note un retard entre les segments consécutifs de la moelle épinière. Ce retard peut être inversé avec une propagation de l'onde de la queue vers la tête lors de la locomotion vers l'arrière. En bas: Sur la moelle épinière isolée, un retard de phase rostro-caudal peut aussi être produit, la capacité à générer un retard de phase constant est inhérent à la moelle épinière. Le pattern peut être inversé si l'excitation est ajoutée à la moelle épinière caudale.

I-B. Le mammifère : la marche quadrupède

I-B.1. Les CPG des mammifères :

Chez les mammifères et autres vertébrés, les générateurs de pattern centraux (CPG) peuvent produire des variantes d'un pattern moteur rythmique telles que la marche et la course. La marche, chez les animaux intacts, repose sur l'activation et la coordination appropriée d'une large variété de muscles dans un pattern dépendant de la phase. Ce pattern est stéréotypé et difficile à modifier.

Chez les chats, après une section médullaire et des racines dorsales, il existe des contractions rythmiques dans les muscles fléchisseurs et extenseurs de cheville, en alternance indiquant que la moelle est capable de générer, de façon autonome, une activité rythmique musculaire alternante (Brown, 1911). Le chat est alors capable de « marcher » normalement sur tapis roulant (Grillner and Zangger, 1975). Les mouvements des pattes arrière induiraient

des mouvements des pattes avant lors de la locomotion vers l'avant (Grillner and Zangger, 1984). La coordination entre les membres avant et arrière au cours de la marche est détériorée après une lésion du tronc cérébral ou de la moelle épinière. D'autres études rapportent l'importance de la coordination entre les membres chez le chat intact et le chat spinalisé chronique. Cependant, cette coordination entre les membres n'est pas absolument essentielle pour la genèse du rythme puisque les chats spinalisés à un niveau bas sont capables de marcher avec leurs membres postérieurs sur un tapis roulant malgré le manque d'afférences des membres antérieurs (Forssberg et al., 1980). Dans de tels cas, l'activité ne peut pas être expliquée par les réflexes d'étirement car l'activité est générée au cours des périodes d'étirement des muscles (Barbeau and Rossignol, 1987).

I-B.1.a. L'influence des afférences périphériques sur les CPG :

D'après des études sur les animaux spinalisés, il apparaît que les signaux descendants ne sont pas requis pour initier l'activité motrice. En effet, la plupart des vertébrés récupèrent la marche des pattes arrière suite à une lésion complète de la moelle épinière s'ils sont placés sur un tapis roulant, après quelques semaines d'entraînement toutefois (Rossignol et al., 2009). Le pattern locomoteur est alors sous la dépendance des signaux provenant de la périphérie. Chez les chats adultes avec une section complète de la moelle épinière au niveau thoracique, différents patterns moteurs rythmiques des pattes arrière peuvent aussi être générés, en particulier la marche. Ces mouvements rythmiques sont initiés par différents stimuli sensoriels (Barbeau and Rossignol, 1987; Etlin et al., 2010; Lev-Tov et al., 2010). Par exemple, après quelques semaines d'entraînement locomoteur, la marche au niveau des pattes arrière est initiée quand les pattes touchent le tapis roulant. La locomotion peut aussi être induite sans contact avec le tapis roulant si les pattes sont pendantes. Le circuit des CPG lombosacrés est aussi capable de reconnaître les afférences sensorielles et de produire le pattern rythmique par défaut (évoqué par la moelle épinière) correspondant au rythme locomoteur obtenu après décérébration chez les chats adultes.

La stimulation mécanique ou électrique des afférences sensorielles dans la moelle épinière, des racines dorsales ou des nerfs périphériques peuvent aussi initier ou modifier l'activité locomotrice, tout comme la modulation pharmacologique. Dans une préparation *in vitro* de rats néonataux avec pattes arrière attachées, la locomotion peut être évoquée en appliquant de la sérotonine (5-hydroxytryptamine) et du NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique), ou en stimulant électriquement la racine dorsale controlatérale L5 avec une

altération du pattern rythmique des muscles des pattes arrière (Klein, 2010). L'effet de ces différents protocoles de stimulation persiste suite à la déafférentation, indiquant que les mécanismes impliqués sont intrinsèques aux circuits des CPG spinaux. La stimulation électrique des afférences dans ou se projettant à la moelle épinière altère le pattern locomoteur, tout comme la modulation pharmacologique.

Toutefois, le système nerveux est capable de générer une sortie motrice rythmique en l'absence de feedback périphérique (Delcomyn, 1980). En effet, le feedback sensoriel peut conduire ou terminer un comportement rythmique sans être nécessaire pour l'expression normale du comportement. Ainsi, les afférences sont habituellement vues comme importantes mais extrinsèques au fonctionnement des CPG. Trois rôles potentiels du feedback afférent ont été identifiés dans la production des mouvements rythmiques et leur adaptation (Pearson, 1993). Le premier rôle est de renforcer les activités des CPG, particulièrement celles impliquant les muscles comme les extenseurs des membres postérieurs pendant la phase d'appui. Le second rôle est une fonction de 'timing' par laquelle le feedback sensoriel fournit l'information pour assurer que la sortie motrice soit appropriée pour la partie du corps concernée. Le troisième rôle est de faciliter les transitions de phase dans les mouvements rythmiques.

Les récepteurs cutanés à bas seuil exercent une influence excitatrice sur la locomotion chez le chat dépendant de la phase du cycle de marche, illustrant le second rôle des afférences sensorielles. Par exemple, la stimulation des nerfs cutanés innervant le dos du pied favorise l'activité des extenseurs pendant la phase d'appui et de l'activité des fléchisseurs pendant la phase oscillante lors de la locomotion fictive des chats paralysés ou décérébrés avec la moelle épinière sectionnée (Guertin et al., 1995; LaBella et al., 1992). La convergence de l'information des CPG locomoteurs sur les interneurones segmentaires dans la voie oligosynaptique des récepteurs cutanés aux motoneurones alpha serait aussi source de la modulation du réflexe observée chez le chat pendant la locomotion fictive.

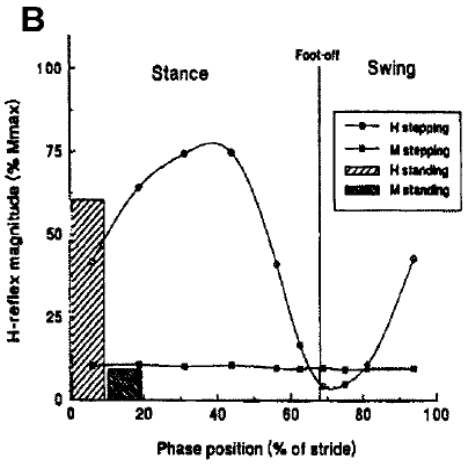


Figure 4 : Rôle des afférences Ia dans la marche.

Modulation du réflexe du muscle soléaire pendant la marche, en comparaison à la position debout (Brooke et al., 1997).

L'étendue de la modulation est dépendante de la tâche, plus grande pendant la marche que lors de la position debout statique (Stein and Capaday, 1988) (Figure 4). Son atténuation augmente avec la vitesse de marche sous la dépendance des afférences Ia des muscles extenseurs du genou et de la hanche (Brooke et al., 1997). L'extension de la hanche active les afférences provenant des fuseaux neuromusculaires des muscles fléchisseurs de hanche étirés, provoquant ainsi le réflexe d'étirement monosynaptique, qui initie une bouffée dans les fléchisseurs à la fin de la phase d'appui (Andersson et al., 1981). La stimulation des afférences Ib des organes tendineux de Golgi des extenseurs du genou et de la cheville pendant la locomotion fictive chez les chats avec section aigue de la moelle épinière évoque une excitation des motoneurones des extenseurs plutôt qu'une inhibition autogénique Ib anticipée (Gossard, 1996) (Figure 5). Les afférences Ia et Ib des muscles extenseurs participent aussi à l'amplitude, la durée et le timing de l'activité des extenseurs ipsilatéraux (Guertin et al., 1995). Deux autres voies seraient actives uniquement au cours de la locomotion : une voie excitatrice disynaptique avec les afférences du groupe Ib aux motoneurones des extenseurs et une voie oligosynaptique avec les afférences du groupe Ib aux motoneurones des extenseurs via les CPG (modèle 'half center') (Figure 5).

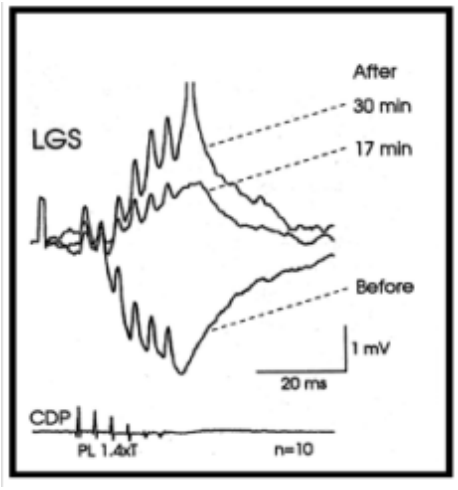


Figure 5 : Rôle des afférences Ib dans la marche.

Les traces du haut son moyennées des enregistrements intracellulaires de 10 motoneurones des muscles soléaire-gastrocnémien latéral de chats avec moelles épinière sectionnées en réponse à la stimulation le nerf plantaire avant, 17 minutes après et 30 minutes après l'injection de L-dopa pour évoquer la marche fictive. La trace du bas montre des potentiels de la corne dorsale alignés aux enregistrements intracellulaires (Gossard et al., 1994).

I-B.1.b. L'influence des neuromodulateurs :

Comme expliqué précédemment, les neuromodulateurs qui augmentent ou diminuent l'effet des neurostransmetteurs, peuvent modifier les propriétés fonctionnelles des CPG (Cazalets et al., 1992; Katz, 1995). Parmi les neuromodulateurs, on trouve par exemple, la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine et l'histamine. Les CPG ne produisent pas des patterns moteurs stéréotypés et immuables mais plutôt des patterns adaptables et flexibles qui sont sculptés par des mécanismes plastiques. Ces substances altèrent les propriétés fonctionnelles des circuits neuronaux en facilitant, diminuant ou initiant l'activité motrice mais aussi en modifiant les caractéristiques cellulaires et synaptiques des neurones. Dans les réseaux des CPG, les neuromodulateurs sont classifiés comme intrinsèques ou extrinsèques. Les premiers font partie intégrante des CPG alors que les deuxièmes modulent l'activité des CPG via d'autres régions du système nerveux (Katz, 1995). L'action de ces neuromodulateurs sur les CPG locomoteurs n'est toutefois pas clairement définie (Barthe and Clarac, 1997).

I-B.1.c. L'influence des structures supraspinales sur les CPG :

Le contrôle supraspinal des CPG est similaire entre les différentes espèces de vertébrés (Grillner, 1997). Chez le chat décérébré, la marche quadrupède est évoquée par la stimulation électrique de la région locomotrice mésencéphalique (RLM) (Grillner et al., 1966; Grillner and Lund, 1966; Shik and Orlovsky, 1976). Le pattern de la locomotion des chats après

décortication cérébrale est similaire à celle des chats intacts supposant que le pattern est principalement généré par les structures sous-corticales (Bjursten et al., 1976; Douglas et al., 1993; Miller et al., 1975).

L'initiation de la locomotion se fait par l'activation des neurones réticulospinaux au sein du tronc cérébral. Chez le chat, 2 voies descendantes distinctes sont impliquées : 1) le faisceau longitudinal médian avec des neurones ayant pour origine la formation réticulaire pontomédullaire médiane et 2) la voie vestibulospinale latérale avec des neurones ayant pour origine le noyau vestibulaire latéral. La transmission aux motoneurones des muscles fléchisseurs est facilitée pendant la phase de flexion lors de la locomotion, alors que la transmission aux motoneurones des muscles extenseurs est facilitée pendant la phase d'extension. Il a été démontré que cette modulation pourrait impliquer la convergence prémotoneuronale des afférences descendantes et des CPG sur les interneurones communs. Le feedback via les neurones spinoréticulaires et les afférences d'autres régions cérébrales apparaissent toutefois nécessaires pour stabiliser le rythme locomoteur (Cohen et al., 1996b). Le tronc cérébral ayant une fonction de 'gating' liée à la locomotion impliquant les afférences spinoréticulaires ainsi que d'autres formes d'afférences.

Cinq fonctions des régions supraspinales dans le contrôle de la locomotion sont ainsi décrites : 1) activer les CPG, 2) contrôler l'intensité des CPG, 3) maintenir l'équilibre pendant la marche, 4) adapter le mouvement aux conditions externes et 5) coordonner la locomotion avec d'autres actions motrices (Orlovsky, 1991). Les CPG sont capables de générer les patterns complexes de l'activité musculaire requis pour la locomotion. En dehors de la RLM, les principales régions supraspinales impliquées dans ce contrôle sont le cortex sensorimoteur, le cervelet et les GB.

Différentes structures télencéphaliques et diencéphaliques projettent directement à la RLM et à la formation réticulaire (Grillner et al., 1997). D'autre part, d'importantes voies neuromodulatrices ont pour origine le tronc cérébral et projettent à la moelle épinière : les voies sérotoninergiques (le noyau raphé), la voie noradrénergique (le locus coeruleus) et la voie dopaminergique (l'hypothalamus) (Jordan et al., 2008). Les projections à la moelle épinière sont étendues et les neuromodulateurs peuvent être libérés à des synapses spécifiques ou dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs sont libérés partout dans la moelle épinière. Les sous-types de récepteurs sont distribués de façon différentielle le long des segments spinaux supposant que ces neuromodulateurs pourraient exercer des effets différents sur la genèse du rythme et du pattern pour les mouvements rythmiques nécessaires à la

locomotion. Ainsi, différents comportements locomoteurs pourraient dépendre de voies descendantes séparées. Concernant l'initiation de la locomotion, celle-ci semble toutefois être autonome (Barrière et al., 2010; Brustein and Rossignol, 1998).

Après lésion du cortex sensorimoteur ou de la voie corticospinale, les chats sont capables de marcher à des vitesses variables mais pas lors de tâches de complexité croissante, supposant que le cortex sensorimoteur est nécessaire lors de tâches locomotrices complexes. Un composant neural prédominant absent dans ces modèles est le cervelet. Les ganglions de la base sont considérés comme partie intégrante des circuits incluant le cortex et le thalamus et impliqués dans une variété de fonctions motrices (planification, initiation, exécution et terminaison de programmes moteurs, mais aussi l'apprentissage moteur). Le cervelet et les ganglions de la base semblent jouer un rôle important dans le timing de l'activation musculaire séquentielle avec les GB opérant sur une échelle de temps plus longue.

I-B.2. La région locomotrice mésencéphalique (RLM):

La RLM est située dans la formation réticulée au sein du mésencéphale latéral. Elle comprend des neurones cholinergiques et non-cholinergiques. Deux structures principales sont décrites : le noyau pédonculopontin et le noyau cunéiforme (Figure 6).

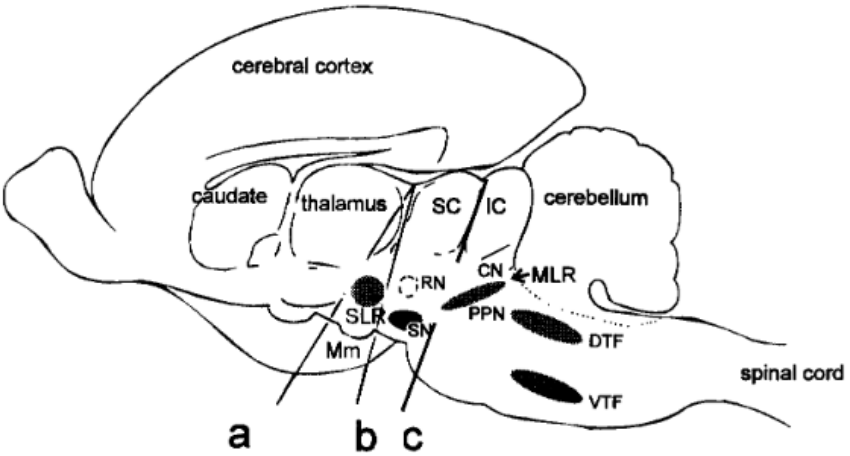


Figure 6 : Coupe sagittale du tronc cérébral du chat montrant la position de la RLM (NPP et NC).

SC : colliculus supérieur, IC : colliculus inférieur, RN : noyau rouge, SLR : région locomotrice sub-thalamique, SN : substantia nigra, Mn : corps mamillaires, PPN : noyau pédonculopontin, CN : noyau cunéiforme, MLR : région locomotrice mésencéphalique, DTF : dorsal tegmental field, VTF : ventral tegmental field (Whelan, 1996).

Classiquement, le NPP est divisé en 2 parties : la pars compacta (NPPc) et la pars dissipata (NPPd). La pars compacta se situe dans la moitié caudale du noyau et est constituée de neurones larges, arrangés densément dans la portion dorso-latérale, principalement

cholinergique (80-90 %). Dans la pars dissipata, la proportion de neurones cholinergiques est moindre (environ 25 %) (Manaye et al., 1999). Les neurones cholinergiques co-expriment aussi d'autres neurotransmetteurs : glutamate, GABA, oxyde nitrique, substance P. Les neurostransmetteurs des neurones non-cholinergiques sont : le glutamate, le GABA et la dopamine.

Le NPP est largement connecté à d'autres structures cérébrales avec des projections ascendantes vers les GB et le thalamus, et descendantes vers la moelle épinière et les formations réticulaires pontique et médullaire (Jenkinson et al., 2009) (Figure 7). Des projections importantes de la substantia nigra pars reticulata (structure de sortie des GB) vont vers le NPP (Beckstead et al., 1979; Carpenter et al., 1981; Jackson and Crossman, 1983; Mesulam et al., 1992; Saper and Loewy, 1982). Les cibles majeures du NPP sont ainsi la substantia nigra et le NST, avec une projection relativement moins importante au pallidum (Bevan et al., 1995). L'innervation ipsilatérale de ces noyaux prédomine avec une faible innervation controlatérale. L'autre voie ascendante majeure du NPP est les noyaux médians du thalamus dont la plus importante afférence cholinergique provient des neurones cholinergiques du NPP. Des afférences corticales directes avec des fibres provenant des cortex moteur primaire, prémoteur dorsal et ventral, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et les champs oculomoteurs frontaux projettent vers le NPP (Jenkinson et al., 2009). Le noyau rouge projette aussi vers le NPP (Hazrati and Parent, 1992). En retour, les neurones cholinergiques et glutamatergiques du NPP projettent principalement à la SNpc. Le NPP projette des afférences vers le NST (Carpenter et al., 1981; Edley and Graybiel, 1983; Graybiel, 1977; Hammond et al., 1983; Jackson and Crossman, 1981; Nota and Cole, 1978). Le NPP projette aussi vers le globus pallidus (DeVito et al., 1980). Il existe également des projections ipsilatérales du NPP au striatum avec une plus petite composante controlatérale. Ces terminaisons se propagent au noyau caudé et au striatum. La projection cholinergique a une influence importante sur les neurones dopaminergiques de la SNc. Le NPP a des connections cholinergiques avec la formation réticulaire médullaire et mésencéphalique et projette des connections directes à la moelle épinière (Jenkinson et al., 2009).

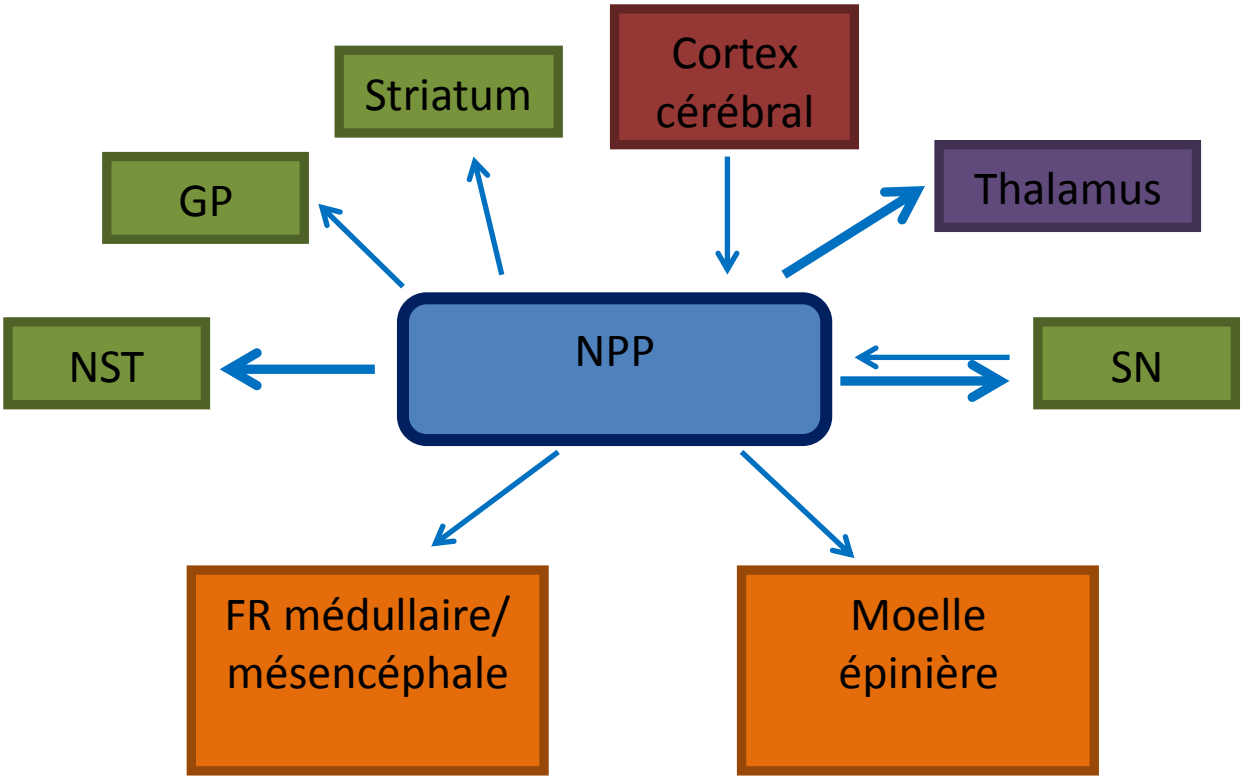


Figure 7 : Afférences et efférences du NPP.

GP : globus pallidus, NST : noyau sous-thalamique, NPP : noyau pédonculopontin, SN : substantia nigra, FR : formation réticulée. Les flèches épaisses correspondent aux projections principales. Les flèches bleues représentent un effet excitateur.

I-B.2.a. Les substrats neuronaux impliqués de la locomotion et le tonus postural :

La région locomotrice mésencéphalique (RLM) est une région fonctionnelle impliquée dans l'initiation de la locomotion en lien avec ses connections avec les GB et la moelle épinière (Armstrong and Drew, 1986). La RLM est principalement située dans et autour du noyau cunéiforme, incluant la partie dorsale du NPP (Grillner et al., 1997). L'activation des neurones cholinergiques du NPP est requise pour initier la locomotion (Garcia-Rill, 1991). La stimulation électrique ou chimique dans la partie *pars compacta* du NPP où les neurones cholinergiques sont abondamment localisés induit la locomotion (Garcia-Rill et al., 1987a). La locomotion induite par la stimulation de la RLM est bloquée par des injections d'antagonistes cholinergiques (atropine sulfate) dans la médulla médioventrale où les fibres efférentes du NPP se terminent (Garcia-Rill and Skinner, 1987b). Les injections d'antagonistes GABA et NMDA dans le NPP suscitent la locomotion, suggèrant que les neurones cholinergiques sont sous la dépendance des afférences GABAergiques et glutamatergiques provenant des structures du prosencéphale (Garcia-Rill et al., 1985; Garcia-

Rill et al., 1990). La locomotion est également facilitée par des stimuli appliqués à la région rostrale au noyau cunéiforme (Figure 8) (Takakusaki et al., 2003).

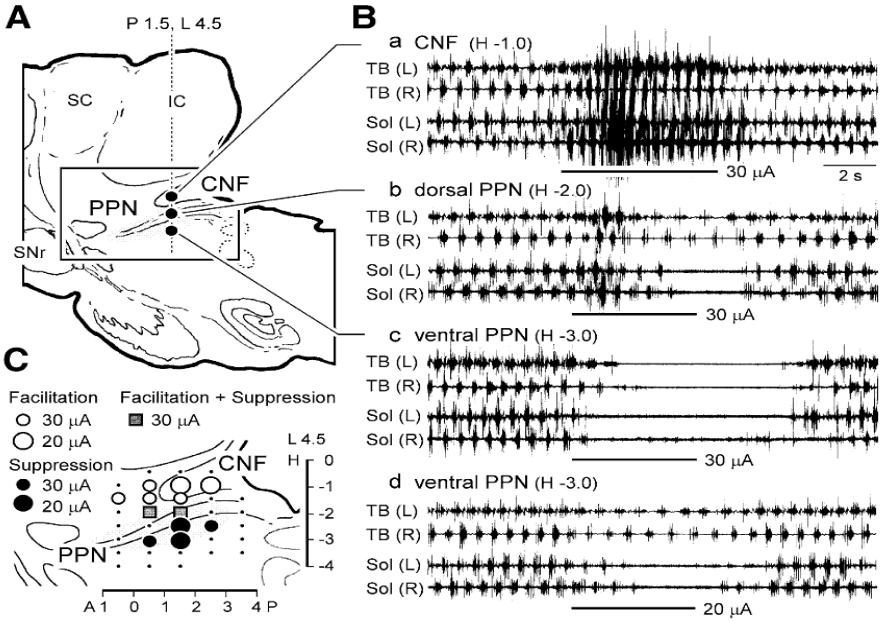


Figure 8 : Effets de stimulus mésencéphaliques sur la locomotion spontanée chez un chat décérébré précolliculaire-prémamillaire.

(A) Sites des stimuli sur une coupe sagittale au niveau L 4.5. (B a-c) Effets des stimuli répétitifs à chaque site en A sur la locomotion spontanée. (a) Stimuler le noyau cunéiforme facilite la locomotion spontanée. (b) Stimuler le NPP dorsal facilite initialement et ensuite supprime la locomotion. (c) Stimuler le NPP ventral supprime la locomotion. (d) Stimuler le NPP ventral à une intensité plus faible augmente graduellement la durée du cycle de la locomotion. L'activité EMG est enregistrée des muscles soléaire et triceps brachial. C. sites efficaces pour lesquels les stimuli facilitent (cercles ouverts) et suppriment (cercles fermés) la locomotion spontanée. Stimulation entre les 2 régions évoquées les effets mixtes (carrés pleins). Sites pour lesquels la facilitation ou la suppression sont suscitées par des stimuli avec des intensités à 20μA et 30μA sont indiqués par des grands et petits symboles, respectivement (Takakusaki et al., 2003).

Des neurones non-cholinergiques sont aussi présents, en plus grande quantité au sein de la RLM (Takakusaki et al., 2003). Chez le mammifère, le tonus musculaire des membres est aussi sous la dépendance de la RLM, dans la partie ventrolatérale du NPP (Lai and Siegel, 1990; Takakusaki et al., 2003). Les récepteurs $GABA_A$, en plus des récepteurs NMDA et non-NMDA des neurones cholinergiques sont impliqués dans la modulation du tonus musculaire. Il semble que les neurones cholinergiques modulent l'activité des neurones de la formation réticulée pontique médiane, qui activent ensuite le système inhibiteur du tonus musculaire (Takakusaki et al., 1994). Les injections d'agonistes non-NMDA dans la formation réticulée pontique médiane et la formation réticulée médullaire ventromédiane inhibent le tonus musculaire (Lai and Siegel, 1988; 1991). Ces données confirment le rôle des neurones cholinergiques et glutamatergiques projettant à la formation réticulée pontique et à la formation réticulée médullaire ventromédiane dans la régulation du tonus musculaire.

I-B.2.b. L'exécution de patterns locomoteurs basiques :

Le système générant le rythme locomoteur :

Chez le chat décérébré, la stimulation électrique appliquée à la RLM augmente tout d'abord le niveau du tonus musculaire puis entraîne l'initiation de la locomotion (Figure 9a) (Takakusaki et al., 2008). Au niveau des motoneurones des extenseurs des membres postérieurs, la stimulation de la RLM induit une dépolarisation de la membrane des motoneurones suivie par des oscillations rythmiques, indiquant que la locomotion requière le recrutement à la fois du système excitateur du tonus musculaire et du système générant la locomotion (Figure 9ca) (Takakusaki et al., 2008). Deux voies majeures provenant de la RLM vers la moelle épinière participent à ces effets : 1) la voie réticulospinale médullaire médiane, descendant dans le faisceau ventrolatéral et 2) la voie locomotrice ponto-médullaire descendant dans le faisceau dorsolatéral. Ces 2 voies activent les CPG dans la moelle épinière.

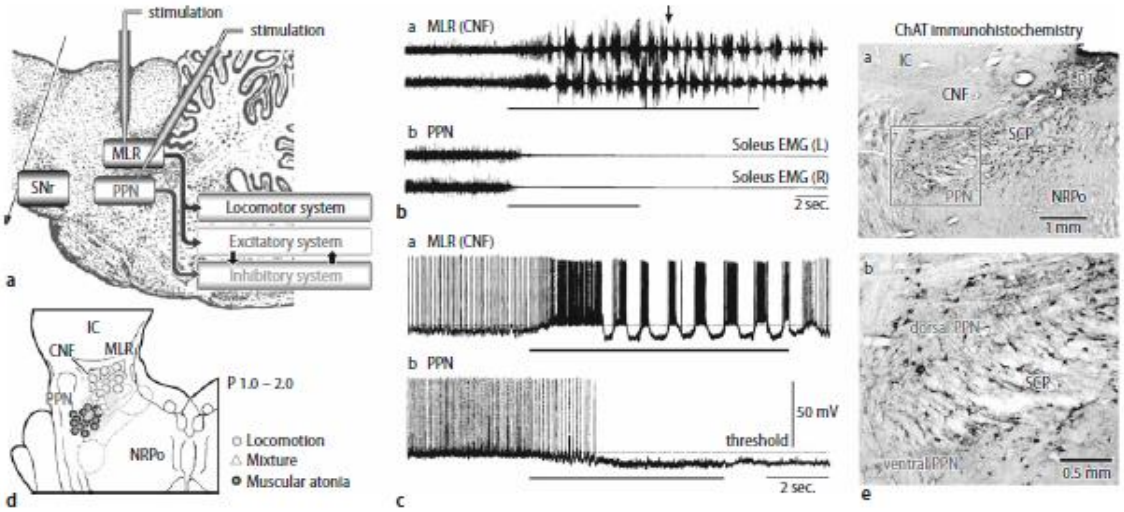


Figure 9 : Régions impliquées dans la locomotion le tonus musculaire postural chez le chat décérébré.

A. Schéma des expériences. B. (a) Stimulation répétitive (50 Hz, 30µA) du NPP induit la locomotion sur tapis roulant. La flèche indique le début du tapis roulant. (b) stimulation répétitive (50 Hz, 30µA) du NPP induit une suppression du tonus musculaire qui continue même après l'arrêt du tapis roulant. Les électromyogrammes (EMG) sont obtenus des muscles soléaire droit (R) et gauche (L). C. changements de l'excitabilité d'un motoneurone suite aux stimulations du NPP (b) et de la RLM (a). Stimulation de la RLM (50 Hz, 30µA) dépolarisent et ensuite génèrent des oscillations des potentiels de membrane du motoneurones (a). Stimulation du NPP (50 Hz, 30µA) stoppe la décharge et hyperpolarise le membrane du motoneurone. D.Sites de stimulation optimaux pour évoquer la locomotion, l'atonie musculaire et un mélange des 2 sur une coupe coronale du tronc cérébral. E. Distribution des neurones cholinergiques observés à des grossissements plus faibles (a) et plus importants (b) du tegmentum mésopontin identifiés par immunohistochimie de l'acétylcholine transférase. Abbréviations : CNF, noyau cunéiforme ; IC : colliculus inférieur ; LDT : noyau tegmental latérodorsal ; NRPo : noyau réticulaire du pont oral ; SC : colliculus supérieur ; SCP : pédoncule cérébelleux supérieur (Takakusaki et al., 2008).

Le tonus musculaire :

La voie réticulaire ponto-médullaire cholinergique excite les neurones réticulospinaux médullaires. Ces derniers excerçent des effets inhibiteurs post-synaptiques sur les motoneurones directement ou via les interneurones inhibiteurs (Chase and Morales, 1990). Une action similaire est induite de la partie ventrolatérale du NPP (Takakusaki et al., 2003; Takakusaki et al., 2004a). La stimulation électrique de la partie ventrolatérale du NPP induit une atonie musculaire qui est associée à une hyperpolarisation de la membrane des motoneurones (Figure 9 bb, 9 cb) (Takakusaki et al., 2008). Les neurones cholinergiques sont densément distribués dans les sites de stimulation optimums suggèrant que les effets inhibiteurs sont médiés par les neurones cholinergiques (Figure 9 d, e). Les projections cholinergiques du NPP induisent une activation du système inhibiteur du tonus musculaire via la formation réticulée pontique cholinergique (Figure 10). Cette formation active à son tour les neurones réticulospinaux médullaires et les interneurones inhibiteurs spinaux qui entraîne une inhibition post-synaptique sur les motoneurones alpha et gamma des muscles extenseurs et fléchisseurs, et les interneurones intercalés dans les voies réflexes spinales (Takakusaki et al., 2001; Takakusaki et al., 2003). Ainsi, le système inhibiteur du tonus musculaire contrôle à la fois le niveau du tonus musculaire en régulant l'excitabilité des motoneurones et le rythme, et le pattern locomoteur en modulant l'excitabilité des interneurones spinaux.

A l'opposé, le sytème excitateur du tonus musculaire inclut les voies descendantes monoaminergiques telles que les voies réticulospinales excitatrices, raphéspinales et coerulospinales. Ces 2 systèmes inhibiteur et excitateur ont des interactions inhibitrices réciproques. En effet, le NPP (neurones cholinergiques) et la formation réticulée pontique médiane reçoivent des projections sérotoninergiques qui ont une action inhibitrice sur ces 2 systèmes (Honda and Semba, 1994; Semba and Fibiger, 1992) (Figure 10). En conséquence, le tonus musculaire postural est régulé par un équilibre entre les systèmes excitateur et inhibiteur permettant la régulation du tonus musculaire pendant la locomotion et l'atonie musculaire pendant le sommeil (Chase and Morales, 1990; Drew et al., 1986; Siegel, 1979; Takakusaki et al., 2006).

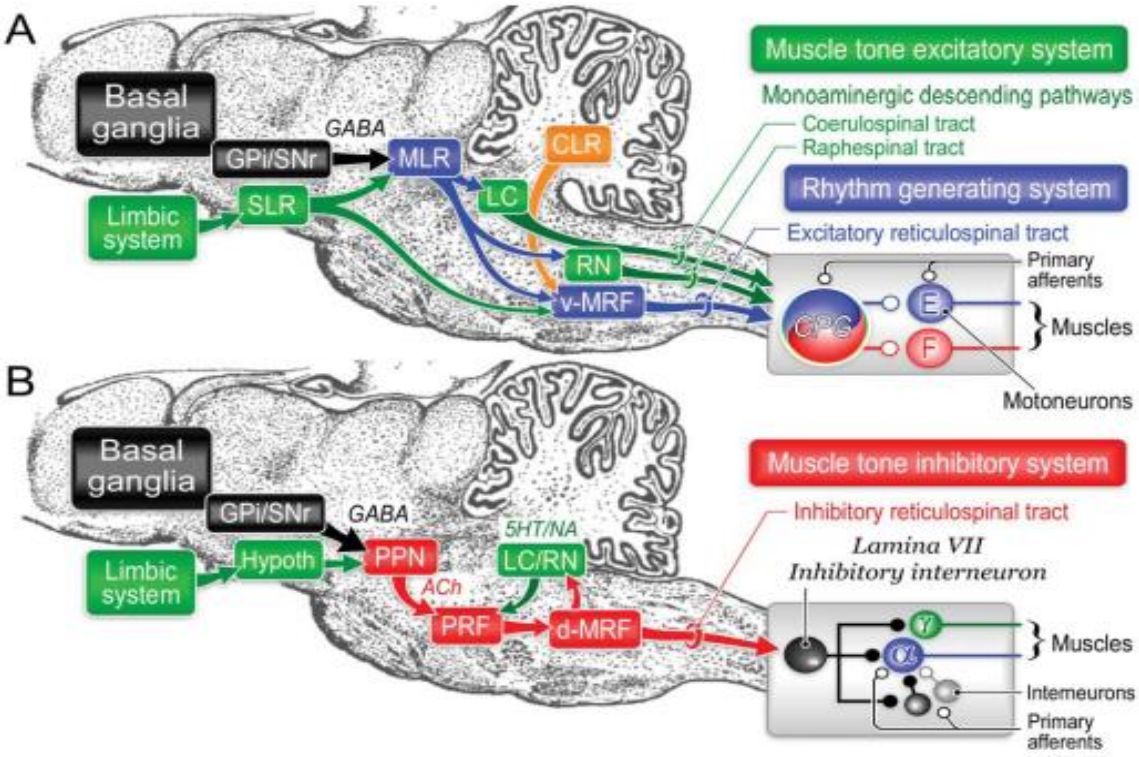


Figure 10 : Mécanismes du tronc cérébral pour contrôler le tonus musculaire postural et la locomotion chez les chats.

(A) Les signaux de la RLM activent les systèmes générateurs du rythme locomoteur et excitateur du tonus musculaire. Le système excitateur du tonus musclaire comprend la voie réticulospinale, la voie coerulospinale provenant du locus coeruleus et la voie raphéspinale provenant du noyau raphé. (B) les neurones cholinergiques du NPP activent le système inhibiteur du tonus musculaire, qui est composé des neurones de la formation réticulée pontique, des neurones réticulospinaux inhibiteurs descendants provenant de la formation réticulée médullaire dorsomédiane et des interneurones inhibiteurs de la lamina VII dans la moelle épinière. 5-HT : sérotonine, ACh : acétylcholine, E : motoneurones extenseurs, F : motoenurones fléchisseurs, NA : noradrénaline (Takakusaki et al., 2013).

I-B.3. Les ganglions de la base :

Les ganglions de la base sont des structures sous-corticales reliées au cortex, avec une organisation en boucles permettant le traitement de l'information corticale et sont modulés par la dopamine (Figure 11).

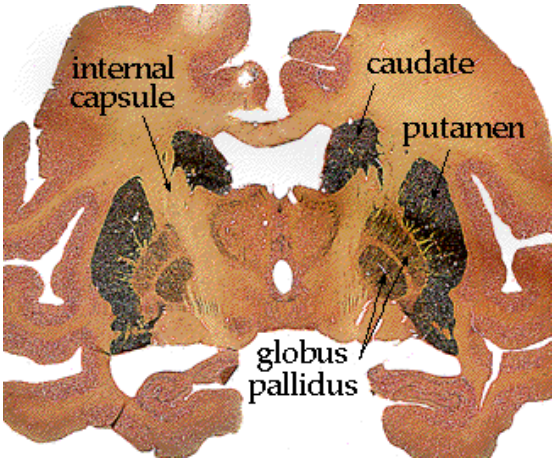


Figure 11 : Coupe coronale des ganglions de la base chez le singe.

Les noyaux qui constituent les ganglions de la base ont des origines embryologiques différentes. Le striatum est divisé en putamen et noyau caudé, par la capsule interne, et est d'origine télencéphalique. Le globus pallidus est divisé en partie interne (GPi) et partie externe (GPe) par la lame médullaire interne. Le noyau sous-thalamique est un dérivé diencéphalique et la *substantia nigra* a une origine mésencéphalique. Cette dernière est subdivisée en *pars compacta* (SNpc) qui contient les neurones dopaminergiques et *pars reticulata* (SNpr) (Figure 14).

I-B.3.a. L'anatomie fonctionnelle des GB:

Le système des GB a une polarité fonctionnelle qui est à la base du modèle classique de leur organisation anatomo-fonctionnelle (Albin et al., 1989; Alexander and Crutcher, 1990a). Les informations provenant du cortex se projettent sur 2 structures d'entrée : le striatum et le noyau sous-thalamique (NST). Les informations une fois traitées se dirigent vers 2 structures de sortie principales qui sont le GPi et la SNr.

Les structures d'entrée du système des GB sont le striatum et le noyau sous-thalamique. Le striatum reçoit ses afférences de l'ensemble du cortex (couches supra- et infragranulaies), de l'hippocampe, de l'amygdale et des noyaux intralaminaires du thalamus. Deux compartiments existent dans le striatum dorsal: les striosomes et la matrice (Graybiel, 2005). Les striosomes forment un réseau au sein de la matrice, occupant la plus grande partie du striatum. Le striatum ventral est divisé en 2 parties, core et shell. Le striatum est composé principalement des neurones épineux moyens (96%) qui sont pour la plupart GABAergiques (Braak and Braak, 1982; Braak et al., 2006). Ces neurones peuvent également contenir de la substance P, de la dynorphine et des enképhalines. Les neurones du cortex cérébral font

synapses au niveau de la tête des épines des neurones épineux du striatum. Les axones des neurones épineux présentent une arborisation collatérale, contactant des neurones épineux voisins. D'autres neurones sont présents au niveau du striatum, il s'agit d'interneurones GABAergiques et de neurones cholinergiques toniquement actifs (TANs : Tonically active neurons) (Yelnik et al., 1991).

Le NST représente l'autre structure d'entrée GB où les afférences corticales se projettent. Le NST est une structure de forme biconvexe, glutamatergique entourée par des faisceaux denses de fibres myélinisées (Yelnik and Percheron, 1979) (Figure 12). Les afférences corticales proviennent principalement du cortex moteur primaire (M1) et de l'aire motrice supplémentaire (AMS) (Nambu et al., 1996). Les projections provenant du cortex préfrontal et prémoteur sont plutôt situées ventromédialement et peu nombreuses. Les neurones localisés dans la partie dorsolatérale du NST traitent les informations sensorimotrices, les neurones provenant de la partie ventromédiane traitent les informations associatives et enfin, les neurones de la partie médiane traitent les informations limbiques (Parent and Hazrati, 1995). D'autre part, le noyau sous-thalamique présente des connexions réciproques avec le GPe et le NPP. Par injection de traceurs antérogrades dans le cortex préfrontal dorsal, cingulaire antérieur, orbitofrontal et préfrontal ventromédian de singes normaux, les régions corticales limbiques projettent à l'extrémité médiane et rostrale du NST alors que les régions associatives projettent sur la partie médiane et les régions motrices sur la partie latérale et caudale du NST (Haynes and Haber, 2013).

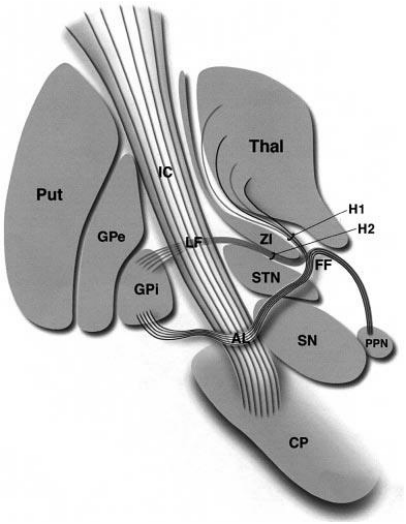


Figure 12 : Représentation des structures anatomiques majeures et des trajets de fibres associés au noyau sous-thalamique.

AL=anse lenticulaire ; CP=pédoncule cérébral ; FF=champs de Forel ; GPe=globus pallidus externe ; GPi=globus pallidus interne ; H1=Champ de Forel H1 (faisceau thalamique) ; IC=capsule interne ; LF=faisceau lenticulaire (H2) ; PPN=noyau pédonculopontin ; Put=putamen ; SN=substantia nigra ; STN=noyau sous-thalamique ; Thal=Thalamus ; ZI=zone incerta.

Les fibres du cortex moteur primaire liées à la jambe, au bras et à la face sont représentées dans la partie latérale, médiane et latérale du NST, respectivement (Nambu et al., 1996; 2000). La partie médiane du noyau reçoit aussi les fibres de l'AMS (Nambu et al., 1996; 2000) (Figure 13).

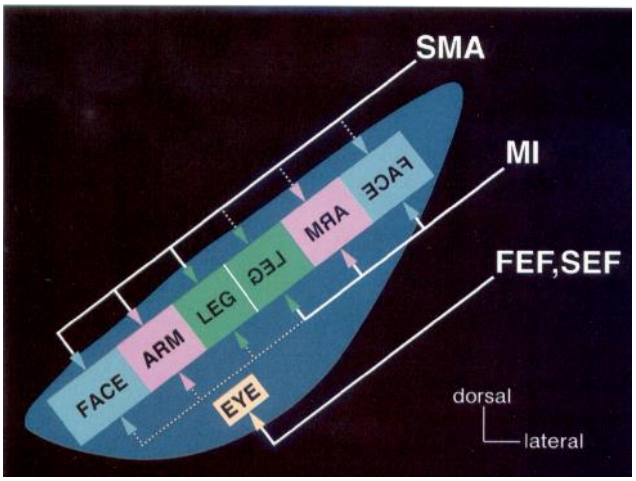


Figure 13 : Organisation somatotopique du NST.
SMA : aire motrice supplémentaire, MI : cortex moteur primaire, FEF : champ oculaire frontal et SEF : champ oculaire supplémentaire.

La projection du pallidum externe au NST représente l'une de ses afférences majeures avec une projection sur l'ensemble du NST (Parent and Hazrati, 1995). Les projections principales du thalamus au NST proviennent des noyaux parafasciculaire et centromédian du thalamus (Sugimoto and Hattori, 1983a; Sugimoto et al., 1983b). Le NST reçoit aussi des projections dopaminergiques directes de la SNc (Brown et al., 1989; François et al., 2000; Lavoie et al., 1989), qui module l'activité des afférences pallidales GABAergiques et corticales glutamatergiques. Le NPP et les noyaux tegmentaux latérodorsaux projettent des afférences cholinergiques excitatrices au NST (Jackson and Crossman, 1983; Lavoie and Parent, 1994; Lee et al., 1988) de même que les neurones non-cholinergiques du NPP (Mesulam et al., 1992; Rye et al., 1987).

En outre, le NST projette des efférences glutamatergiques excitatrices vers le GPe, le GPi/noyau entopédonculaire, la SNr et la SNpc. Le NST projette également des efférences excitatrices vers le striatum (Smith et al., 1990).

Les informations des structures d'entrée sont transmises aux structures de sortie des ganglions de la base, le GPi et la SNr qui projettent à leur tour des efférences inhibitrices

(GABA) ascendantes vers le thalamus et descendantes vers la RLM. Ils existent d'autres projections s'effectuant vers les cortex temporal et pariétal (Haber, 2003). Enfin, le thalamus projette en retour vers le cortex cérébral.

I-B.3.b. Les modèles classiques de fonctionnement des ganglions de la base :

Différents modèles de fonctionnement des ganglions de la base ont été proposés.

Le modèle d'Albin :

Le modèle d'Albin est construit sur l'existence de 2 voies distinctes (directe et indirecte). Ces 2 voies relient le striatum aux structures de sortie (GPi et SNr) (Albin et al., 1989) (Figure 17). La voie directe ne fait pas intervenir d'autres structures que le striatum et les structures de sortie. A l'opposé, la voie indirecte comporte 2 structures relais intermédiaires : le GPe et le NST. Les neurones de la voie directe portent des récepteurs dopaminergiques de type D1 alors que ceux de la voie indirecte portent des récepteurs dopaminergiques de type D2. La dopamine permet un équilibre entre ces 2 voies : un effet excitateur sur la voie directe, donc facilitatrice du mouvement, et inhibiteur sur la voie indirecte, donc inhibant le mouvement.

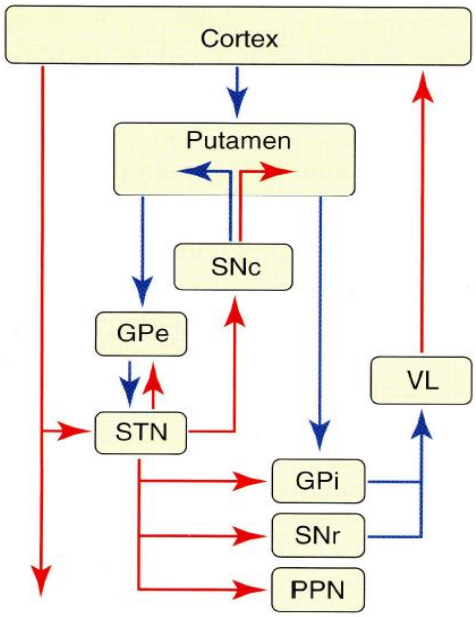


Figure 14 : Schéma d'organisation des ganglions de la base selon Albin.
En rouge : les voies excitatrices ; en bleu : les voies inhibitrices

Le modèle d'Alexander et DeLong :

Alexander et DeLong ont construit un modèle d'organisation fonctionnelle des GB avec l'intégration de circuits parallèles traitant les informations motrices, oculomotrices, associatives et limbiques (Figure 15). Les informations en provenance des aires corticales projettent sur l'ensemble des GB puis sont renvoyées au cortex via le thalamus en constituant des boucles cortico-sous-cortico-thalamo-corticales (Alexander et al., 1990b; Alexander et al., 1986). Dans ce modèle, les informations motrices, associatives et limbiques sont ségrégées au sein de ces boucles cortico sous-cortico-corticales et traitées en parallèle.

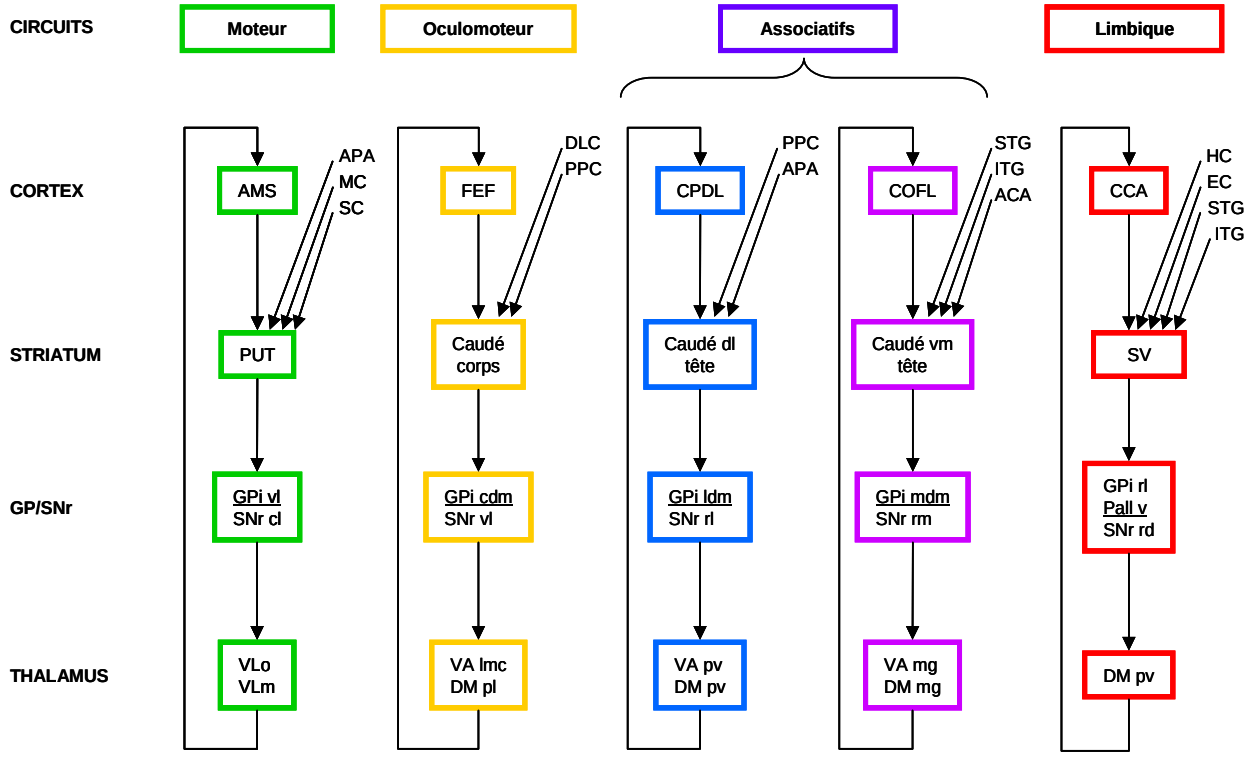


Figure 15 : Organisation parallèle des 5 circuits parallèles cortico-ganglions de la base –thalamus.
Chaque circuit engage des régions spécifiques du cortex cérébral, striatum, pallidum, substance noire et thalamus (d'après Alexander et al., 1986).

Le modèle de Parent :

Le modèle des 3 territoires a été décrit par Parent (Parent, 1990) (Figure 16). La ségrégation fonctionnelle au niveau des afférences corticales semblerait être préservée au niveau des GB. Les 3 territoires fonctionnels et distincts peuvent être combinés dans le petit

volume qu'occupe le NST qui serviraient de lien pour l'intégration des composantes motrice, cognitive et émotionnelle du comportement (Mallet et al., 2007). Chez le singe, cette subdivision fonctionnelle a été confirmée grâce à des micro-injections d'agents pharmacologiques dans le striatum, le pallidum et le NST (François et al., 2004; Grabli et al., 2004; Haynes and Haber, 2013). Chez l'homme, par immunohistochimie à la calbindine du complexe striatopallidal, il a été montré un gradient sur la base duquel 3 régions différentes sont définies : pauvrement marquée, sévèrement marquée et intermédiaire correspondant au territoire sensorimoteur, limbique et associatif respectivement (Karachi et al., 2002). La première correspond à la partie dorsale du striatum et à la partie centrale du pallidum. La deuxième correspond à la partie ventrale du striatum, au pôle antérieur du pallidum interne et à la partie sous-commissurale du pallidum externe. La région intermédiaire se situe entre les 2 premières.

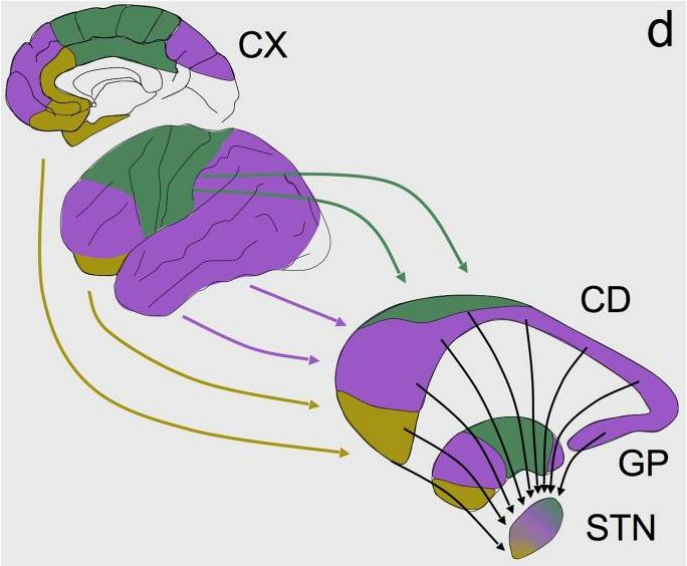


Figure 16 : Illustration schématique de la convergence des projections du cortex cérébral (CX), du noyau caudé (CD), du pallidum (GP) sur le noyau sous-thalamique (STN) (Mallet et al., 2007).

Le modèle d'Haber :

Ce modèle fait également appel aux territoires fonctionnels avec toutefois un type différent de recouvrements (Figure 17). L'interface entre les différentes régions striatales via les neurones dopaminergiques de la SNc est organisée en une spirale ascendante interconnectant différentes régions fonctionnelles du striatum (Haber, 2000). Les interactions

entre les territoires ne se feraient pas au sein de chaque noyau mais par des connections descendantes et ascendantes entre le striatum et la SNpc.

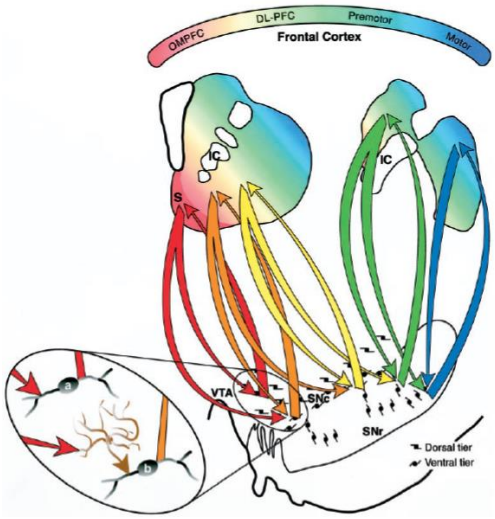


Figure 17 : Organisation des projections striatonigrostriatales (Haber, 2000).

Les modèles de Nambu et de Mink :

Ces deux modèles intégrent l'existence de la voie hyperdirecte, qui relie le cortex moteur au NST.

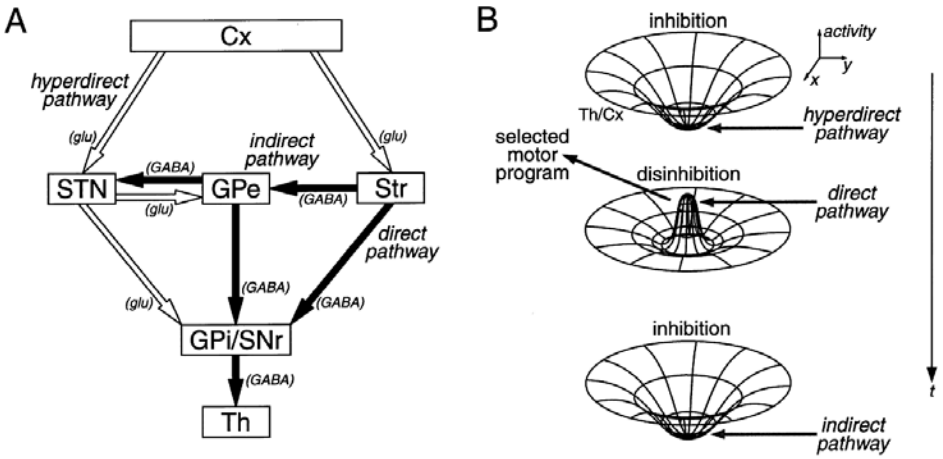


Figure 18 : Modèles de Nambu et Mink. (A) Schéma des voies hyperdirecte (cortico-NST-GPi/SNr), directe (cortico-striato-GPi/SNr) et indirecte (cortico-striato-GPe-NST-GPi/SNr).

Les flèches vides correspondent aux projections excitatrices glutamatergiques et les flèches noires aux projections inhibitrices GABAergiques ; (B) Aspects dynamiques du modèle centre-périphérie du fonctionnement des GB qui expliquent les changements d'activité dans le thalamus/cortex causés par des entrées séquentiellles par la voie hyperdirecte (haut), directe (milieu) et indirecte (bas) (Nambu et al., 2002).

Le modèle de Nambu intègre l'aspect temporel dans la régulation des mouvements volontaires (Nambu et al., 2002). En effet, la voie hyperdirecte exerce des effets excitateurs puissants sur les structures de sortie des GB, avec une conduction du signal plus rapide que les 2 autres voies (directe et indirecte). Quand un mouvement doit être initié, le signal est transmis du cortex moteur au NST par la voie hyperdirecte visant à activer le GPi, entraînant alors une inhibition de larges régions du thalamus et du cortex en lien avec le programme moteur sélectionné afin d'inhiber les autres programmes moteurs concurrents. Le signal, par la voie directe, est transmis au GPi directement pour inhiber une population spécifique de neurones pallidaux dans la région centrale, ce qui permet la désinhibition des cibles du GPi libèrant seulement le programme moteur sélectionné. Enfin, le signal atteint le GPi par la voie indirecte afin d'activer les neurones et supprimer leurs cibles. Via ce traitement de l'information, seul le programme moteur sélectionné est initié, exécuté et terminé au moment approprié, et les autres programmes en concurrence, médiés par les neurones du GPi dans la région centrale, sont annulés (Figure 18A).

Selon le modèle de Mink, lors d'un mouvement volontaire, les cortex moteur primaire, prémoteur et l'AMS activent le NST, qui à son tour active le GPi. Cette activité pallidale augmentée entraîne une inhibition des boucles thalamo-corticales et GB-tronc cérébral (Figure 18B). Parallèlement, les signaux sont envoyés de toutes les régions cérébrales au striatum. Les entrées corticales sont transformées par le striatum en une sortie dépendante du contexte et focalisée inhibant les neurones du GPi. L'activité diminuée focalement dans le GPi désinhibe sélectivement les boucles thalamo-corticales et descendantes vers le tronc cérébral. La voie indirecte, du striatum au GPi, entraîne une focalisation de la sortie. Ainsi, le résultat de l'activité des GB est le frein des programmes moteurs en concurrence et la libération focalisée du frein des programmes moteurs sélectionnés (Figure 19) (Mink, 1996).

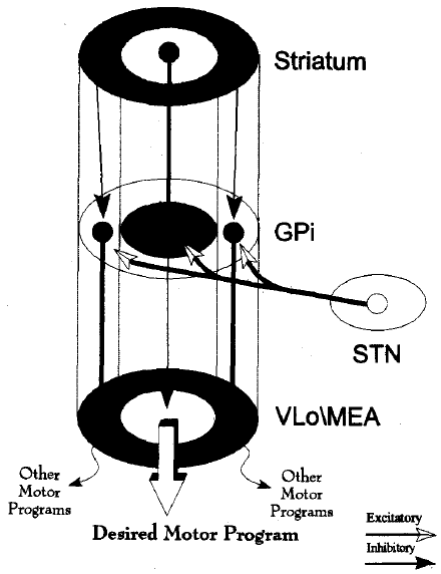


Figure 19 : Aspect spatial du modèle de Mink.

Lors d'un mouvement volontaire, les neurones subthalamo-pallidaux excitateurs augmentent l'activité des neurones pallidaux dans le territoire entourant un centre fonctionnel. Les neurones striatopallidaux inhibiteurs inhibent le centre fonctionnel, entraînant une sortie focalisée. Les changements de l'activité pallidale sont transmis aux cibles dans le thalamus et le tronc cérébral, entraînant une désihnibition des neurones impliqués dans le programme moteur désiré et l'inhibition des neurones en périphérie impliqués dans les programmes moteurs en concurrence (Mink, 1996).

I-B.3.c. Le système dopaminergique :

La balance entre les 2 voies, directe et indirecte, est régulée par la dopamine synthétisée par les neurones dopaminergiques de la SNc et de l'aire tegmentale ventrale sur les neurones striataux (Filion et al., 1994; François et al., 1999; Graybiel, 2005). Les neurones de la voie directe expriment les récepteurs dopaminergiques de type D1 avec la substance P et la dynorphine, les neurones de la voie indirecte expriment les récepteurs dopaminergiques de type D2 et l'enképhaline (Aubert et al., 2000; Gerfen et al., 1995; Le Moine and Bloch, 1995). Les récepteurs D1 sont couplés aux protéines G activant l'adénylate cyclase pour augmenter les niveaux AMP cyclique, produisant donc un effet excitateur. Les récepteurs D2 sont couplés à d'autres protéines G qui activent la phosphodiestérase pour diminuer l'AMPc, produisant ainsi un effet inhibiteur (Girault and Greengard, 2004). Ces actions entraînent une réduction de l'activité des structures de sortie, GPi et SNr (DeLong and Wichmann, 2007).

Les fibres dopaminergiques cheminent le long du faisceau et de l'anse lenticulaires, gagnent le globus pallidus (GP) avant de se projeter sur le striatum, en arborisant le putamen. Cependant, d'autres fibres progressent le long du noyau réticulaire du thalamus avant de rejoindre le noyau caudé. Le long du trajet, les fibres dopaminergiques envoient des collatérales vers le NST et le GP (Joel and Weiner, 2000).

I-B.3.d. Les modifications de l'activité des GB au cours du mouvement :

Il existe peu de données sur l'activité neuronale des GB chez le mammifère au cours du comportement locomoteur.

Chez le rat, lors de la locomotion sur tapis roulant, l'activité unitaire du NST se modifie avec principalement une augmentation du taux de décharge (de 7 Hz au repos à 11 Hz lors de la locomotion), en particulier au début de la locomotion (Figure 20) (Shi et al., 2004). Par des enregistrements en champs de potentiels du NST, il existe une augmentation de l'activité oscillatoire dans la bande gamma (53 Hz en moyenne), lors de la locomotion (Brown et al., 2002), en comparaison à l'état de repos. Ces données suggèrent que le NST est impliqué dans l'initiation de la locomotion, avec une moindre activité pour l'automatisme locomoteur, et que l'activité oscillatoire dans la bande gamma serait facilitatrice du mouvement. Dans la SNr et le Globus pallidus externe (GPe), la majorité des neurones augmentent leur taux de décharge lors de la locomotion avec une réduction de celui-ci au début (GPe : 24 % et SNr : 8 %) et à la fin (GPe : 8 %) du comportement locomoteur de l'animal (Gulley et al., 1999; Shi et al., 2004) (Figure 20). Ces données suggèrent que la SNr est aussi impliquée dans l'initiation et l'automatisme de la locomotion (Shi et al., 2004). Elle participerait aussi aux fonctions motrices de haut niveau et/ou à des aspects non-moteurs du mouvement (Wichmann et al., 2004). Par ailleurs, la SNr médiane contrôlerait la posture de l'animal, en particulier, pendant l'orientation et les mouvements de bras visuellement déclenchés (Lestienne et al., 1986). Le GPe est impliqué dans les mouvements naturels à l'initiation et à la terminaison de la locomotion et pendant la durée de la locomotion (Shi et al., 2004).

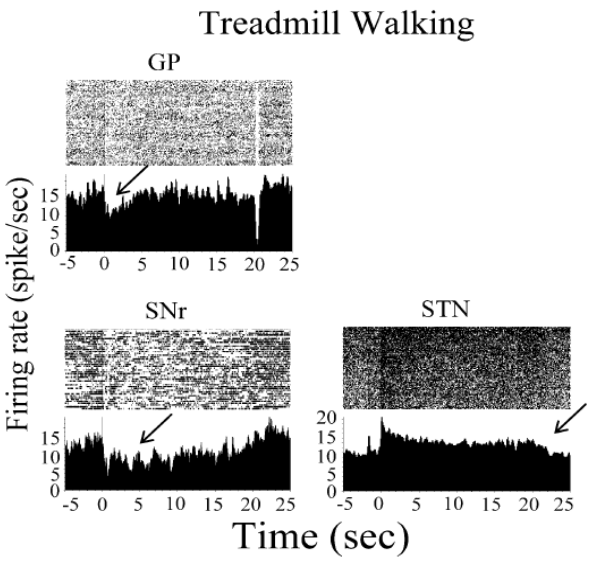


Figure 20 : Réponses neuronales du globus pallidus externe (GPe), de la substance noire réticulée (SNr) et du noyau sous-thalamique (NST) pendant la locomotion sur tapis roulant (Shi et al., 2004).

Chez le singe, l'activité des GB a été étudiée lors de mouvements du bras ou de mouvements oculaires. L'activité du NST, du GPi et de la SNr est modifiée par un mouvement du bras chez le singe. Lors d'une tâche motrice simple, il existe une augmentation de l'activité neuronale du NST en fonction de la direction et de la vitesse du mouvement (Georgopoulos et al., 1983) avec des modifications des activités en bursts et une augmentation de la synchronisation neuronale (Gale et al., 2009). Des modifications de l'activité du NST débutent 20 à 120 ms avant le début du mouvement (Georgopoulos et al., 1983; Gale et al., 2009). Ces données suggérent que le NST joue un rôle dans la préparation et l'initiation du mouvement. Dans le GPi, lors d'un mouvement séquentiel prévisible du poignet, les neurones augmentent leur taux de décharge, avec les mouvements de flexion et d'extension du poignet, avec une réponse préférentielle dans une direction du mouvement sans corrélation avec l'amplitude ou la vitesse du mouvement (Brotchie et al., 1991). Le début de la décharge neuronale survient en moyenne 2 ms après le début de l'activité musculaire suggérant que la décharge neuronale du GPi survient après le mouvement et en est la conséquence (Brotchie et al., 1991). Dans la SNr, lors de mouvements de l'articulation du coude, chez le primate sain, une partie des neurones modifient leur activité de façon précoce, indépendamment de la direction de la cible (Wichmann and Kliem, 2004). Lors de la même tâche, si la réponse est retardée, soit les neurones ont une modification de leur activité qui précède le signal d'instruction, précédant la cible, soit les neurones répondent au signal et modifient leur

activité après le signal. Lors d'une tâche visuomotrice (orienter le comportement en réponse aux signaux visuels d'instruction déclenchant un mouvement du bras conditionné et un positionnement de la tête), la moitié des neurones de la SNr médiane montrent une diminution voire une pause du taux de décharge quand les stimuli visuels sont associés à l'apparition d'une activité musculaire dans le bras (Lestienne and Caillier, 1986). Ces données suggérent que la SNr est impliquée dans plusieurs aspects du mouvement : la préparation, l'attention mais aussi la mémoire.

L'étude des saccades oculomotrices a permis de mettre en évidence le rôle du NST dans l'automatisation avec une augmentation de l'activité neuronale du NST lors de la fixation oculaire, indépendamment de la position des yeux (Matsumura et al., 1992) et une augmentation préférentielle lors du passage d'un mouvement oculomoteur contrôlé à une saccade automatique (Isoda and Hikosaka, 2008). Dans le GPe, le GPi et la SNr, lors de saccades oculaires, les neurones modifient leur activité de décharge en lien avec la genèse des saccades, les signaux visuels et la récompense (Shin and Sommer, 2010). Dans le GPi, ces modifications prédominent lors de la récompense (73 %) ou lors de la genèse de saccades (27 %). Dans la SNr, elles sont présentes principalement sous la forme d'une inhibition lors des signaux visuels (69 %). Dans le GPe, ces modifications prédominent au moment de la récompense (53 %).

Finalement, ces données électrophysiologiques suggèrent que les GB sont impliqués dans l'initiation (SNr, GPe, NST), l'automatisme (SNr, GPe) et la terminaison (GPe) de la locomotion et du mouvement. Le NST joue également un rôle dans la préparation du mouvement et le changement du mode de contrôle des mouvements. Par ailleurs, chaque structure joue un rôle à la fois spécifique mais aussi multimodal avec une intégration des différentes informations motrices et non-motrices (anticipation, récompense…) nécessaires à la réalisation du mouvement.

I-B.3.e. Les circuits GB–tronc cérébral : l'automatisation locomotrice et le tonus musculaire

Chez les rats (Saitoh et al., 2003 ; Spann and Grofova, 1991) et les chats (Moriizumi et al., 1988), les neurones GABAergiques provenant de la SNr et du noyau entopédonculaire (segment interne du globus pallidus chez les singes) projettent au tegmentum mésopontin, incluant la RLM et le NPP. Ainsi, les GB participeraient au contrôle du tonus musculaire postural associé au comportement locomoteur.

Chez le chat décérébré, la modulation de l'activité de la SNr par la stimulation électrique induit des modifications du tonus musculaire et du comportement locomoteur. Des stimuli électriques appliqués à la SNr (20-50µA, 100 Hz) perturbent la locomotion induite par la RLM avec un retard à l'initiation de la locomotion et une augmentation des cycles de marche lorsque l'intensité du stimulus est augmentée. La locomotion est abolie si un courant plus élevé est appliqué (50 µA). Les sites optimaux provoquant une modification de la locomotion induite par la stimulation de la RLM sont situés dans les parties médiane et moyenne de la SNr. D'un autre côté, la stimulation électrique de la SNr latérale ou moyenne (20-40 µA, 100 Hz) atténue la suppression du tonus musculaire induite par la stimulation du NPP, de manière intensité dépendante. Des micro-injections d'antagonistes des récepteurs $GABA_A$ (bicuculline ou picrotoxine) dans la RLM ou le NPP bloquent les effets de la stimulation électrique de la SNr. A l'inverse, l'inactivation de la SNr latérale ou médiane par des injections de muscimol (agoniste des récepteurs $GABA_A$) provoque la locomotion et l'atonie musculaire, respectivement (Takakusaki et al., 2003; 2004b). Ainsi, les neurones GABAergiques de la SNr projettant à la RLM et au NPP participent au contrôle du comportement locomoteur et du tonus musculaire avec une organisation fonctionnelle des projections nigrotegmentales : les neurones de la SNr latérale et médiane modulent le tonus musculaire et la locomotion, respectivement (Figure 21).

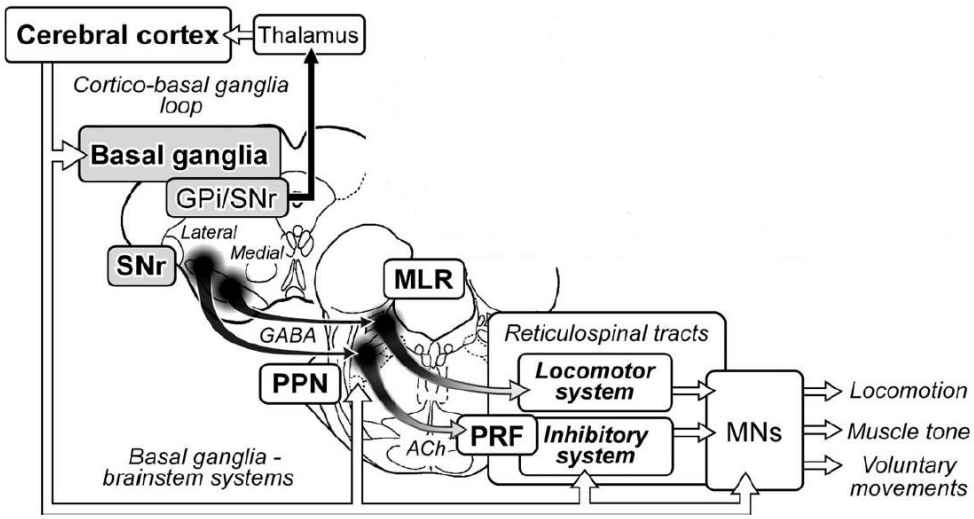


Figure 21 : Modèle hypothétique du contrôle du mouvement par les ganglions de la base.

Une projection GABAergique de la SNr médiane à la RLM contrôle la locomotion et une autre projection de la SNr latérale au NPP contrôle le tonus musculaire postural (Takakusaki et al., 2003).

Le NPP projette des afférences excitatrices importantes, cholinergiques et glutamatergiques, vers les neurones dopaminergiques de la SNpc (Futami et al., 1995; Takakusaki et al., 1996). Chez le singe, une lésion excitotoxique du NPP produit un parkinsonisme suggèrant le rôle modulateur du NPP sur l'activité du système des GB (Kojima et al., 1997). Le NPP serait un relais entre le cortex cérébral et la moelle épinière, agissant comme un centre moteur du tronc cérébral pour la coordination entre les membres dans la locomotion et le comportement moteur précis (Takakusaki et al., 1996). Le NPP reçoit aussi des afférences excitatrices provenant du cortex cérébral et projette en retour des efférences vers le thalamus. Il aurait ainsi un rôle dans le comportement motivationnel, incluant l'apprentissage moteur et le système de récompense (Kobayashi et al., 2002; Matsumura, 2005).

Au niveau des motoneurones des membres postérieurs, la stimulation électrique de la SNr ne supprime pas la décharge des motoneurones mais perturbent les oscillations membranaires rythmiques. En particulier, l'amplitude et la durée des phases d'hyperpolarisation des oscillations des membranes des motoneurones des fléchisseurs et des extenseurs sont réduites (Takakusaki et al., 2007). De plus, la stimulation nigrale atténue les effets inhibiteurs post-synaptiques induits par la stimulation du NPP sur les motoneurones, entraînant la suppression du système inhibiteur et la facilitation du système excitateur (Takakusaki et al., 2007). En conséquence, une augmentation de l'activité de la sortie des GB vers le tronc cérébral permettrait de terminer la locomotion, en lien avec une augmentation du tonus musculaire à la fois dans les extenseurs et les fléchisseurs (co-contraction), permettant de fixer les articulations et de maintenir une posture stable.

I-B.4. L'hippocampe et l'hypothalamus :

Quelle que soit la nature des stimuli émotionnels, ils suscitent habituellement des réponses d'alerte qui produisent des mouvements stéréotypés comme l'augmentation du tonus musculaire postural ou la locomotion qui accompagnent les réponses sympathiques. Les systèmes limbiques et hypothalamiques sont ainsi fortement mis en jeu dans l'expression de comportements moteurs émotionnels. Sinnamon propose 3 types de systèmes locomoteurs qui fonctionnent dans des contextes motivationnel ou comportemental : un système exploratoire, un système appétitif et un système défensif (Sinnamon, 1993). Les projections des structures limbiques au noyau accumbens sont possiblement impliquées dans l'expression des aspects émotionnels des comportements locomoteurs. Chez des chats, la stimulation de la région

locomotrice sous-thalamique (RLS) suscitent des réponses d'alerte suivies par des comportements locomoteurs exploratoires (Mori et al., 1989). Les signaux de la RLS sont médiés par des fibres du faisceau médian du télencéphale (cerveau antérieur) projettant à la RLM et la formation réticulaire médullaire.

Chez les animaux narcoleptiques, les signaux émotionnels suscitent une perte soudaine du tonus musculaire (cataplexie) (Nishino, 2003). Ainsi, les signaux émotionnels ne pourraient pas seulement induire le comportement locomoteur en éveil mais aussi provoquer l'atonie musculaire dans la narcolepsie. Chez le chien, la narcolepsie est causée par des mutations de type saut d'exon du gène codant pour le récepteur de l'hypocrétine de type 2 (Lin et al., 1999). Les neurones orexinergiques sont localisées dans l'hypothalamus latéral et projettent à de nombreuses régions cérébrales (Peyron et al., 1998), en particulier les neurones cholinergiques et aminergiques du tronc cérébral. Les neurones orexinergiques régulent probablement les états de vigilance (Nishino et al., 2003) : ils déchargent à des taux élevés pendant la vigilance et à des taux plus bas pendant le sommeil lent paradoxal (Koyama et al., 2003; Mileykovskiy, 2005). Les neurones orexinergiques régulent aussi le contrôle somatomoteur, l'alimentation et l'équilibre énergétique (Nishino, 2003; Okumura et al., 2001; Sakurai, 2002). Le tegmentum mésopontin, incluant la RLM, le NPP et la subtsantia nigra reticulata (SNr), est une région cible majeure du système orexinergique. Chez les chats décérébrés, des injections d'orexine-A dans la RLM facilitent la locomotion et celles dans le NPP ou la SNr suppriment l'atonie musculaire induite par le NPP. Parce que les derniers effets sont renversés par des injections de bicuculline dans le NPP, l'orexine est considérée activer les neurones GABAergiques dans le NPP et la SNr, qui en retour, inhibent les neurones cholinergiques du NPP. Il a été observé également qu'une injection d'orexine dans le NPP réduit la sortie excitatrice cœrulospinale aux motoneurones. Ceci suggère qu'en présence d'orexine, l'excitabilité est préférentiellement plus importante dans le système locomoteur et le système excitateur du tonus musculaire que dans le système inhibiteur du tonus musculaire. En absence d'orexine, l'excitabilité du système inhibiteur du tonus musculaire pourrait être préférentiellement plus élevée que dans les 2 autres systèmes.

I-B.5. Le cortex cérébral :

I-B.5.a. Le cortex moteur primaire :

Une injection de muscimol (agoniste des récepteurs $GABA_A$) dans la région du cortex moteur primaire des membres postérieurs entraîne une parésie du membre postérieur

controlatéral chez le chat (Nakajima et al., 2003). Toutefois, chez l'animal sain, le cortex moteur primaire ne semble pas nécessaire au déclenchement de la marche ni à son exécution sur terrain plat (Bard and Macht, 1958; Armstrong and Drew, 1984; Drew et al., 1996). En effet, la lésion du système corticospinal chez les primates non-humains, les chats et les rats entraîne un déficit uniquement transitoire du comportement locomoteur des membres antérieurs sur une surface plate (Bucy et al., 1966; Chambers and Liu, 1957; Eidelberg and Yu, 1981; Jiang and Drew, 1996; Laursen and Wisendanger, 1966; Lawrence and Kuyoers, 1968; Metz et al., 1998; Muir and Wishaw, 1999; Schucht et al., 2002; Vilensky et al., 1997). Chez le chat, lors de la locomotion sur tapis roulant, la fréquence de décharge du cortex moteur primaire augmente lors du cycle de marche et corrèle avec le rythme des pas (Armstrong and Drew, 1984; Beloozerova and Sirota, 1985; Beloozerova et al., 2006). Les chats avec une lésion complète ou incomplète du faisceau dorsolatéral (appartenant au faisceau corticospinal) sont capables de marcher, sans aide, sur tapis roulant et ne montrent pas de difficultés pour supporter leur poids et maintenir la stabilité (Drew, 2002). Le déficit retrouvé chez les chats avec lésion complète du faisceau dorsolatéral est une incapacité de flexion du membre postérieur pendant la phase oscillante. Suite à la lésion, les chats enjambent l'obstacle normalement avec leurs membres antérieurs mais touchent l'obstacle avec un ou les deux membres postérieurs, alors que la flexion des membres est préservée. Il apparaît donc que l'information transmise aux voies médianes, peut être par la voie cortico-réticulospinale qui participe, à la production des modifications volontaires survenant au cours de la marche. Les systèmes résiduels n'ont pas la capacité de compenser entièrement la perte des informations transmise par les voies descendantes incluant le système latéral.

Des études pendant la locomotion sur des chats sains montrent que les neurones corticaux moteurs, incluant les neurones de la voie pyramidale, augmentent leur taux de décharge pendant les tâches qui requièrent un contrôle précis sur le placement des pattes (Amos et al., 1990; Beloozerova and Sirota, 1993) ou de modification de la trajectoire des membres pour enjamber un obstacle (Drew, 1993). Les neurones sont actifs à différents temps lorsque le membre passe l'obstacle. Le premier muscle activé est le semi-tendineux permettant la flexion du genou, suivi par le jambier antérieur qui permet la flexion de la cheville et enfin le court extenseur des orteils, qui prépare le poser du pied au sol. Les muscles sont activés d'une manière séquentielle, ce qui est aussi décrit pour les neurones du cortex moteur primaire de la région du membre postérieur (Drew, 1993; Drew et al., 2002; Widajewicz et al., 1994). Pour les membres postérieurs, le mouvement de flexion est suivi

d'une extension de l'ensemble du membre pour poser le pied (Widajewicz et al., 1994). Ces enregistrements électromyographiques suggèrent que les neurones de la voie pyramidale sont responsables des changements séquentiels de l'activité EMG qui sont nécessaires pour produire un changement approprié de la trajectoire du membre nécessaire pour passer l'obstacle. Le cortex moteur joue ainsi un rôle prépondérant dans la précision des mouvements des membres pendant la locomotion chez le chat.

L'injection dans la partie correspondant au tronc et aux membres postérieurs de l'AMS ne provoque pas de paralysie mais entraîne des troubles du contrôle postural lors de la locomotion (Mori et al., 2003). Ces données suggèrent que le cortex moteur primaire prend part au mouvement alors que l'AMS semble plus importante pour le contrôle postural chez le chat (Takakusaki et al., 2008).

I-B.5.b. Le cortex pariétal :

L'information visuelle est critique pour planifier les modifications de la marche qui sont nécessaires pour marcher sur un terrain irrégulier. La vision fournit une information sur la taille, la forme, la localisation et la distance d'un obstacle sur le trajet et cette information est utilisée pour modifier la trajectoire des membres et le positionnement du pied. Une région candidate qui pourrait contribuer à la planification des modifications de la marche est le cortex pariétal postérieur, qui est un site d'intégration de l'information somatosensorielle et visuelle (Beloozerova and Sirota, 2003) et qui a des projections vers le cortex moteur chez le chat (Babb et al., 1984). Lors d'une tâche de dissociation visuelle, c'est-à –dire lorsque les obstacles bougent à une vitesse différente de celle du tapis roulant, les chats avec lésion unilatérale du cortex pariétal postérieur heurtent fréquemment l'obstacle avec une altération du positionement des pattes. D'autre part, les animaux heurtent aussi l'obstacle avec leurs pattes arrière même lorsque les pattes avant négocient avec succès l'obstacle (Lajoie and Drew, 2007). Ceci suggère un rôle important du cortex pariétal postérieur chez le chat dans la coordination des pattes avant et arrière mais également dans la planification lors de modifications de la marche visuellement guidée. Les neurones du cortex pariétal postérieur pendant la locomotion supporte le rôle de cette structure dans la locomotion visuellement guidée. En effet, les neurones de la région pariétale reçoivent et intègrent l'information concernant l'hétérogénéité de la surface sur laquelle l'animal marche et modifient leur décharge en conséquence (Beloozerova and Sirota, 2003). De plus, les neurones du cortex pariétal postérieur augmentent leur fréquence de décharge quand les chats doivent enjamber

les barreaux placés horizontaux, en comparaison à une locomotion sur terrain plat (Beloozerova and Sirota, 2003). Une étude plus récente rapporte une augmentation de la décharge avant et pendant le passage des pattes (Andujar et al., 2010). Des auteurs suggèrent une contribution du cortex pariétal postérieur dans la planification mais également dans l'exécution de ces modifications de la marche (McVea and Pearson, 2006; McVea et al., 2009).

I-B.6. Le cervelet :

Les expériences de lésions du cervelet chez l'animal ont permis de mettre en évidence le rôle significatif du cervelet dans le contrôle du mouvement. Le cervelet, et ses différentes sous-régions, est une structure clef dans le contrôle de différents comportements moteurs incluant les mouvements volontaires des membres, les mouvements oculaires, l'équilibre, la locomotion mais aussi pour les fonctions cognitives. Les différentes régions du cervelet sont la zone médiane et le lobe flocculonodulaire, la zone intermédiaire et la zone latérale (Figure 22).

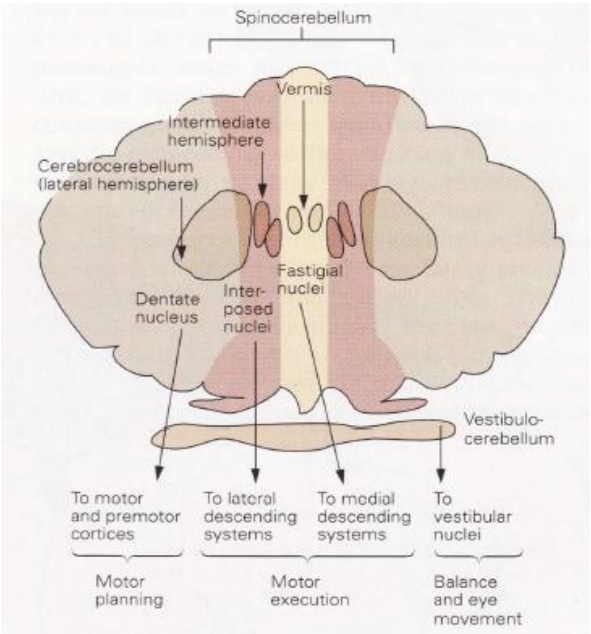


Figure 22 : Zones fonctionnelles du cervelet.

Zone médiane (ou vermis) en beige, zone intermédiaire en rose, zone latérale en violet et lobe floculonodulaire en-dessous.

I-B.6.a. La zone médiane et le lobe flocculonodulaire :

Les lésions des noyaux vestibulaires ou fastigiaux chez le singe et le chat entraînent des modifications anormales du tonus postural, des déficits dans le maintien de l'équilibre

debout et assis, et des difficultés à la marche (Chambers and Sprague, 1955; Sprague and Chambers, 1953; Thach et al., 1992). Lors de la locomotion, ces animaux présentent un timing anormal des mouvements des membres, des excursions angulaires des articulations des membres inférieurs réduites et une diminution des longueurs de foulée (Yu and Eidelberg, 1983). Les neurones vestibulaires sont habituellement plus actifs pendant la phase d'appui avec des taux de décharge augmentés associés à une activité musculaire plus importante des extenseurs, alors que les neurones réticulaires sont habituellement plus actifs pendant la phase oscillante avec des taux de décharge augmentés associés à une activité musculaire plus importante des fléchisseurs. L'influence cérébelleuse sur les noyaux vestibulaires est démontrée par l'enregistrement de ces neurones avant et après l'ablation du cervelet. Il existe une augmentation des taux de décharge dans les noyaux vestibulaires et une perte étendue de leurs caractéristiques modulatrices après cérébellotomie (Figure 23). De plus, la lésion de la région cérébelleuse médiane induit une altération du pattern locomoteur basée sur le feedback sensoriel des membres (Udo et al., 1982).

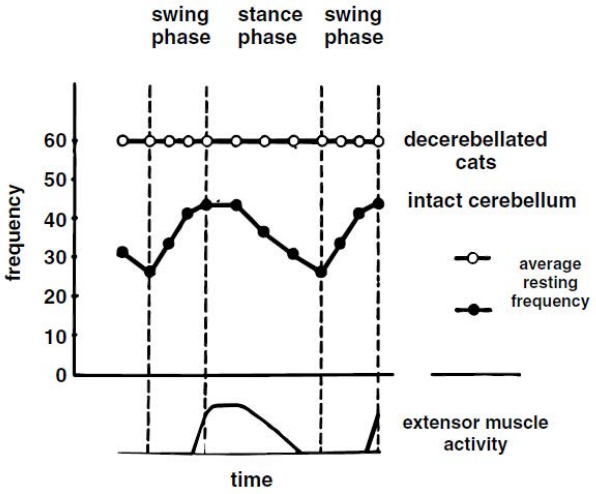


Figure 23 : Activité des neurones vestibulaires lors de la marche.

Les neurones vestibulaires perdent leurs caractéristiques modulatrices après cérébellotomie. Les 2 traces du haut montrent les taux de décharge d'un neurone vestibulaire typique pendant la locomotion chez des chats intacts (cercles pleins) et des chats après cérébellotomie (cercles vides). La trace du bas montre l'activité du muscle extenseur du membre postérieur ipsilatéral pendant la locomotion.

I-B.6.b. La zone intermédiaire :

Le rôle de cette région dans la locomotion n'est pas bien compris. Cependant, plusieurs études rapportent des troubles de la marche après lésion de la région intermédiaire,

moindre que celle des régions plus médianes (Chambers and Sprague, 1955; Thach et al., 1992). La posture érigée et l'équilibre en position debout et lors de la marche chez les singes et les chats avec lésion de cette zone ne sont pas modifiés lors de la locomotion (Chambers and Sprague, 1955; Thach et al., 1992). Les lésions de la zone intermédiaire entraînent une phase oscillante augmentée pour le membre ipsilatéral et inversement pour le membre controlatéral (Udo et al., 1980). Ce pattern est associé à une activité musculaire des fléchisseurs favorisée lors de la phase d'appui tardive et lors de la phase oscillante (Udo et al., 1979). Cette région pourrait ainsi contrôler le placement des membres, en particulier quand la précision est requise. Les enregistrements des potentiels d'action des neurones de Purkinje montrent une activité plus importante lors de la transition entre les phases oscillante et d'appui ipsilatérales et une activité moins importante lors du milieu de la phase d'appui (Edgley and Lidierth, 1988). L'activité des neurones du noyau rouge est augmentée pendant l'activité musculaire des fléchisseurs lors de la phase oscillante (Orlovsky, 1972a). Toutefois, le rôle de cette région dans la régulation du taux et de l'amplitude de l'activité musculaire n'est pas clairement établi.

I-B.2.c. La zone latérale :

Les études de lésion chez l'animal montrent que les déficits de la marche sur sol plat sont minimes après lésion cérébelleuse de la région latérale (Chambers and Sprague, 1955; Thach et al., 1992). La donnée la plus consistante des études de lésion est que les animaux peuvent marcher normalement sur sol plat, avec tout de même un mauvais placement des membres ipsilatéraux, lors de la marche sur une poutre (Chambers and Sprague, 1955). Les études d'électrophysiologie indiquent que cette région cérébelleuse est impliquée dans le contrôle de la locomotion sous certaines conditions (placement précis, dépendance de l'information visuelle). Les neurones du noyau dentelé chez les chats décérébrés modulent leur activité lors d'une perturbation de la locomotion (Marple-Horvat et al., 1998; Schwartz et al., 1987). Les réponses deviennent plus courtes et de plus petites amplitudes lorsque le chat marche avec des signaux visuels qui ne sont pas pertinents pour le comportement moteur. Cette région latérale est impliquée dans la locomotion uniquement pour les tâches visuellement guidées (Figure 24).

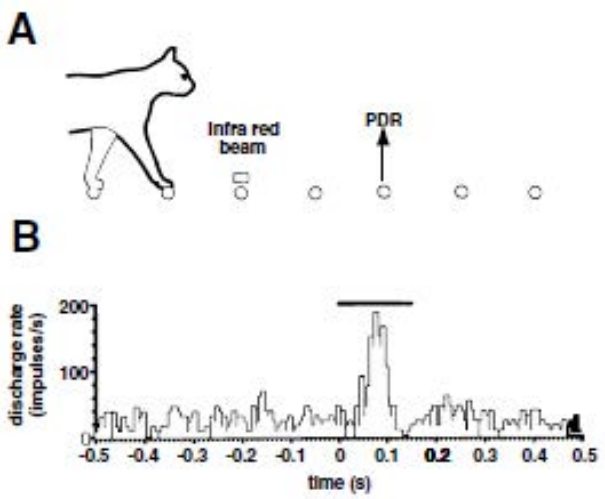


Figure 24 : Certains neurones dentelés montrent une modulation de la fréquence en réponse à un stimulus pertinent pour le comportement.

(A) Paradigme de base : un barreau déplaçable est amené à se déplacer quand il est déclenché par les membres du chat croisant en face une lumière infrarouge pendant la locomotion. (B) Taux de décharge d'un neurone dentelé en réponse à un mouvement d'un barreau pendant la locomotion. La barre horizontale indique la durée du mouvement d'un barreau (Marple-Hovart et al., 1998).

II-Chez l'homme : la marche bipède

II-A. Les structures et les bases anatomo-fonctionnelles de la marche et de l'équilibre:

Chez l'homme, une démarche harmonieuse et orientée vers un but précis nécessite une étroite coordination entre posture, équilibre et mouvement. Comme chez l'animal, l'organisation générale de la marche est sous le contrôle de nombreuses structures cérébrales, notamment le cortex cérébral, les ganglions de la base, le cervelet, la région locomotrice mésencéphalique et la moelle épinière (Figure 25).

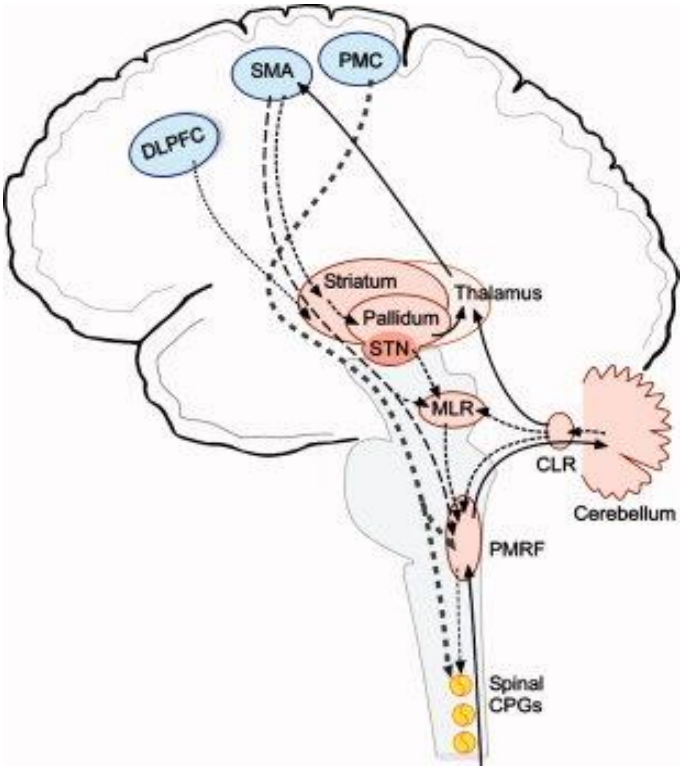


Figure 25 : Principales structures cérébrales impliquées dans la locomotion et l'équilibre.

DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral ; SMA : aire motrice supplémentaire ; PMC : cortex moteur primaire ; STN : noyau sous-thalamique ; MLR : région locomotrice mésencéphalique ; CLR : région locomotrice cérébelleuse ; PMRF : formation réticulaire ponto-mésencéphalique ; CPG : centres générateurs de pattern (Nutt et al., 2011).

Même s'il existe beaucoup de similarités dans le contrôle central de la marche chez l'homme et les autres animaux, il y a cependant certaines différences avec notamment une marche bipède unique (Nielsen, 2003). Chez le primate et l'homme, une voie corticospinale monosynaptique directe, du cortex moteur aux motoneurones spinaux, est observée et contribuerait à l'activité musculaire pendant la marche (Nielsen, 2003).

II-A.1. Le cortex cérébral :

De nombreuses régions corticales sont impliquées dans le contrôle postural et la locomotion chez l'homme : les régions motrices et prémotrices, pariétales mais aussi limbiques et visuelles.

Des lésions des régions prémotrices et de l'AMS provoquent des troubles de l'initiation de la marche ou un freezing de la marche lors d'un passage étroit (Nutt et al., 1993; Viallet et al., 1992). Ainsi, le cortex prémoteur serait responsable de la programmation et de la planification des mouvements, mais aussi du contrôle postural (Pahapill and Lozano, 2000). Nathan et al. publient une étude rapportant un patient avec une lésion sélective des

voies pyramidales bilatéralement qui est incapable de marcher jusqu'à 5 mois post-lésion mais devient capable de marcher par la suite (Nathan, 1994). Ceci suggère que la voie pyramidale est nécessaire pour marcher mais que d'autres voies descendantes existent permettant de suppléer la lésion de la voie pyramidale (comme chez le chat). Cependant, le cortex moteur est un pré-requis pour que la marche ait lieu, même si la transmission des signaux du cortex moteur à la moelle épinière peut se faire par d'autres voies que par la voie corticospinale. D'autre part, chez l'homme, des projections corticomotoneuronales ou corticospinales monosynaptiques directes existent, en particulier pour permettre les mouvements fins et précis tels que la dextérité manuelle (Porter and Lemon, 1993). Ces voies sont aussi présentes pour les muscles des jambes. Cette voie motrice descendante, qui est une des différences les plus importantes dans l'organisation du système nerveux central avec les primates, doit jouer probablement d'autres rôles dans le contrôle du mouvement.

Lors de la marche sur tapis roulant, chez l'homme sain, analysée en SPECT, TEP et NIRS, il existe une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions prémotrice latérale et médiane, les régions sensorimotrices primaires, le cortex préfrontal, l'AMS, le cortex cingulaire antérieur, le cortex pariétal supérieur et le cortex visuel (Billington et al., 2010; Fukuyama et al., 1997; Hanakawa et al., 1999a; Miyai et al., 2001; Shibasaki et al., 2004; Suzuki et al., 2008). On retrouve certaines activités similaires en position debout, à l'initiation de la marche, lors de la marche automatique et de la marche avec obstacles (Malouin et al., 2003). Inversement, il existe des différences entre les différentes conditions de marche. L'augmentation de l'activité dans le cuneus gauche est présente lors de la marche automatique, en comparaison à l'initiation de la marche. Lors de la marche réelle, le cortex moteur primaire est activé mais pas l'AMS (la Fougère et al., 2010). Des études en EEG montre que, chez l'homme sain, il existe un Bereitschaftspotential (BP) plus large lors de l'initiation de la marche en comparaison à un mouvement de dorsiflexion du pied en position assise (Vidailhet et al., 1993). A l'initiation de la marche indicée par un signal auditif, la variation contingente négative tardive, débutant 1s avant le stimulus Go, est plus large dans les régions fronto-centrales médianes que lors de la dorsiflexion du pied sans différence d'amplitude (Yazawa et al., 1997). La variation contingente négative tardive inclut l'AMS, le cortex moteur primaire (M1) et les régions préfrontales médianes. Ces études suggèrent l'implication plus importante de l'AMS bilatérale dans le processus de l'initiation de la marche que lors d'un simple mouvement de dorsiflexion du pied. On retrouve également une cohérence dans la bande de fréquence 24-40 Hz entre 600 et 100 ms avant le poser du pied

lors de la phase oscillante suggérant que cette activité corticale est transmise aux muscles impliqués dans la marche (Petersen et al., 2012). Un couplage de l'activité corticale avec la phase du cycle est présent. Une augmentation de la puissance du signal dans les bandes de fréquence alpha (8-12 Hz) et bêta (12-30 Hz) en regard du cortex sensorimoteur est plus prononcée lors du lever du membre controlatéral et l'activité dans la bande gamma augmente à la fin de la phase d'appui au niveau du cortex sensorimoteur, pariétal postérieur et cingulaire antérieur (Gwin et al., 2011). Lors de la marche avec obstacles, des activations sont observées dans le précuneus bilatéral, l'AMS et le gyrus parahippocampique gauche, et le cortex pariétal inférieur droit, en comparaison à la marche sans obstacles (Malouin et al., 2003). Lors de la course, les cortex sensorimoteur médian, prémoteur et préfrontal sont plus activés, en comparaison à l'imagination de la marche (Billington et al., 2010). La préparation de la marche par instruction verbale favorise les activations frontales (Suzuki et al., 2008). En effet, l'activation des régions antérieure-frontale bilatérale, latérale droite et postérieure-occipitale droite dans les bandes de fréquence delta et thêta (0,1-7 Hz), et également dans la bande bêta basse (13-18 Hz) est plus importante lors la marche avec comme consigne d'éviter un obstacle, en comparaison à la position debout (Presacco et al., 2011).

Lors de l'imagination de la position debout, les activations concernent davantage les cortex vestibulaires multisensoriels, les cortex visuels sensibles au mouvement et les cortex somatosensoriels (Zwergal et al., 2012). Lors de l'imagination de la marche automatique, en IRM fonctionnelle (IRMf), des activations sont observées dans le gyrus fusiforme, le gyrus parahippocampique, les régions visuelles occipitales mais il existe aussi des désactivations dans le cortex vestibulaire (gyrus temporal supérieur, gyrus supramarginal et insula postérieure) et le cortex somatosensoriel (gyrus postcentral) avec une dominance de l'hémisphère droit (Jahn et al., 2004; Jahn et al., 2008a; 2008b; la Fougère et al., 2010; Zwergal et al., 2012). D'autres auteurs rapportent également une activation de l'AMS (la Fougère et al., 2010; Zwergal et al., 2012), du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur (Karachi et al., 2012). Lors de l'imagination de la marche nécessitant un placement précis du pied et un contrôle postural, des activations dans le cortex prémoteur dorsal, le lobule pariétal supérieur bilatéral, le gyrus cingulaire antérieur droit et le gyrus occipital moyen supérieur sont retrouvées (Bakker et al., 2008).

Ces données montrent que, chez l'homme, l'organisation des centres locomoteurs supraspinaux est préservée malgré la transition à la marche bipède (Jahn et al., 2008a; 2008b; Suzuki et al., 2008). D'autre part, un contrôle cortical de la locomotion semble être nécessaire

(Miyai et al., 2001). Les régions cérébrales sont engagées progressivement lorsque les demandes motrices requièrent un traitement de l'information sensorielle et cognitive croissant (Malouin et al., 2003). La marche réelle semble emprunter la voie directe via le cortex moteur primaire et la marche imaginaire, la voie indirecte via l'AMS (la Fougère et al., 2010).

II-A.2. L'hypothalamus :

A l'état normal, les afférences orexinergiques à la RLM facilitent le système générant le rythme locomoteur et le système excitateur du tonus musculaire. Les afférences du NPP et de la SNr inhibent le système inhibiteur du tonus musculaire via l'activation des neurones GABAergiques qui inhibent les neurones cholinergiques du NPP. Ainsi, en présence d'orexine, les stimuli émotionnels à travers le système limbique au tronc cérébral suscitent préférentiellement la locomotion ou une augmentation du tonus musculaire (comportement émotionnel) (Figure 26C) (Takakusaki et al., 2008). Le déficit en orexine, la narcolepsie, induit une augmentation de l'excitabilité de base du système inhibiteur du tonus musculaire, aboutissant à une atonie musculaire suite à des stimuli émotionnels (cataplexie) (Takakusaki et al., 2008; Thannickal et al., 2000) (Figure 26D). L'orexine serait donc aussi un déterminant dans la production d'un comportement moteur émotionnel.

II-A.3. Le rôle locomoteur des ganglions de la base chez l'homme :

Les GB exercent une inhibition majeure sur la région locomotrice mésencéphalique (RLM) et le NPP alors que le cortex et l'hypothalamus entraînent une activation de ces 2 structures (Takakusaki et al., 2003). A l'état normal, la dopamine permet d'équilibrer la voie directe et la voie indirecte au sein des GB dont les voies de sortie (GPi et SNr) projettent des afférences sur le tronc cérébral (Figure 26 A).

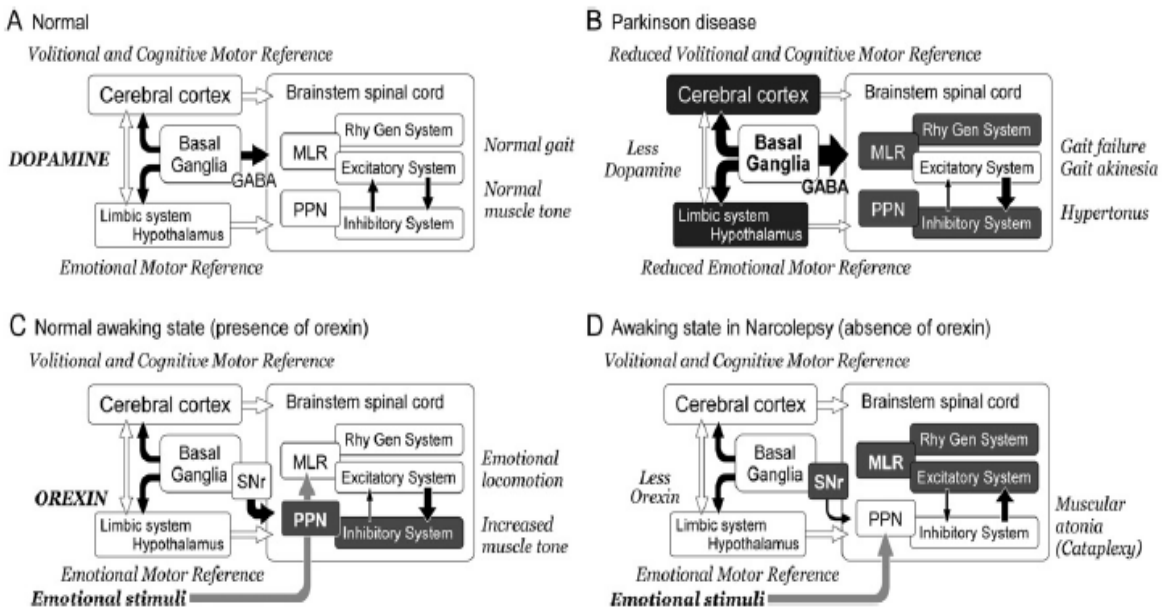


Figure 26 : Modèles simplifiés du contrôle du comportement locomoteur.

(A) A l'état normal. (B) A l'état parkinsonien. (C) A l'état d'éveil normal. (D) A l'état d'éveil dans la narcolepsie. Les flèches vides et pleines indiquent des effets excitateurs et inhibiteurs, respectivement. Les flèches fines et épaisses indiquent que la sortie est plus ou moins importante, respectivement. Les structures qui sont considérées avoir une excitabilité plus faible sont montrés par des symboles pleins noirs.

En SPECT et en TEP, la marche sur tapis roulant induit une augmentation de l'activité cérébrale dans les GB (Fukuyama et al., 1997; Hanakawa et al., 1999a; Shibasaki et al., 2004), en particulier le noyau caudé gauche (Malouin et al., 2003). Lors de l'imagination de la marche automatique ou en regardant une vidéo de quelqu'un qui marche, des activations du thalamus gauche, du putamen, du NST et du noyau caudé bilatéral ont été observées en IRMf (Iseki et al., 2008; Karachi et al., 2012; la Fougère et al., 2010; Wang et al., 2008; Zwergal et al., 2012). Lors de la marche nécessitant un placement précis du pied et un contrôle postural, le putamen gauche est principalement activé (Bakker et al., 2008). L'imagination de la station debout érigée induit une activation bilatéale du thalamus, du pallidum, du putamen et du noyau caudé gauche (Iseki et al., 2008; Jahn et al., 2004).

II-A.4. Le rôle du noyau pédonculopontin dans la marche et l'équilibre :

Le noyau pédonculopontin (NPP) est localisé dans le tegmentum pontomésencéphalique caudal et est constitué de neurones cholinergiques et non-cholinergiques (Jenkinson et al., 2009) (Figure 27). Les structures de sortie des GB, GPi et

SNr, exercent une inhibition sur la RLM alors que le cortex et l'hypothalamus entraînent une activation à l'inverse.

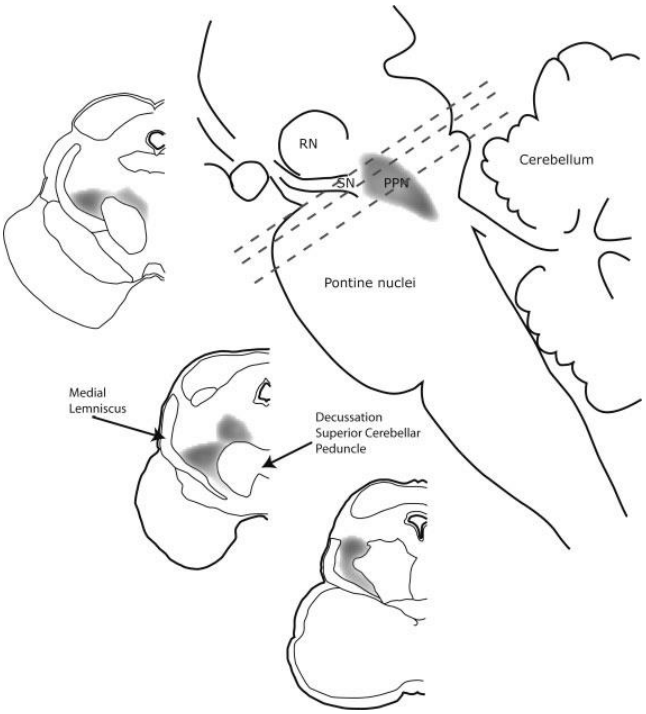


Figure 27 : Sections axiales du tronc cérébral humain montrant la position du NPP.
Le niveau des 3 sections est indiqué par les lignes hachurées sur la coupe para-sagittale du tronc cérébral et du mésencéphale. RN=noyau rouge ; PPN=noyau pédonculopontin ; SN=substantia nigra (Jenkinson et al., 2009).

Chez l'homme, une lésion de la partie dorsale du tegmentum mésopontin induit une incapacité à se tenir debout ou à marcher, sans déficit moteur cependant, et une absence d'atonie musculaire lors du sommeil paradoxal (Culebras and Moore, 1989; Masdeu et al., 1994). Chez un patient avec des infarctus bilatéraux du NPP, le symptôme clinique prédominant était un blocage ou freezing de la marche (Kuo et al., 2008). Ces données cliniques indiquent que la RLM et le NPP sont nécessaires pour le maintien postural et la locomotion avec une régulation du tonus musculaire chez l'homme.

Chez l'homme sain, en SPECT et TEP, la marche sur tapis roulant active le tronc cérébral dorsal (Fukuyama et al., 1997; Hanakawa et al., 1999a; la Fougère et al., 2010; Shibasaki et al., 2004), en particulier le NPP et le noyau cunéiforme (NC). Lors de l'imagination de la marche, en IRM fonctionnelle, la partie dorsale du NPP et le NC sont également actifs, en particulier lorsque l'on demande au sujet d'imaginer marcher rapidement (Karachi et al., 2012; la Fougère et al., 2010).

II-A.5. Le cervelet :

II-A.5.a. L'anatomie du cervelet :

L'information afférente principale entre dans le cervelet par les fibres moussues ou grimpantes. Les fibres moussues portent l'information afférente de la moelle épinière, le tronc cérébral et le cortex cérébral (via le pont) et fixent le taux de décharge des cellules de Purkinje (via les fibres parallèles des neurones granulaires) (Maekawa and Kimura, 1980; Stone and Lisberger, 1990). Les fibres grimpantes proviennent de l'olive inférieure avec un taux de décharge lent, ne semblant pas être impliquées dans la transmission de l'information en cours sur les paramètres spécifiques du mouvement (Armstrong et al., 1988; Thach, 1968).

Le cervelet peut être divisé en zones fonctionnelles distinctes basées sur la connectivité afférente et efférente (Voogd and Glickstein, 1998). Toutes les zones du cervelet joueraient ainsi un rôle dans la locomotion. La zone la plus médiane du cervelet (vermis) reçoit des inputs des afférences vestibulaires et des noyaux vestibulaires, réticulaires, pontiques ainsi que de la moelle épinière par les voies spinocérébelleuses ventrale et dorsale (Clendenin et al., 1974a; Kotchabhakdi and Walberg, 1978). La voie spinocérébelleuse ventrale transmet l'information sur les commandes motrices des interneurones spinaux et la voie spinocérébelleuse dorsale des informations sur l'état sensoriel des membres (Bosco and Poppele, 2001). La zone médiane projette principalement aux noyaux vestibulaires et réticulaires (Asanuma et al., 1983b; 1983c). Ainsi, la zone médiane cérébelleuse intègre les afférences vestibulaires et spinaux et influence les voies réticulospinales et vestibulospinales pour la marche et le contrôle postural.

Les hémisphères cérébelleux peuvent être divisés en zones latérale et intermédiaire. La zone intermédiaire reçoit des afférences des voies spinocérébelleuses dorsale et ventrale, des noyaux réticulaires et des régions corticales par les noyaux du pont (Brodal and Bjaalie, 1992; 1997; Clendenin et al., 1974b). La zone intermédiaire projette au noyau rouge et au cortex cérébral (Asanuma et al., 1983a; 1983c). Ainsi, la zone intermédiaire intègre les informations provenant de la moelle épinière et du cortex. La zone latérale des hémisphères cérébelleux reçoit des projections des régions corticales via les noyaux du pont, en particulier du cortex moteur primaire, prémoteur, somatosensoriel primaire et pariétal postérieur mais aussi des régions temporale et préfontale (Brodal and Bjaalie, 1992; 1997; Glickstein, 2000). La zone latérale projette au noyau rouge et à de nombreuses régions corticales dont les régions motrice primaire, prémotrice, pariétale et préfrontale (Asanuma et al., 1983b; Clower et al., 2001;

Dum and Strick, 2003; Orioli and Strick, 1989). Ainsi, le cervelet latéral semble plus impliqué dans les modifications volontaires du cycle locomoteur.

Enfin, le lobe flocculonodulaire peut être considéré comme une région fonctionnelle à part. Ce lobe reçoit des inputs des afférences vestibulaires, des noyaux vestibulaires et réticulaires (Clendenin et al., 1974a; 1974b). La partie paraflocculaire reçoit le même input vestibulaire, mais également des inputs visuels via les noyaux du pont (Glickstein et al., 1994). Les cellules de Purkinje du lobe flocculonodulaire projettent directement sur les noyaux vestibulaires afin d'adapter les mouvements oculaires et le maintien postural, de façon réflexe (Akaike, 1983; Ito et al., 1976).

II-A.5.b Le rôle du cervelet dans la marche et l'équilibre :

Les lésions cérébelleuses entraînent des oscillations posturales augmentées, spécifiques de la localisation de la lésion (Dichgans and Mauritz, 1983; Mauritz et al., 1979). En effet, les sujets présentant des troubles de l'équilibre avec lésion du lobe antérieur sont caractérisés par des oscillations du centre de pression des pieds dans l'axe antéro-postérieur, d'un tremblement postural et de mouvements inter-segmentaires de la tête, du tronc et des jambes plus importants. Les lésions vestibulocérébelleuses provoquent des troubles de l'équilibre caractérisés par des oscillations sans direction préférentielle et sans plus de mouvements inter-segmentaires (Figure 28). Enfin, les sujets présentant des lésions néocérébelleuses (latérales) ont une légère instabilité posturale infraclinique (Dichgans and Mauritz, 1983; Diener et al., 1984; Mauritz et al., 1979).

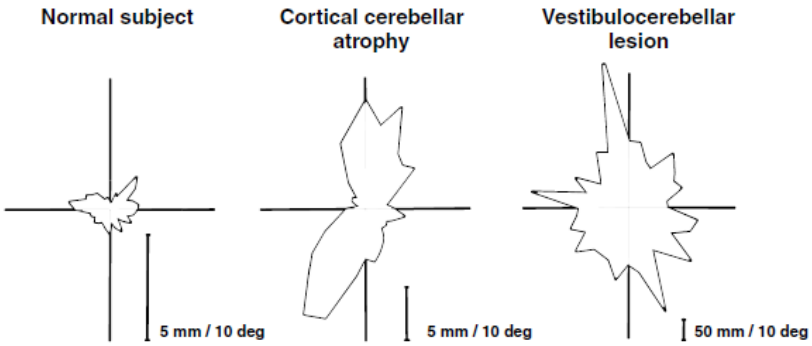


Figure 28 : Histogrammes des positions de l'oscillation (CP) d'un sujet sain (gauche), un sujet cérébelleux avec atrophie du lobe antérieur (milieu) et un sujet cérébelleux avec médulloblastome vestibulocérébelleux (droite).

Le sujet cérébelleux avec atrophie du lobe antérieur montre une instabilité modérée dans le sens antéro-postérieur. Le sujet cérébelleux avec lésion vestibulocérébelleuse montre une sévère instabilité qui est dans toutes les directions.

Les lésions cérébelleuses sont associées à des réponses posturales hypermétriques aux déplacements de la surface d'appui (Horak and Diener, 1994) et une capacité affaiblie à apprendre des réponses à des perturbations prévisibles lors de la position debout ou de l'initiation de la marche (Timmann and Horak, 1998). Les sujets avec ces lésions cérébelleuses ont des réponses posturales hypermétriques et un dépassement de la posture initiale avec une activité musculaire prolongée et exagérée.

Les patients avec une atteinte cérébelleuse présentent un déficit important de l'équilibre avec une ataxie cérébelleuse incluant des excursions articulaires réduites, une variabilité plus importante des angles articulaires, une décomposition entre les articulations de la cheville et du genou, ainsi qu'une vitesse de marche réduite. Dans ce contexte, la décomposition du mouvement est nécessaire pour marcher en maintenant la position debout (Earhart and Bastian, 2001; Hallett and Massaquoi, 1993; Palliyath et al., 1998) afin de compenser le déficit de la coordination pluriarticulaire. Cette décomposition tend à s'aggraver lorsque l'inclinaison de la surface augmente (Earhart and Bastian, 2001).

Chez l'homme sain, en SPECT et TEP, lors de la marche sur tapis roulant, une augmentation de l'activité cérébrale est induite dans le vermis et le lobe antérieur des hémisphères cérébelleux (Fukuyama et al., 1987; Hanakawa et al., 1999a; la Fougère et al., 2010; Shibasaki et al., 2004). Lors de l'imagination de la marche ou de la course, en IRMf, des activations sont observées dans les hémisphères cérébelleux bilatéraux (Jahn et al., 2004; la Fougère et al., 2010). Enfin, lorsque le sujet regarde une vidéo montrant une personne en train de marcher, il existe une activation bilatérale du lobe postérieur du cervelet (Wang et al., 2008).

Le cervelet contribue aussi aux modulations de timing, taux et force de l'activité musculaire contrôlant les patterns locomoteurs (Orlovsky, 1972b). Il aide à coordonner des mouvements de segments articulaires variés dans un membre et aussi entre les membres pour produire un pattern de marche stéréotypé avec des trajectoires lisses du pied, des placements précis du pied et des mouvements coordonnés des différentes articulations et entre les 2 jambes. Il joue un rôle dans le contrôle de la posture au cours de la marche en utilisant des mécanismes anticipatoires et de feedback pour maintenir l'équilibre lors de la marche.

II-A.6. Les CPG et le rétrocontrôle sensoriel:

Chez l'homme, après une lésion complète de la moelle épinière, l'activité rythmique des muscles a été décrite chez quelques patients (Kuhn, 1950; Bussel et al., 1988). Après une lésion incomplète, une activité des extenseurs et des fléchisseurs en alternance est plus fréquemment retrouvée (Schalow et al., 1996). Il semble que la perte du contrôle supraspinal permette l'apparition de mouvements automatiques (Hanna and Frank, 1995). Bien que ces données indiquent l'existence de centres spinaux pouvant générer une activité rythmique, le rôle et la fonction de ceux-ci dans la genèse de la locomotion n'est pas établi. Chez des patients avec lésion médullaire complète, la stimulation de la moelle épinière appliquée au niveau des segments L2-L3 entraîne une activité organisée des muscles avec la réalisation de pas (Duysens and Van de Crommert, 1998). Ces résultats suggèrent l'existence d'un réseau neuronal comparable à celui observé chez le chat. Le fait que des mouvements primitifs comme la marche soient présents chez le nouveau-né lors de la déambulation est en accord avec cette hypothèse. L'activité musculaire coordonnée intra- et inter-membres participerait aux activités nécessaires à la locomotion. Ce pattern de mouvement stéréotypé, inné pourrait représenter le support de l'évolution vers la marche adulte (Thelen and Cooke, 1987).

L'information sensorielle joue un rôle crucial dans toutes les formes de contrôle moteur, incluant la marche. Cette information sensorielle (ou feedback sensoriel) aurait 3 rôles différents dans le contrôle moteur : 1) l'entraînement des motoneurones actifs, 2) la contribution aux réflexes de correction suite à des perturbations soudaines et 3) la production des signaux d'erreur essentiels informant le cerveau de différences entre le mouvement attendu et le mouvement réellement exécuté, afin d'actualiser les mouvements futurs (apprentissage moteur). Lorsque l'articulation de la cheville est déchargée dans la phase d'appui, le rétrocontrôle positif diminue et la phase oscillante débute. Lorsqu'une orthèse impose une flexion plantaire de cheville lors de la phase d'appui, les muscles fléchisseurs plantaires sont raccourcis. Suite à ce déchargement, une diminution significative de l'activité électromyographique des muscles fléchisseurs plantaires survient environ après 60 ms. Cette diminution de l'activité EMG est observée quand le nerf péronier commun, qui innerve les fléchisseurs dorsaux, est bloqué par une injection d'anesthésique local ou lorsque la peau du pied est anesthésiée. Ceci suggère que la diminution de l'activité EMG induit la diminution des afférences sensorielles induite par le déchargement. Le feedback positif des muscles actifs

contribue donc à la régulation motoneuronale pendant la marche. Alors que, chez le chat, ce feedback est porté par les afférences de type Ib des organes tendineux de Golgi, il semble que les afférences de type II soient aussi impliqués dans ce rétrocontrôle sensoriel chez l'homme (Engberg and Lundberg, 1969; Sinkjaer et al., 2000). Ce rétrocontrôle sensoriel périphérique permettrait ainsi que la correction du mouvement soit plus flexible et que l'afférence visuelle et les autres informations puissent être pris en compte avant que les muscles soient activés (Nielsen, 2003).

II-B. La neurophysiologie de la locomotion et du contrôle postural :

Chez l'homme, la locomotion doit répondre à plusieurs exigences : 1) propulser le corps vers l'avant, ou vers l'arrière, qui est le but du déplacement, 2) maintenir l'équilibre en condition statique et dynamique dans différentes situations (phase unipodale ou bipodale associée au déplacement), 3) coordonner la posture, l'équilibre et la locomotion en lien avec les contraintes de l'environnement extérieur. D'un point de vue psychophysiologique, la locomotion est caractérisée par : un mouvement avec un recrutement variable d'unités motrices, qui est orienté vers un but et résultant d'un modèle interne dont l'adaptation nécessite des changements fonctionnels des neurones.

Au XVIIème siècle, Borelli publie De Motu Animalum, qui constitue une première approche biomécanique des mouvements alternés permettant de maintenir l'équilibre du centre de gravité (CG) global du corps au cours de la marche. Marey développe en 1873 la chronophotographie qui, par un système d'expositions successives d'une seule plaque photographique, lui permettait d'étudier le mouvement des membres inférieurs au cours de la marche. En 1895, Braune et Fischer, avec un système semblable, parvenaient à mesurer le mouvement dans l'espace en 3 dimensions des différents segments de membre. Au XXème siècle, le développement des plateformes de force, de l'électromyographie (EMG) et des systèmes électroniques d'analyse du mouvement, ont permis de diversifier les approches de l'étude de la marche et d'établir des descriptions systématiques et détaillées.

II-B.1. La posture érigée:

Ici nous prendrons la définition de la posture, comme étant la station érigée bipède. Dans cette position, le sujet maintient un équilibre stable avec un travail musculaire minimal. Un des enjeux de la marche est le maintien de l'équilibre pour des raisons évidentes de sécurité mais aussi pour des raisons énergétiques. La localisation des 2/3 de la masse

corporelle aux 2/3 supérieurs de la hauteur du corps permet de comparer souvent le corps humain à un pendule inversé, facteur intrinsèque d'instabilité. En effet, celle-ci est conditionnée par la projection du CG à l'intérieur de la base de support en position statique ou proche de cette dernière lors de la réalisation de mouvement. Hors, telle qu'elle est répartie, la répartition des masses du corps humain rend sa stabilité très sensible aux mouvements de la partie supérieure du corps. En position érigée, le contrôle en continu par le système neuro-musculaire maintient la projection du CG à l'intérieur du polygone de sustentation et facilite cette stabilité. Cet équilibre est obtenu autour d'une ligne verticale qui est médiane dans le plan frontal et qui descend du tragus vers l'articulation de Chopart, dans le plan sagittal. Cette ligne d'équilibre croise la courbure rachidienne à la charnière dorsolombaire, passe par le CG global du corps humain juste en avant de la première ou de la deuxième pièce sacrée. Elle passe également juste en arrière de l'axe de rotation coxofémoral, juste en avant de l'axe de flexion/extension du genou, et 2 ou 3 cm en avant de la tibiotarsienne. L'équilibre est ainsi maintenu grâce à un travail minime des muscles spinaux en regard de la colonne cervicale et de la charnière thoracolombaire (Joseph, 1960), des muscles abdominaux, des fléchisseurs de hanche, des fléchisseurs du genou et des fléchisseurs plantaires du pied (Basmajian et al., 1985). Cet équilibre économique explique la dépense énergétique globale en position debout statique à peine supérieure à celle d'un sujet couché (Hellebrandt et al., 1940). Lorsque cette posture est déstabilisée, l'équilibre est assuré en premier lieu par des mouvements sinusoïdaux des articulations des membres inférieurs. Lors de faibles perturbations posturales, 2 stratégies bien connues ont été décrites, en particulier, dans le plan sagittal: la stratégie de cheville et la stratégie de hanche (Nasher and MacCollum, 1985). Les mouvements de flexion plantaire et dorsale de la cheville agissent habituellement sur le contrôle du pendule inversé. Les propriétés visco-élastiques des muscles étirés, des tendons et des ligaments constituent la première ligne de défense contre une perturbation de l'équilibre et contribue à la stabilité posturale dans le cas de faibles perturbations posturales. Cependant, lorsque les perturbations posturales sont trop importantes ou lorsque les muscles de la cheville ne peuvent agir efficacement, la stratégie de hanche contribue à la stabilisation du corps par une flexion afin de déplacer la projection du CG vers l'arrière ou par une extension afin de déplacer la projection du CG vers l'avant (Winter, 1995). Les forces musculaires actives sont d'autant plus importantes que les perturbations sont grandes. Ces forces musculaires actives consistent en des réponses posturales automatiques et volontaires qui agissent en ordre séquentiel pour inverser le déplacement du CG. Les réponses posturales automatiques constituent la seconde

ligne de défense contre les perturbations de l'appui. Elles sont examinées au moyen de l'enregistrement de l'activité électromyographique ou du déplacement du centre de pression des pieds. Des rotations ou des modifications de cette plateforme provoquent un ensemble complexe de réflexes posturaux dans les muscles des bras, des jambes, du tronc et du cou. Les réflexes de posture les plus importants sont ceux qui agissent au niveau de la cheville. Les muscles de la cheville, fléchisseurs et extenseurs, contribuent à la stabilité dans le plan sagittal et les muscles de la hanche, abducteurs et adducteurs, à la stabilité dans le plan frontal. Si ces mouvements ne suffisent pas, le sujet doit faire un pas pour éviter la chute. Les mécanismes neurophysiologiques contrôlant ces adaptations paraissent dépendre de la fréquence de la perturbation. Pour une fréquence inférieure à 1 Hz, le sujet utilise les informations visuelles et vestibulaires pour maintenir son équilibre en position debout. Pour une fréquence de perturbation entre 1 et 2 Hz, le sujet utilise les informations cérébelleuses pour rétablir l'équilibre. Enfin, pour une fréquence de perturbation entre 4 et 5 Hz, les informations proprioceptives sont prédominantes (Golomer et al., 1994).

II-B.2. Le cycle de la marche :

La marche est une activité cyclique durant laquelle le mouvement des segments corporels se reproduit à périodicité régulière (Willems et al., 2012). La période fondamentale est le cycle de marche. Le cycle comprend 2 pas compris entre le poser d'un talon et le poser du talon controlatéral. Le cycle est exprimé en pourcentage de temps : par convention, 0 % et 100 % correspondent au poser du talon droit au sol (Figure 29).

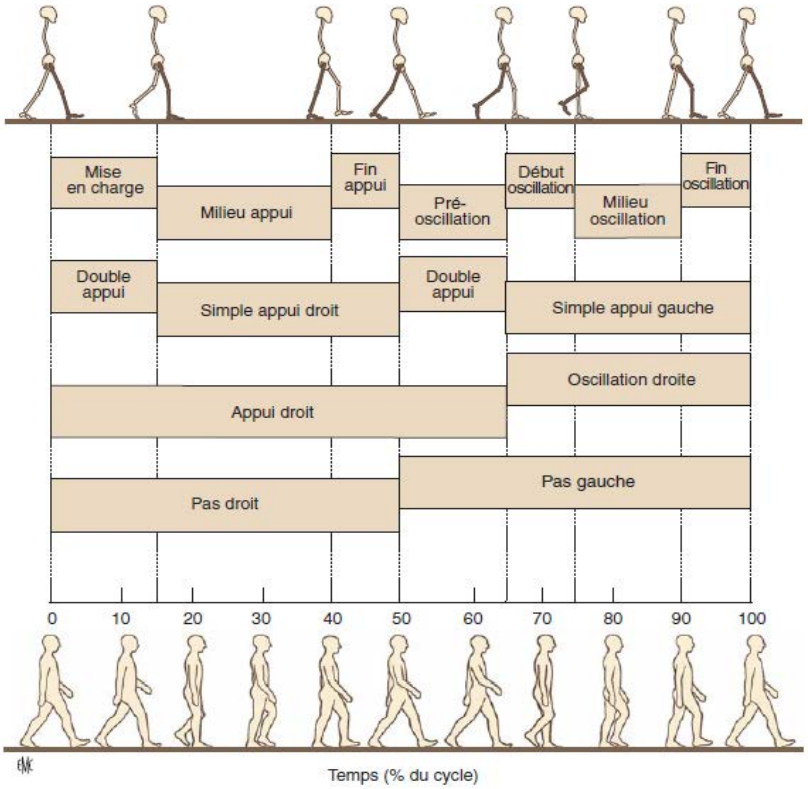


Figure 29 : Division du cycle de marche (d'après A.de Vinck).

Dans la marche normale, le sujet reste en contact avec le sol. En conséquence, le cycle comprend 2 phases où les 2 pieds sont au sol (double appui) et 2 phases où 1 seul pied est au sol (simple appui). Les phases de double appui commencent à l'attaque d'un talon et se terminent lors de la levée des orteils de l'autre pied et les phases de simple appui (ou phase d'oscillation) commencent à la levée des orteils d'un pied et se terminent au poser du même pied. Selon la convention, le cycle commence par la phase de double appui comprise entre le poser du talon droit et la levée des orteils du pied gauche. Durant cette phase, le poids du corps est transféré du membre inférieur gauche vers le membre inférieur droit. A la vitesse intermédiaire (4 km/h), cette phase s'étend de 0 % à 15 % du cycle. Elle est suivie par une phase de simple appui sur le membre inférieur droit, comprise entre 15 % et 50 % du cycle, de la levée des orteils du pied gauche à l'attaque du talon gauche. Durant cette phase, le membre inférieur gauche oscille vers l'avant. Ensuite, de 50 % à 65 % du cycle, le poids est transféré de la droite vers la gauche durant la seconde phase de double appui. Le cycle se termine par une phase de simple appui sur le membre inférieur gauche, de 65 % à 100 % du cycle. Durant cette phase, le membre inférieur droit est en oscillation vers l'avant.

Lorsque le sujet doit augmenter sa vitesse, il accroît sa cadence et sa longueur d'enjambée par une augmentation des amplitudes de flexion/extension de hanche et de

rotation pelvienne. Le schéma général locomoteur est conservé, mais avec une énergie cinétique plus grande qui modifie l'équilibre dynamique, d'autant qu'il existe une légère flexion du tronc qui conduit la ligne de gravité un peu plus en avant des appuis. A partir d'une certaine vitesse, cet élan dynamique conduit à la disparition de la phase de double appui, correspondant ainsi à la transition entre la marche et la course. Cet élan dynamique plus grand au cours de la marche rapide nécessite un travail plus grand des muscles freinateurs qui doivent éviter l'effondrement du membre.

II-B.3. L'analyse cinétique de la marche :

La cinétique, ou dynamique, étudie les forces mises en jeu au cours du mouvement. Les interactions entre le système temporel et le milieu extérieur sont appelées forces externes. Les forces externes qui s'appliquent sur le corps au cours de la marche sont le poids du corps et la force que le sol exerce sous les pieds (réaction du sol). Les forces externes dépendent du poids du corps qui induit une réaction du sol. La réaction du sol est mesurée à l'aide de plateformes de force ainsi que leurs moments dans les 3 plans de l'espace. Sous ces plateaux, des capteurs de force mesurent les composantes de la force que le sol exerce sous les pieds. A partir de la deuxième loi de Newton, la force nécessaire à appliquer à un corps de masse m pour l'accélérer est F=a x m où F est la force à l'appliquer, a est l'accélération et m, la masse de l'objet. L'accélération dans les 3 plans de l'espace du centre de gravité est donc calculé : a=F/m. Les vitesses sont obtenues par l'intégration de l'accélération et les déplacements calculés grâce aux moments des forces de réaction du sol (Figure 30).

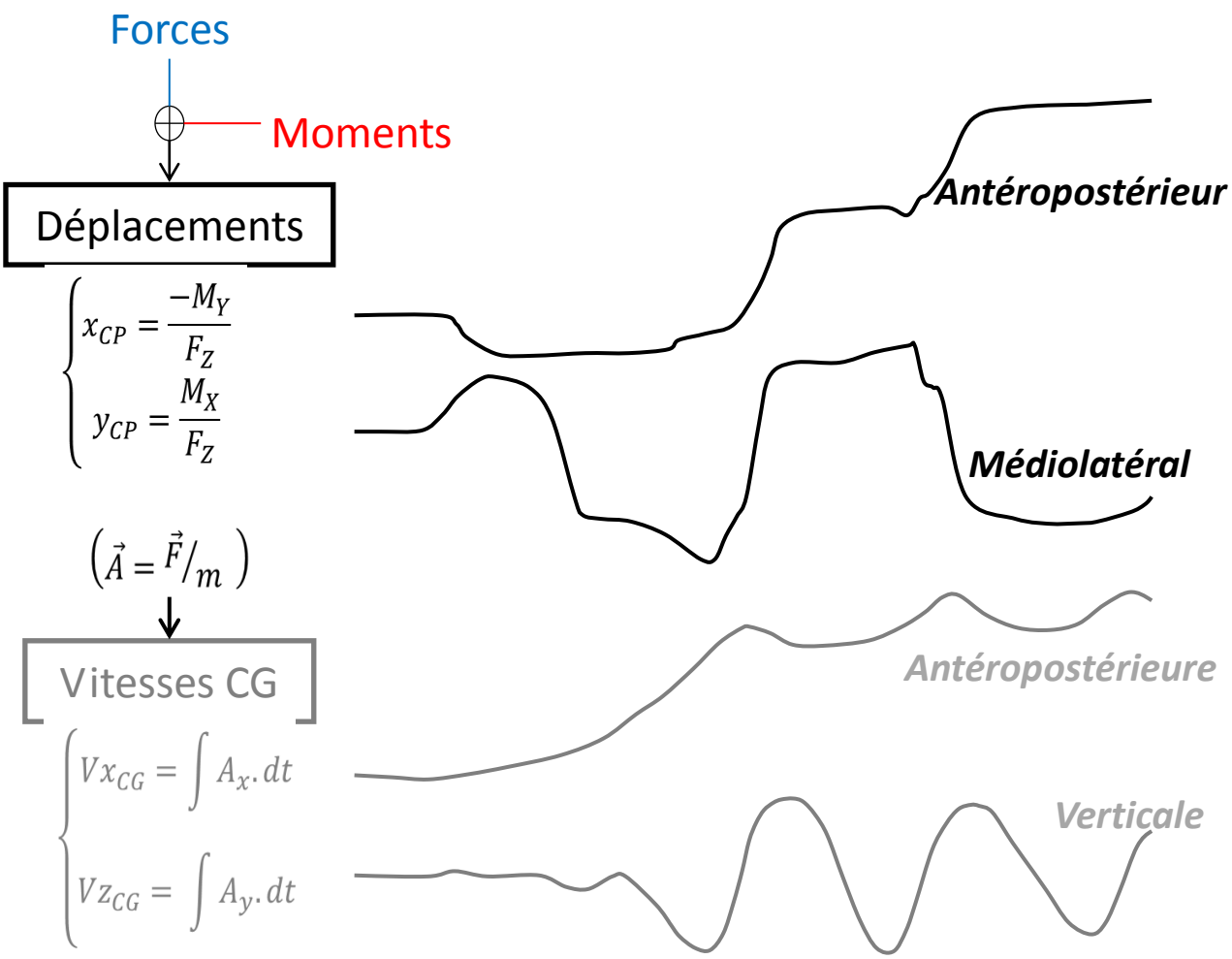


Figure 30 : Calcul des vitesses du CG et des déplacements du CP.

Les vitesses du CG sont calculées à partir des forces de réaction du sol par intégration de l'accélération et les déplacements du CP à partir des moments de forces. CG : centre de gravité, CP : centre de pression des pieds.

La marche normale est composée de 4 phases bien caractérisées : la phase posturale (position debout immobile), l'initiation de la marche, la locomotion (marche automatique) et la terminaison de la marche (Figure 31A).

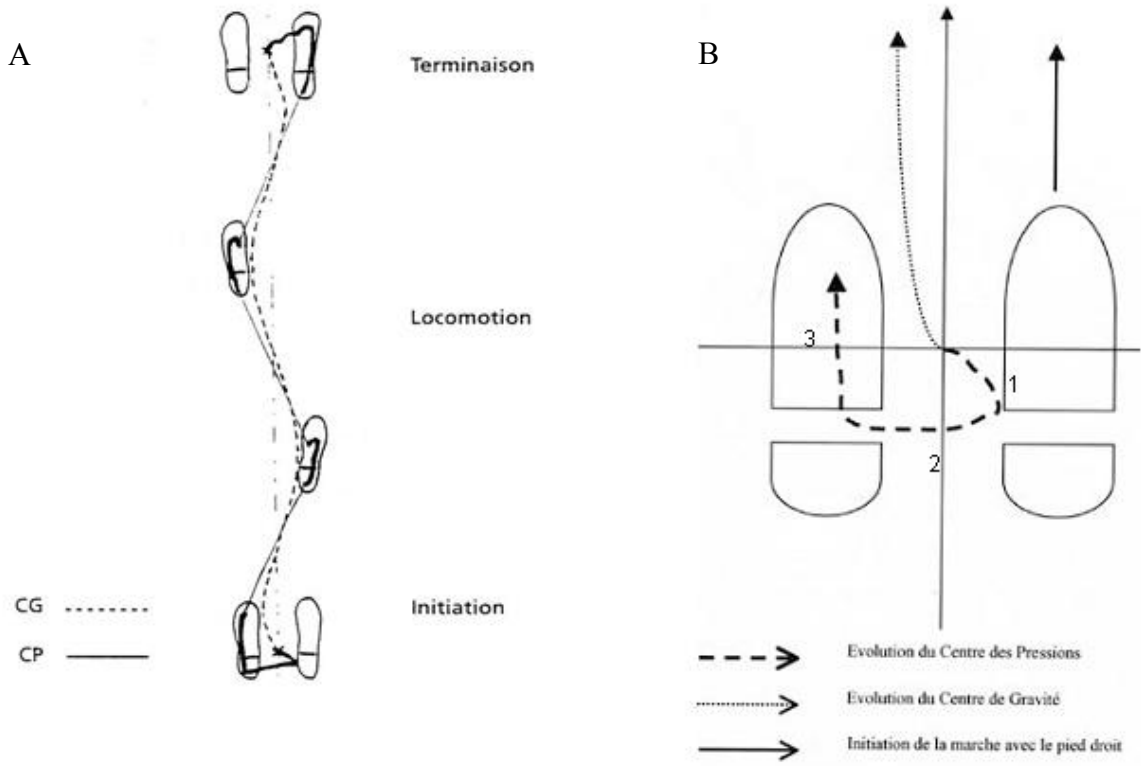


Figure 31 : Déroulement de la marche normale et initiation de la marche.

A. Déplacement du centre de gravité (CG, ligne en pointillée) et du centre de pression des pieds (CP, ligne continue) lors des 4 phases de la marche. B. Déplacement du CP et du CG lors de l'initiation de la marche.

II-B.3.a. La position debout :

La projection au sol du CG à l'intérieur de la base d'appui détermine la stabilité de l'individu (Figure 31A). A la projection au sol du CG, représentant une force verticale dirigée vers le bas dont l'amplitude exprime le poids du corps, est opposée une force verticale de réaction équivalente et dirigée vers le haut, dont le point d'application au sol est appelé le centre de pression des pieds (CP). Le CP est situé entre les 2 pieds, en avant des chevilles, et est superposé avec le CG en position debout immobile. Le maintien de cette position ne nécessite en fait que des ajustements posturaux qui se traduisent par des bouffées brèves d'activité des muscles qui replacent le corps dans cette position d'équilibre. Le triceps sural (muscles gastrocnémiens et muscles soléaires) est un des seuls muscles à présenter une activité continue permettant de stabiliser le genou et la cheville (Elble et al., 1994).

II-B.3.b. L'initiation du pas :

L'initiation de la marche requiert la coordination de 2 actions : la marche et la préservation de l'équilibre postural afin que la marche puisse être réalisée. Les modifications de l'équilibre induites par la transition entre posture stable et marche sont anticipées avec une phase de préparation qui a lieu avant le mouvement, les ajustements posturaux anticipatoires (APA), et une phase d'exécution, qui a lieu entre le décollement des orteils du pied exécutant le pas et le poser de ce même pied (Figure 31B). Les APA permettent d'anticiper les perturbations à venir et visent à maintenir l'équilibre. Ils créent les conditions dynamiques permettant le mouvement du corps vers l'avant mais aussi vers le pied qui sera en appui. Au cours des APA, le CP se déplace selon une séquence stéréotypée à l'intérieur de la base de sustentation (Brenière et al., 1981; Elble et al., 1994) (Figure 31B).

La première phase des APA consiste en un déplacement postéro-latéral du CP vers le pied qui va exécuter le pas (pied oscillant) (1 de la figure 31B). L'activité électromyographique met en évidence une chute brutale du tonus d'au moins un des 2 muscles soléaires et gastrocnémiens, qui prédomine sur le membre d'appui suivie entre 60 et 100 ms plus tard d'une activité importante bilatérale des muscles jambier antérieur entraînant une dorsiflexion des chevilles et un déplacement postérieur du CP ainsi qu'une activité des longs péroniers qui induit un déplacement latéral du CP (Crenna and Frigo, 1991; Mickelborough et al., 2004) (Figure 32).

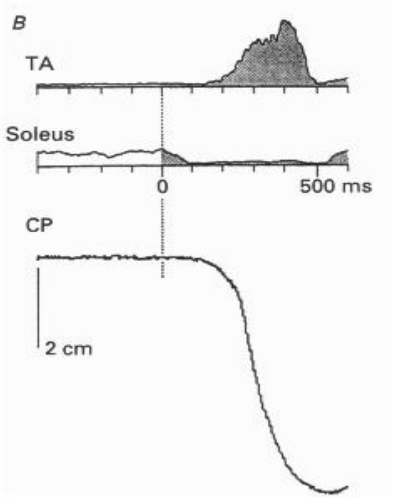


Figure 32 : Relation temporelle entre les événements électromyographiques et le déplacement du CP dans le plan sagittal.

La déflection observée correspond au déplacement postérieur du CP. TA : muscle jambier antérieur (Crenna et Frigo, 1991).

Une activation du muscle droit fémoral et du semi-tendineux du membre d'appui est aussi présente ainsi qu'une activité dans le muscle moyen fessier du membre oscillant. Cette première phase permet un découplage du CP et du CG conduisant à déstabiliser la posture de façon volontaire et active. Ainsi le CG peut se propulser en avant vers le pied d'appui pour pouvoir décoller le talon du pied oscillant (Elble et al., 1994).

La deuxième phase (2 de la figure 31B) correspond au transfert latéral du CP vers le pied qui servira d'appui et le CG continue à progresser vers l'avant et vers le pied d'appui. La phase des APA dure entre 375 et 575 ms, avant le décollement du pied. La phase d'anticipation fait intervenir l'activation musculaire, alors que la phase d'exécution fait intervenir la gravité. L'action de la gravité est déterminante pour la progression du CG alors que l'action musculaire est déterminante pour son contrôle (Lepers and Brenière, 1995).

La phase d'exécution du pas commence lorsque les orteils décollent du sol (3 de la figure 31B). Le CP se déplace dans le sens antéro-postérieur sous le pied d'appui alors que le CG se déplace vers l'avant puis progressivement vers le pied oscillant. Alors que le membre oscillant avance, la projection du CG sort de la base de support déterminée par le pied au sol. Après le décollement du talon du pied oscillant, l'activité électromyographique du muscle jambier antérieur est stoppée et l'exécution du pas peut être comparée à une chute balistique vers l'avant autour de l'articulation de la cheville d'appui. L'exécution du pas, temps d'instabilité, se termine lors du poser du pied oscillant au sol et laisse sa place à la phase de double appui où les 2 pieds sont en contact avec le sol. Le CG franchit la ligne médiane et le CP est rapidement transféré vers le futur pied d'appui. La vitesse antéro-postérieure du CP dépend directement de l'amplitude du déplacement postérieur du CP au cours des APA. Ainsi, plus l'activité du muscle jambier antérieur est importante, plus le CP sera projeté vers l'arrière et plus la vitesse du pas sera grande (Lepers and Brenière, 1995). L'initiation du pas est une chute du CG vers l'avant autour de la cheville et vers le pied d'appui (Brenière et al., 1981).

Ainsi, les conditions de marche automatique sont réalisées dès la fin du premier pas, en termes de vitesse, fréquence et longueur du pas. La durée de la phase d'initiation nécessaire à atteindre un stade de marche stabilisée à partir de la phase posturale est constante quelle que soit la vitesse de marche demandée au sujet suggérant qu'elle dépend uniquement des constantes biomécaniques du pied (inertie, masse et position du CG) et est indépendante des paramètres cinématiques de la marche. La durée et l'amplitude des APA sont proportionnelles à la vitesse de marche (Lepers and Brenière, 1995).

II-B.3.c. La locomotion :

Au cours de la marche stabilisée, le CP présente un parcours en zigzag qui traduit la poussée au sol du pied d'appui pour assurer la propulsion du CG vers l'avant et vers la jambe qui termine son oscillation (Figure 31A). Cette double poussée assure le maintien de la marche à vitesse constante et celui de l'équilibre latéral lors de l'appui unipodal. Le CG se déplace le long d'une courbe d'allure sinusoïdale qui évolue dans les 2 plans de l'espace. Dans le plan horizontal, l'ensemble du corps se met en équilibre dynamique alternativement sur chaque membre d'appui, le CG subissant alors des oscillations latérales dessinant une sinusoïde dont les sommets correspondent à chaque phase d'oscillation. Dans le plan vertical, le CG s'élève à chaque phase d'oscillation et s'abaisse à chaque phase de double appui (MacLellan and Patla, 2006) (Figure 33).

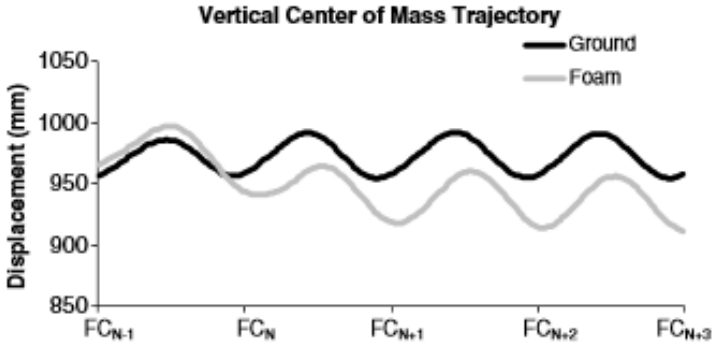


Figure 33 : Trajectoire du CG au cours de la marche dans le plan vertical.
FC : foot-contact (poser du pied) (MacLellan and Patla, 2006).

L'étude de la force sous le pied droit montre que la composante antéropostérieure (AP) de la force sous le pied droit varie entre -25 et +25 % du poids corporel. Pendant la première partie de la phase d'appui, la force AP que le sol exerce sous les pieds est négative indiquant que cette force tend à décélérer le CG vers l'avant (Figure 34A). Cette force devient nulle vers 30% du cycle au moment où le CG est à l'aplomb du pied d'appui. Durant la seconde partie de la phase d'appui, la force AP devient positive, indiquant qu'elle tend à accélérer le CG vers l'avant. Pendant les phases de double appui, le sol exerce une poussée vers l'avant sur le pied arrière alors qu'il exerce une poussée vers l'arrière sur le pied avant. De ce fait, la résultante tend à accélérer le CG pendant la première partie de double appui et à le décélérer pendant la seconde partie.

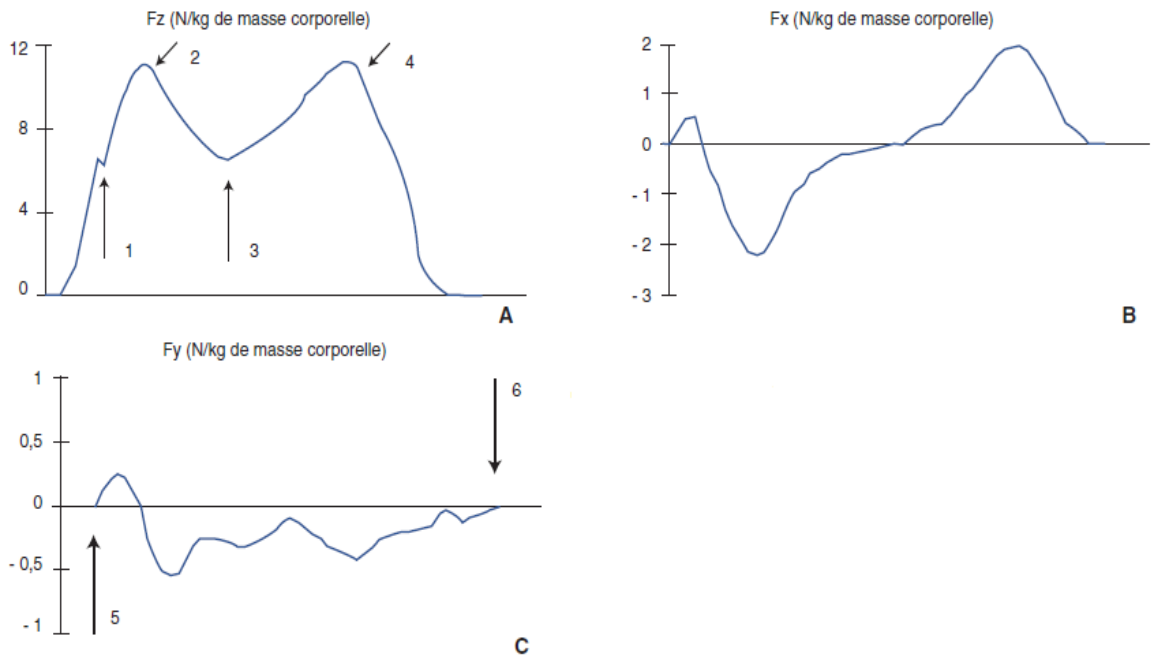


Figure 34 : Forces de réaction du sol dans les 3 plans de l'espace.

(A). Composante verticale Fz de la réaction du sol. 1. Amortissement dans la coque talonnière ; 2. Mise en charge amortie ; 3. Oscillation du membre inférieur controlatéral ; 4. Mise en charge de l'avant-pied. (B). Composante antéropostérieure Fx. (C). Composante médiolatérale Fy. 5. Attaque du talon ; 6. Décollement des orteils.

Concernant la force verticale sous le pied droit, elle décrit un premier pic égal à 110 % du poids corporel à la fin de la mise en charge du membre inférieur. Vers le milieu de l'appui unipodal, cette force ne représente plus que 80 % du poids corporel. Ensuite, en fin d'appui, la force verticale présente un second maximum vers 115 % du poids corporel. Au moment de l'attaque du talon, la force présente une brusque augmentation, atteignant 140 % du poids du corps au milieu de la phase de double appui (Figure 34B). Enfin, la composante médio-latérale sous le pied droit présente un maximum de 10-15 % du poids corporel lors de la mise en charge, dirigée vers l'extérieur, indiquant que le pied pousse vers l'intérieur. Pendant la phase de simple appui, la force est généralement dirigée vers l'intérieur mais présente d'importantes variations d'un pas à l'autre (Figure 34C).

II-B.3.d. La terminaison de la marche :

Cette phase reproduit en miroir le processus de l'initiation de la marche. Une décélération du CG est observée et vient se stabiliser entre les 2 pieds dans sa position finale (Figure 31A). Cette décélération commence lors du dernier simple appui en réduisant la propulsion des muscles fléchisseurs plantaires de cheville. Lorsque le deuxième pied entre en contact avec le sol à la hauteur du pied d'appui pour rétablir la posture, la décélération

s'effectue par absorption de l'énergie cinétique par un travail excentrique des muscles fléchisseurs plantaires de cheville afin de stabiliser le CG, le CP doit dépasser légèrement sa position finale et revenir progressivement vers l'arrière pour se superposer au CG à l'intérieur du polygone de sustentation (Figure 31A).

II-B.4. L'analyse cinématique de la marche :

La cinématique décrit les mouvements des segments corporels en termes de déplacement, vitesse ou accélération, sans tenir compte des forces qui engendrent ces mouvements (Willems et al., 2012). Pour étudier le mouvement des segments corporels durant la marche, le référentiel est fixé dans le laboratoire. Habituellement, la marche est caractérisée par les déplacements articulaires de la cheville, du genou et de la hanche. Ils sont représentés sur une courbe avec, en abscisse, le cycle de marche normalisé et, en ordonnée, l'amplitude articulaire du mouvement. La valeur 0° correspond à la position de référence de l'articulation concernée.

II-B.4.a. La cinématique du bassin :

Dans le plan transverse, à vitesse intermédiaire (4 km/h), au moment du contact initial, la hanche droite est en avant et le bassin présente une rotation dans le plan transverse de 3° environ. Le bassin reste à peu près dans cette position pendant toute la phase de double appui. Lors de la phase de simple appui, le bassin pivote autour de la hanche droite. La hanche gauche dépasse la hanche droite vers 40 % du cycle. La rotation est maximale pendant la phase pré-oscillante, le bassin présente alors une rotation de 3°. Durant la seconde phase d'appui, le bassin pivote autour de la hanche gauche. Dans le plan frontal, lors de l'attaque du talon au sol, le bassin est à peu près horizontal. En milieu d'appui, le bassin bascule du côté du membre oscillant atteignant une inclinaison maximale de -2° vers 20 % du cycle de marche et le bassin revient à l'horizontal vers 30-35 % du cycle. Vers 50 % du cycle, le bascule de -2° dans l'autre sens et revient à l'horizontale vers 80-85 % du cycle. Il existe cependant d'importantes variations interindividuelles de cet angle. Dans le plan sagittal, le bassin présente un angle d'antéversion moyen compris entre -3 et 15°, selon les sujets. Cet angle varie peu au cours du cycle. Il est légèrement plus petit pendant les phases de simple appui. Il existe aussi de grandes variations interindividuelles de cet angle au cours de la marche.

II-B.4.b. La cinématique de la hanche :

Dans le plan sagittal, la hanche est en flexion la plus grande partie du cycle de marche. La flexion maximale (30°) est atteinte au début et à la fin du cycle. Le maximum d'extension est en moyenne d'une dizaine de degrés. Cet angle d'extension est maximal pendant la phase de double appui (10 % avant le début de la phase oscillante) (Figure 35C). Dans le plan frontal, lors de l'attaque du talon au sol, la hanche est en position neutre. De 0 à 20 % du cycle, la hanche effectue une adduction liée à une bascule du côté de la hanche oscillante, suivie par un mouvement d'abduction pour revenir en position neutre à 60 % du cycle. Pendant la phase oscillante, le bassin s'abaisse du côté de la hanche droite (abduction). A 70 % du cycle, la hanche atteint une abduction maximale de 5-10°. Puis, le bassin effectue un mouvement d'adduction pour revenir en position neutre lors de l'attaque du talon droit (100 % du cycle). Dans l'axe longitudinal de la cuisse, au moment du contact initial, l'orientation entre le bassin et la cuisse entraîne une rotation latérale de la hanche. Pendant le premier pas, la hanche effectue une rotation médiane qui atteint son maximum (5°) au moment du contact du talon gauche (50 %) et pendant le deuxième pas, la hanche réalise une rotation latérale atteignant 10° au moment du contact initial suivant.

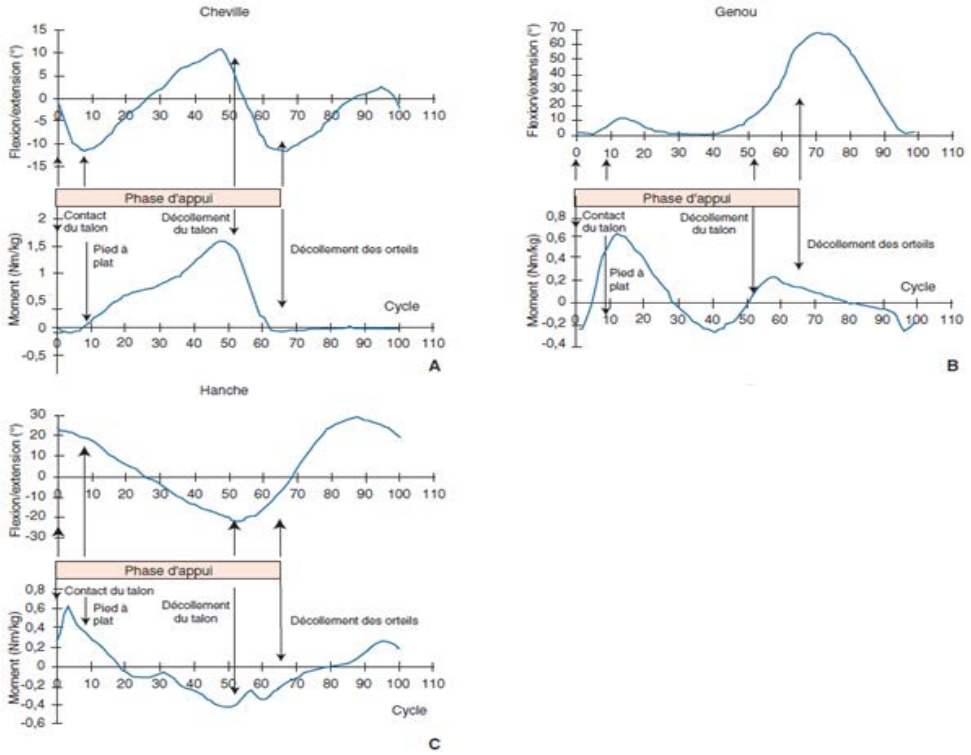


Figure 35 : Analyse cinématique et évaluation des moments articulaires dans le plan sagittal (flexion/extension) pour les 3 articulations principales du membre inférieur (d'après Winter).

(A) Cinématique de la cheville. (B) Cinématique du genou. (C) Cinématique de la hanche.

II-B.4.c. La cinématique du genou :

En début d'appui, le genou effectue un mouvement de flexion, corrélé à la vitesse de marche. Pendant la phase oscillante, le genou présente une flexion maximale de 45-60° selon la vitesse qui a lieu un peu avant le milieu de la phase oscillante (Figure 35B).

II-B.4.d. La cinématique de la cheville :

Lors de la pose du talon au sol, la cheville effectue un mouvement d'extension jusqu'à ce que le pied soit à plat sur le sol (10 % du cycle). Ensuite, la cheville effectue un mouvement de flexion durant lequel le corps passe au-dessus du pied d'appui. En fin d'appui, la cheville amorce un mouvement d'extension et le talon quitte le sol avec son maximum au début de l'oscillation (60 %). Ensuite, la cheville amorce un mouvement de flexion pour relever le pied afin qu'il n'accroche pas le sol lors de l'oscillation du membre inférieur. En fin de phase oscillante, le pied est en position neutre et se prépare à l'attaque du talon suivant (Figure 35A).

II-B.4.e. La cinématique du pied :

Dans l'axe de progression, le pied change son orientation par rapport à l'axe de progression. Au moment de l'attaque du talon, le pied est orienté en dehors. Lors de la pose du pied, le pied pivote en dedans. Durant la phase de simple appui, le pied est à plat sur le sol. Il forme un angle de 2 à 15° par rapport à l'axe de progression. Lors de la phase pré-oscillante, le pied tourne vers l'intérieur. Ensuite, pendant la phase oscillante, le pied va à nouveau s'orienter vers l'extérieur.

II-B.4.f. La cinématique de la ceinture scapulaire :

Au contact initial, l'épaule gauche est en avant de l'épaule droite. Au milieu de la phase de simple appui, l'axe de la ceinture scapulaire est perpendiculaire à l'axe de progression. Au début de la phase pré-oscillante, l'épaule droite est en avant de l'épaule gauche. Enfin, au milieu de la phase oscillante, les épaules sont au même niveau. Dans le plan sagittal, la rotation des ceintures est accompagnée d'un mouvement de balancement des membres. Les mouvements de balancement des membres supérieurs et inférieurs sont en opposition de phase.

II-B.5. Les activités musculaires au cours de la marche :

Lors de la locomotion, le rôle des muscles est triple. Ils doivent freiner (ou contrôler), stabiliser et accélérer le déplacement des segments corporels. Pour les muscles biarticulaires, ces actions sont modulées par la position des segments impliqués.

L'EMG dynamique, à l'aide d'électrodes de surface, permet de déterminer les patterns d'activation des muscles lors de la marche. En condition pathologique, plusieurs anomalies temporelles de contraction sont possibles : contraction anticipée, prolongée, retardée, permanente, absente ou inversée.

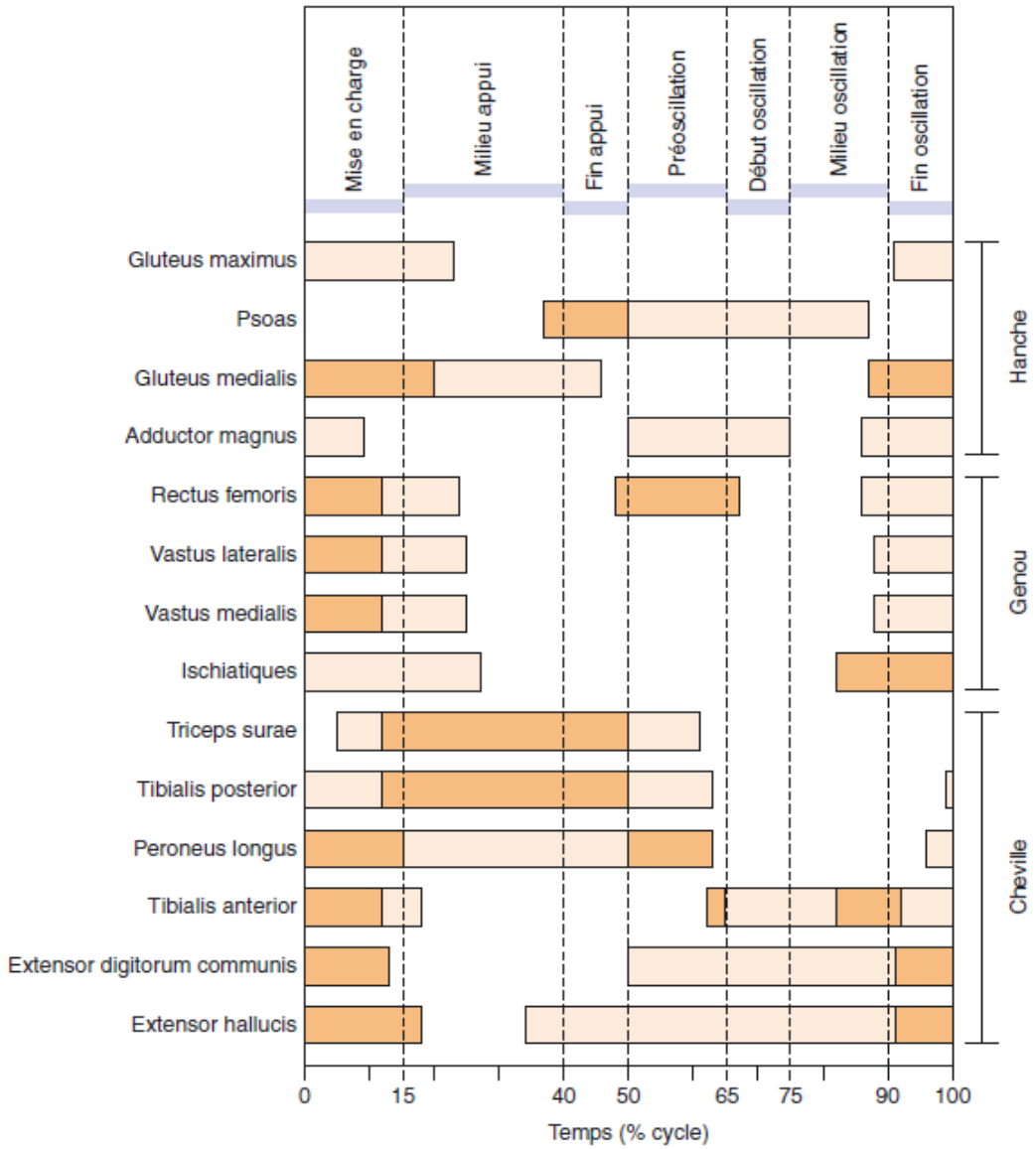


Figure 36 : Pattern temporel des muscles principaux des membres inférieurs au cours d'un cycle de marche (Willems et al. 2012).

II-B.5.a. Les muscles de la hanche :

L'activité du muscle grand fessier débute en fin d'oscillation pour initier l'extension de la hanche avant le contact initial (Figure 36). Il réalise une contraction pour contrôler la position de la hanche lors de la mise en charge et ensuite, pour étendre la hanche et élever le CG sur la jambe d'appui en début de phase d'appui unipodal. Son activité s'arrête vers 30 % du cycle lorsque le CG est à l'aplomb du pied d'appui. L'activité du muscle psoas débute en fin d'appui par une contraction dont le but est de freiner le mouvement d'extension de la hanche. Elle est suivie rapidement par une contraction durant la phase préoscillante et en début d'oscillation pour initier la flexion du membre inférieur. Son activité s'arrête en fin d'appui. L'activité du muscle moyen fessier débute en fin de phase oscillante avant le contact initial. Pendant la mise en charge et le milieu d'appui, il contrôle la bascule du bassin du côté de la jambe oscillante et son activité s'arrête en fin d'appui.

Le muscle grand adducteur présente 2 phases d'activité (Figure 36). La première débute à la fin la phase d'oscillation et se poursuit jusqu'à la fin de la mise en charge pour contrôler, avec le moyen fessier, l'équilibre du bassin dans le plan frontal. La deuxième débute lors de la phase pré-oscillante pour lancer, avec le muscle psoas, la flexion du membre inférieur.

Le muscle petit fessier exécute le mouvement de rotation interne de hanche et joue le rôle de stabilisateur du bassin avec le muscle moyen fessier (Figure 36).

II-B.5.b. Les muscles du genou :

Les muscles droit fémoral, vaste latéral et vaste interne présentent une bouffée d'activité débutant en fin de phase oscillante visant à étendre le genou avant le contact initial (Figure 36). Pendant la mise en charge, ces 3 muscles réalisent une contraction afin de contrôler la flexion du genou. Au début de la phase de simple appui, la contraction a pour but d'étendre le genou lors du milieu d'appui. Le muscle droit fémoral présente également une seconde période d'activité entre 50 et 70 % du cycle. Cette activité contrôle la flexion du genou engendrée par la contraction des gastrocnémiens visant à étendre la cheville lors de la poussée du pied arrière. Ensuite, en début de phase oscillante, le muscle droit fémoral va se contracter pour étendre le genou lors de l'oscillation. En fin de phase oscillante, la contraction des muscles ischio-jambiers a pour but de freiner l'extension du genou (Figure 36). Durant le contact initial et la mise en charge, ces muscles contrôlent, avec le muscle quadriceps, la

flexion du genou qui permet d'amortir le choc lié au poser du pied. Ensuite, les muscles ischio-jambiers sont silencieux pendant le reste de l'appui.

II-B.5.c. Les muscles de la cheville :

Durant la mise en charge, le muscle triceps sural se contracte pour contrôler, avec le muscle jambier antérieur, l'extension de la cheville lors du poser du pied au sol (Figure 36). Pendant le milieu et la fin de l'appui, le muscle triceps sural réalise une contraction pour contrôler la flexion de la cheville lorsque la partie supérieure du corps passe au-dessus du pied. Ensuite, en phase pré-oscillante, la cheville s'étend pour accélérer le CG vers l'avant, en générant une contraction du muscle triceps sural.

Le muscle jambier postérieur est actif pendant l'ensemble de la phase de simple appui (Figure 36). Il présente tout d'abord une activité modérée pour contrôler, avec les muscles péroniers, l'équilibre latéral de la cheville lorsque le sujet est en appui unipodal. Ensuite, lors de la poussée du pied arrière, l'activité du muscle jambier postérieur augmente en phase avec celle du triceps sural. Cette action du muscle jambier postérieur génère une extension de la cheville, mais provoque également une supination du pied.

Comme le muscle jambier postérieur, le muscle long péronier est actif pendant toute la phase de simple appui (Figure 36). Au début du cycle, ce muscle se contracte pour stabiliser, avec le muscle jambier postérieur, la cheville latéralement lors de la position unipodale. Ensuite, durant la phase de poussée du pied arrière, la contraction du muscle long péronier augmente en phase avec celles des muscle triceps sural et jambier postérieur. Cette contraction du muscle long péronier ramène le pied en pronation pour contrecarrer l'action supinatrice du muscle jambier postérieur. Le muscle court péronier présente une activité similaire à celle du muscle long péronier, avec toutefois un léger retard par rapport à ce dernier.

Le muscle jambier antérieur présente 2 phases d'activité (Figure 36). Au contact initial et durant la mise en charge, il réalise une contraction pour contrôler l'extension de la cheville lors du poser du pied. Elle est suivie d'une contraction qui initie le mouvement de flexion de cheville pour élever le CG sur le membre d'appui en début de phase d'appui unipodale. Il se contracte aussi pendant la phase d'oscillation pour relever le pied en flexion afin que celui-ci n'accroche pas le sol lors du passage du pas.

II-B.5.d. La coordination musculaire :

La marche humaine est une tâche extrêmement compliquée. Il est essentiel que la partie distale du pied, lors de la phase oscillante, soit suffisamment levée au-dessus du sol pour empêcher de trébucher sans pour autant que ce soit excessif. En fait, le pied est levé de seulement 1 ou 2 cm au-dessus du sol et la position du pied varie de moins de 4 mm d'un pas à l'autre (Winter, 1992). Cela nécessite une précision importante puisque la position du pied pendant la phase oscillante est déterminée par la position de 5 articulations et que 15 muscles agissent sur le genou (Winter and Eng, 1995). Le nombre de combinaisons possibles des activités musculaires, qui mènent à la même position du pied, est presque infini. Il a été suggéré qu'il pourrait être une stratégie fondamentale visant à réduire le nombre de degrés de liberté et ainsi contrôler uniquement la position d'une articulation, permettant une flexibilité pour les activités musculaires spécifiques. Les réseaux neuronaux dans le système nerveux central, qui sont responsables de la genèse et du contrôle de l'activité musculaire pendant la marche, doivent être organisés pour faire en sorte que l'activité globale des muscles soit correctement échelonnée, tout en permettant une adaptation (flexibilité) des activités musculaires.

Partie II-Les effets d'une lésion ou d'une dysfonction des ganglions de la base et du tronc cérébral sur la marche et le contrôle postural :

I- Le modèle : la maladie de Parkinson idiopathique

I-A. L'épidémiologie :

La maladie de Parkinson est la seconde pathologie neurodégénérative en fréquence, derrière la maladie d'Alzheimer. Elle a été décrite pour la première fois par James Parkinson en 1817 dans la monographie « An Essay on the Shaking Palsy » puis cette description a été complétée par Jean-Martin Charcot en 1872. Elle affecte environ 1% des sujets de plus de 60 ans dans le monde. Une augmentation de 4,1 millions de patients parkinsoniens en 2005 à 8,7 millions en 2030 est prévue dans les pays d'Europe de l'Ouest (Dorsey et al., 2007).

I-A.1. La prévalence :

La maladie de Parkinson existe dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence variable. En effet, la prévalence varie de 18 à 234 cas pour 100 000 habitants dans les études en population générale avec des variabilités méthodologiques (Chen et al., 2009; Tanner, 1992). Les plus basses valeurs de l'incidence sont observées dans les pays africains, et les plus hautes dans les pays occidentaux (race caucasienne). Dans les pays émergents, la prévalence semble difficile à établir. On peut tout de même retenir que la maladie de Parkinson est 2 à 5 fois plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement (Zhang and Román, 1993).

D'après la méta-analyse Europarkinson, la maladie de Parkinson atteindrait 1,7 % de la population après 65 ans, en Europe (de Rijk et al., 2000). En France, l'étude Paquid montre une prévalence de la maladie de Parkinson de 1,9 % chez les sujets de plus de 65 ans, avec 100 000 à 150 000 patients parkinsoniens en France (Tison et al., 1994).

Le risque de développer une maladie de Parkinson à partir de la naissance a été estimé à 2,0 % pour les hommes et 1,3 % pour les femmes, diminuant dans les 2 sexes après 70 ans (Elbaz et al., 2002). Ce risque serait ainsi 2 fois plus élevé chez les hommes que chez les

femmes (Baldereschi et al., 2000). Cependant, cette donnée n'est pas constamment retrouvée (de Rijk et al., 2000; Tanner, 1992).

I-A.2. L'incidence :

Elle varie de 1,5 à 26 cas pour 100 000 habitants par an (Twelves et al., 2003). Les valeurs les plus basses sont retrouvées en Asie et les plus hautes dans les pays industrialisés (Twelves et al., 2003; Zhang and Román, 1993).

D'après une méta-analyse menée dans le monde, l'incidence de la maladie de Parkinson est de 17 cas pour 100 000 habitants/an, augmentant avec l'âge (Twelves et al., 2003). En France, entre 1988 et 2004, l'incidence dans la population de plus de 65 ans est de 263,4 cas pour 100 000 habitants/an avec une diminution de l'incidence après 85 ans. Dans les pays émergents, les données sont rares et une revue de la littérature rapporte une incidence comprise entre 6,7 et 8,7 cas pour 100 000 habitants/an (Muangpaisan et al., 2009).

I-A.3. L'âge de début et la survie :

Les différentes études rapportent un âge moyen de début entre 58 et 62 ans, avec cependant un âge de début entre 40 et 75 ans dans 80 % des cas. Avant 20 ans, la maladie est exceptionnelle, elle est rare avant 40 ans et après 85 ans (Tanner, 1992). La maladie de Parkinson à début précoce (< 40 ans) représente moins de 10 % des cas.

Depuis l'apparition de la dopathérapie et une meilleure prise en charge, l'espérance de vie s'est grandement améliorée avec cependant une mortalité plus élevée que dans la population générale et un risque relatif compris entre 1,5 et 3 (Elbaz et al., 2003; Fall et al., 2003). Les données de 5 études européennes sur le vieillissement observent un risque relatif de décès lié à la maladie de Parkinson de 2,3 pour l'ensemble de la population parkinsonienne, plus élevé pour les hommes (Berger et al., 2000). L'âge moyen de décès paraît être le même quel que soit l'âge de début de la maladie avec ou sans fluctuations motrices importantes (Fahn 2010). Les causes de décès sont rarement rapportées dans les études de survie (Hely et al., 2008; Ngoga et al., 2014). La maladie de Parkinson constitue un facteur important d'institutionnalisation et de risque de dépendance (Tison et al., 1997). Le taux d'institutionnalisation est variable selon les études, augmente avec l'âge, et est plus élevé pour les femmes (Berger et al., 2000). Cinquante pour cent des patients parkinsoniens sont dépendants pour au moins une des activités de la vie quotidienne (toilette, habillage, repas…) contre 13,2 % chez les sujets non parkinsoniens. D'autre part, 20 % des patients sont confinés

à leur domicile, contre 1,3 % des sujets de même âge non malades. La maladie de Parkinson est donc une maladie source de handicap, d'institutionalisation, d'augmentation de la mortalité avec un coût de santé publique majeur.

I-A.4. Les coûts de la maladie :

En France, une étude prospective menée pendant 6 mois sur 294 patients parkinsoniens a permis d'évaluer le coût de la maladie (LePen et al., 1999). Les coûts médicaux varient selon le suivi, allant de 1375 € (médecin généraliste) à 2580 € (neurologue) en moyenne pour 6 mois. Les coûts sont également plus importants avec l'évolution de la maladie : 3046 € en cas de fluctuations motrices et 1496 € en l'absence de fluctuations. Doivent s'ajouter les frais non médicaux liés à l'aménagement du domicile. La maladie de Parkinson est l'une des maladies neurodégénératives les plus coûteuses. En Angleterre, une étude récente a montré que le coût annuel de la maladie de Parkinson était de 15 322 €/an augmentant linéairement avec la sévérité de la maladie (McCrone, 2009).

I-B. La neuropathologie et l'étiopathogénie:

La maladie de Parkinson est la conséquence d'une perte sélective des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale (Agid, 1991). Toutefois, d'autres systèmes neuronaux sont aussi touchés par une perte neuronale et/ou un dysfonctionnement dans cette pathologie.

I-B.1. La neuropathologie :

Les marqueurs pathologiques de la maladie de Parkinson sont les corps de Lewy et les neurites de Lewy, de nature protéique dans les neurones de la substantia nigra pars compacta (SNpc) et d'autres régions du système nerveux central et périphérique (Forno et al., 1996). Friedrich H. Lewy a décrit pour la première fois les corps de Lewy et les neurites de Lewy, en 1912 dans la substance innominée de Reichert qui sont décrits par Tretiakov dans les neurones de la SNpc des patients parkinsoniens quelques années plus tard (Tretiakoff, 1919) (Figure 37). Les corps de Lewy sont des inclusions intracytoplasmiques qui, quand elles sont colorées à l'hématoxyline et à l'éosine, démontrent un cœur protéique éosinophile entouré par un halo pâle (Figure 37). L'immunomarquage montre que ces inclusions contiennent de l'α-synucléine, des neurofilaments, de l'ubiquitine et une large variété de protéines. Les

accumulations de protéines, attribuées aux neurites de Lewy, peuvent être détectées dans les axones des neurones affectés.

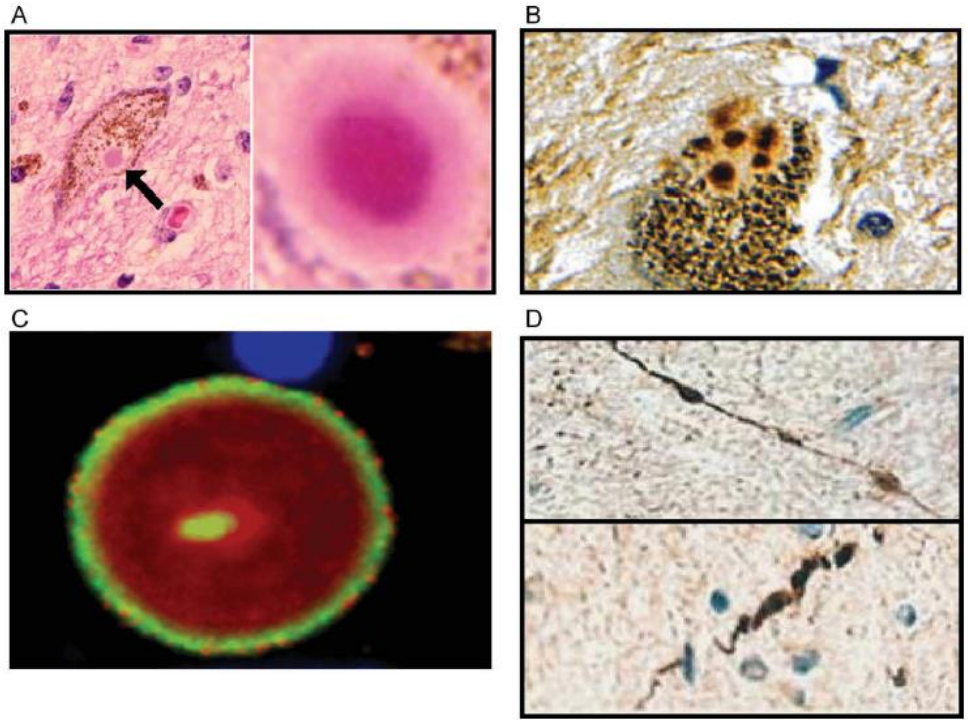


Figure 37 : Pathologie de Lewy.

(A) Corps de Lewy dans le neurone de la SNc mélanisé coloré avec de l'hématoxyline et de l'éosine. (B) Agrégats de protéine intracytoplasmique dans le neurone de la SNc mélanisé coloré avec de l'ubiquitine. (C) Image microscopique confocale du corps de Lewy dans les neurones de la SNc coloré avec de l'ubiquitine (rouge) et α-synucléine (jaune). (D) Neurites de Lewy intraneuronales colorés avec de l'ubiquitine (Olanow et al., 2011).

Le cœur protéique des corps de Lewy correspond à une accumulation de protéines intracellulaires non désirées qui sont mutantes, dénaturées, délocalisées ou lésées, en conséquence d'effets post-traductionnels, de toxines endogènes ou exogènes, de stress oxydatif, de cytotoxicité du calcium ou d'inflammation (Olanow and McNaught, 2011). Ces protéines anormales vont se déplier et s'agréger. Leur élimination permet de maintenir l'intégrité de la cellule. Au sein de la cellule, des protéases sont organisées en systèmes protéolytiques afin de favoriser la dégradation et l'élimination de ces protéines non désirées. Les systèmes les plus impliqués sont le système lysosomal-autophagie et le système ubiquitine-protéasome. L'accumulation de protéines qui a lieu dans la maladie de Parkinson résulterait d'une production excessive, d'une élimination plus faible ou les 2.

L'α-synucléine, appelée ainsi à cause de sa localisation intracellulaire dans les synapses et dans l'enveloppe nucléaire, est exprimée dans l'ensemble du système nerveux central (Maroteaux et al., 1988 ; Solano et al., 2000). La protéine est enrichie dans les

terminaisons nerveuses présynaptiques, où elle s'associe aux membranes et aux vésicules (Goedert, 2001). La fonction normale est inconnue mais elle semble jouer un rôle dans la transmission synaptique (Abeliovich et al., 2000; Goedert, 2001). L'α-synucléine sauvage est monomérique et mal repliée (nativement) à des concentrations faibles mais adopte une configuration en hélice α quand elle est liée aux protéines. A des concentrations importantes ou en présence d'une forme mutante, la protéine a une tendance naturelle à être mal pliée, en feuillets β plissés, formant des oligomères toxiques et s'agrègent. L'oligomérisation de la protéine produit des espèces intermédiaires (protofibrilles) qui forment des structures annulaires avec des propriétés de pores. L'α-synucléine s'agrège et les protofibrilles sont résistants à la dégradation médiée par le lysosome et le protéasome et peut alors interférer avec la fonction normale de ces 2 voies, menant à une accumulation ultérieure d'α-synucléine et d'autres protéines. Des niveaux importants de protéines non dégradées ou faiblement dégradées ont tendance à interagir entre elles, ce qui favorise un mauvais repliement des protéines sauvages (Bence et al., 2001; Cuervo et al., 2004; Kopito, 2000; Snyder et al., 2003; Tanaka et al., 2001; Winslow and Rubinsztein, 2011).

La majorité des cas de maladie de Parkinson ont lieu sporadiquement et donc sont de cause inconnue. Il a été mis en évidence que le système du protéasome et l'autophagie médiée par les protéines chaperonnes sont défectueux dans la maladie de Parkinson et pourrait contribuer à l'accumulation des protéines et au processus de neurodégénérescence (Dawson and Dawson, 2003 ; Gupta et al., 2008 ; McNaught et al., 2001). Dans les formes génétiques de maladie de Parkinson, l'identification de mutations sur le chromosome 4 (PARK 1) qui code pour la protéine α-synucléine, a permis de confirmer le rôle majeur de cette protéine dans le processus dégénératif (Krüger et al., 1998 ; Polymeropoulos et al., 1997 ; Zarranz et al., 2004) (Krüger et al. 1998; Polymeropoulos et al. 1997; Zarranz et al. 2004). La maladie de Parkinson familiale causée par l'α-synucléine mutée partage beaucoup de traits avec la maladie de Parkinson idiopathique. Ultérieurement, des duplications et triplications ont été découvertes dans le gène de l'α-synucléine sauvage à l'origine d'une forme autosomique dominante de la maladie. Cette observation indique que la surproduction de la protéine α-synucléine peut causer une forme de maladie de Parkinson.

La possibilité de détecter la présence des corps de Lewy par coloration avec l'ubiquitine et l'α-synucléine, a permis une meilleure appréciation de l'étendue de la pathologie de Lewy dans la maladie de Parkinson. A côté de l'atteinte des neurones de la SNpc, cette neurodégénérescence avec les corps de Lewy touche aussi les neurones

cholinergiques du noyau basal de Meynert, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus et les neurones sérotoninergiques du raphé médian, mais également les neurones du système olfactif, les régions inférieure et supérieure du tronc cérébral, les hémisphères cérébraux, la moelle épinière et le système nerveux autonome. Ces données suggèrent que la maladie de Parkinson est, en fait, une maladie touchant plusieurs systèmes neuronaux : dopaminergique et non dopaminergique.

Braak suggère, à partir de tissus post-mortem que, la pathologie des corps de Lewy (primairement les neurites de Lewy) apparaît selon un pattern stéréotypé dépendant de l'évolution de la maladie (Figure 38) (Braak et al., 2003). Au stade 1, les inclusions sont trouvées dans le bulbe olfactif (et le noyau olfactif antérieur) et le noyau moteur dorsal des nerfs vagal et glossopharyngien. Au stade 2, la distribution est ascendante vers le tronc cérébral, atteignant le bulbe rachidien et le tegmentum mésopontin. Aux 2 premiers stades, les patients n'ont pas de signes parkinsoniens mais présenteraient une anosmie et une constipation. Au stade 3, la pathologie apparaît au niveau des amygdales et de la substantia nigra. C'est à ce stade que la neurodégénérescence nigrale est marquée et que le sujet commence à développer des symptômes moteurs permettant le diagnostic clinique. Les corps de Lewy, et dans une plus large mesure les neurites de Lewy, sont observés dans le cerveau antérieur et le cortex cérébral, au stade 4. Aux stades 5 et 6, les corps de Lewy sont retrouvés initialement dans les régions préfrontales et associatives antérieures du cortex préfrontal et continuent à s'étendre vers les régions associatives postérieures. En résumé, Braak suggère que les corps de Lewy sont initialement dans le système nerveux périphérique et le bulbe olfactif, montent vers le tronc cérébral et dans le mésencéphale, et s'étendant éventuellement au cerveau antérieur. Parce que le nerf vague relie le tronc cérébral et le système nerveux entérique, Braak et al., conclut que la maladie de Parkinson pourrait débuter au niveau du tube digestif pour ensuite diffuser de façon rétrograde vers le cerveau (Derkinderen et al., 2011).

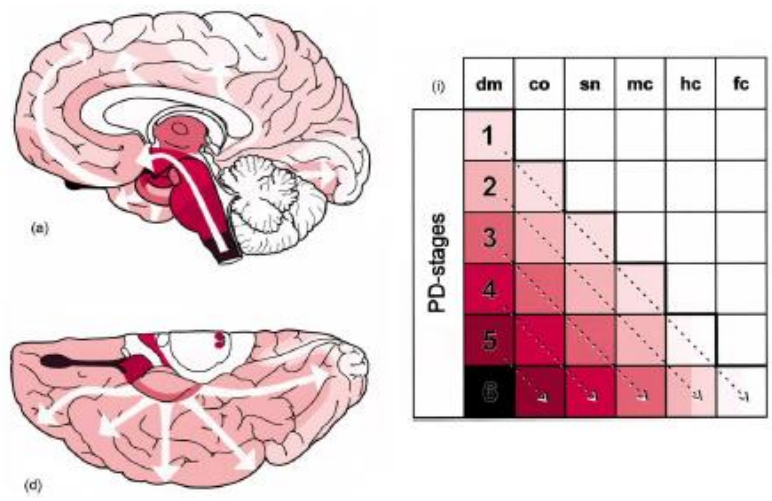


Figure 38 : Evolution en 6 stades du processus neurodégénératif au cours de la maladie de Parkinson (Braak et al., 2003).

I-B.2. L'étiopathogénie :

I-B.2.a. Les lésions dopaminergiques :

En 1919, Tretiakoff découvre une dépigmentation de la substance noire qui est à l'origine du tableau clinique décrit par James Parkinson (Figure 39). Quelques décennies plus tard, Hornykiewicz trouve qu'à ces lésions correspond une perte de dopamine dans le striatum à l'origine des symptômes moteurs (Hornykiewicz, 1998) suggérant pour la première fois l'implication de la perte des neurones dopaminergiques dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

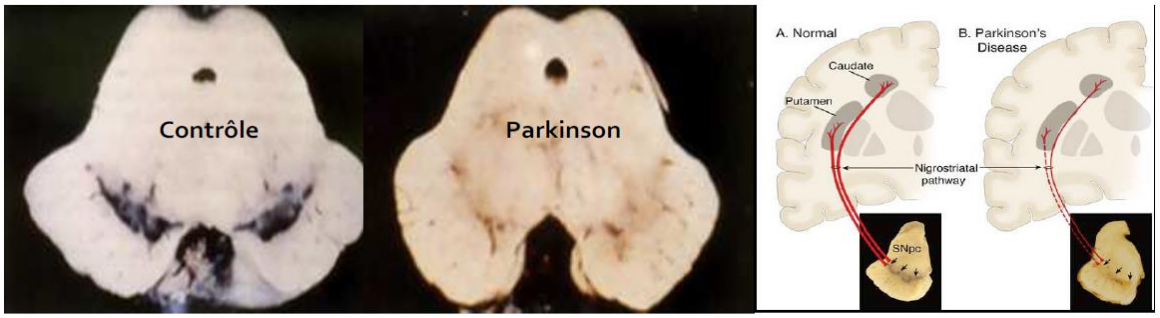


Figure 39 : Coupe anatomique révélant la perte de neurones dopaminergiques et représentation de la diminution de dopamine délivrée au putamen et au noyau caudé chez le patient parkinsonien.

Les lésions mésencéphaliques :

Dans le système nerveux central, la majorité des neurones dopaminergiques est située au niveau du mésencéphale. Cinq groupes de neurones sont identifiés chez l'homme : 1) la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) qui constitue la principale source d'innervation dopaminergique du striatum, 2) la région médiane et médioventrale dont les efférences se dirigent vers le système limbique et le cortex frontal (Lynd-Balta and Haber, 1994), 3) le groupe dopaminergique A8, 4) la partie latérale de la substantia nigra, et 5) la région périaqueducale (Figure 40).

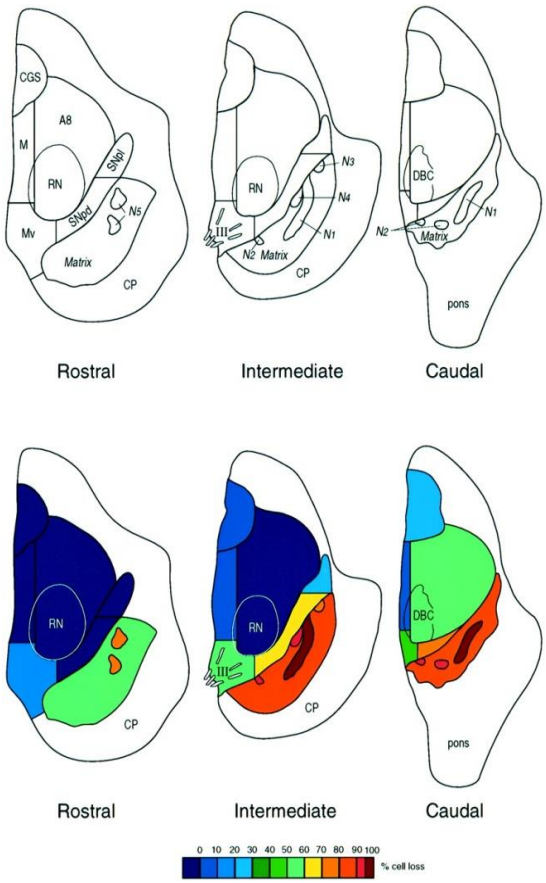


Figure 40 : Dénervation dopaminergique au cours de la maladie de Parkinson.

Les couleurs indiquent le taux de dénervation dopaminergique (bleu= faible, rouge=majeur). CGS : substance grise périaqueducale ; CP : pédoncule cérébral ; DBC : décussation du brachium cunjunctivum ; RN : noyau rouge ; SN : substantia nigra ; N : nigrosome ; III : fibres de la 3ème paire de nerfs crâniens (Damier et al., 1999a).

Au niveau du mésencéphale, il existe une hétérogénéité de la perte des neurones avec des lésions massives de la SNpc (au moins 75 % de perte neuronale) et une absence de lésion au niveau de la région périaqueducale. Les 3 régions restantes ont des lésions variables (Damier et al., 1999b; Hirsch et al., 1988). Au sein de la substantia nigra pars compacta, cette

hétérogénéité de la perte neuronale est observée avec une atteinte préférentielle des nigrosomes, en comparaison à la matrice nigrale (Damier et al., 1999a ;1999b).

La perte des neurones dopaminergiques de la SNpc a pour conséquence une réduction de l'innervation dopaminergique du striatum, en relation avec l'atteinte mésencéphalique. Les études postmortem et d'imagerie (TEP-scan à la fluorodopa) réalisés chez des patients parkinsoniens rapportent des lésions des terminaisons dopaminergiques plus importantes dans la partie dorsolatérale du putamen (site de projection de la SNpc), en comparaison au noyau caudé et au striatum ventral dont les afférences proviennent de la région médiane (Kish et al., 1988; Leenders et al., 1990). Les symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson sont la conséquence, pour part, de cette dénervation dopaminergique. L'hétérogénéité de la dénervation striatale, reflet de l'hétérogénéité lésionnelle nigrale en début de maladie, explique vraisemblablement le caractère souvent focal des symptômes initiaux.

Pour que les premiers symptômes apparaissent, 50 % des neurones nigrostriataux doivent être détruits, correspondant à une perte en dopamine striatale de l'ordre de 80-90 % (Scherman et al., 1989).

Les lésions dopaminergiques extra-mésencéphaliques :

Dans l'hypothalamus et la moelle épinière, il existe une réduction du nombre de neurones dopaminergiques (Scatton et al., 1986). La rétine comporte aussi des neurones dopaminergiques participant au contraste visuel. Dans la maladie de Parkinson, une partie de ces neurones dopaminergiques sont détruits, en particulier dans la région fovéale, avec pour conséquence des difficultés dans la discrimination visuelle (Harnois and Di Paolo, 1990).

Le tube digestif comprend aussi des neurones dopaminergiques qui pourraient être impliqués dans la maladie de Parkinson. Les patients parkinsoniens ont souvent des troubles digestifs, avec en particulier des troubles du transit telle que la constipation (Singaram et al., 1995).

I-B.2.b. Les lésions non dopaminergiques : cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques

En plus des lésions dopaminergiques, une atteinte d'autres systèmes neuronaux a été rapportée chez les patients parkinsoniens.

Le système noradrénergique :

Le locus coeruleus est le principal noyau noradrénergique. Il est localisé dans la partie dorsale du pont. Dans la maladie de Parkinson, des lésions du locus coeruleus ont été décrites (Hirsch et al., 1988) avec un déficit noradrénergique cortical (Gaspar et al., 1991). Ces lésions seraient responsables de l'apparition, pour part, de certains troubles cognitifs ou de l'humeur et des troubles de l'équilibre.

Le système cholinergique :

Des lésions cholinergiques sont situées au niveau du noyau basal de Meynert et pourraient participer à l'apparition de certains troubles cognitifs chez les patients parkinsoniens (Dubois et al., 1987; Whitehouse, 1987). Une perte de neurones cholinergiques du NPP a aussi été observée, en lien avec les troubles de l'équilibre (Hirsch et al., 1987). Il existe également des lésions au niveau du noyau subcoeruleus, qui seraient responsables des troubles du sommeil (agitation nocturne, comportements anormaux en sommeil paradoxal) fréquemment rapportés par les patients parkinsoniens (Sakai, 1991; Schenck et al., 1996), mais aussi dans la survenue d'hallucinations (Arnulf et al., 2000).

Le système sérotoninergique :

Au cours de la maladie de Parkinson, des lésions des neurones du noyau du raphé seraient impliquées dans la survenue de troubles thymiques (Kovacs et al., 2003; McCance-Katz et al., 1992). Les systèmes sérotoninergique et dopaminergique sont étroitement liés, chacun influençant l'autre. Certains patients traités par des médicaments sérotoninergiques rapportent aussi une aggravation de leur état moteur (Rampello et al., 2002). Une amélioration de l'humeur et des performances motrices chez des patients parkinsoniens traités par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour une dépression a aussi été rapportée (Rampello et al., 2002).

I-C. Les symptômes de la maladie :

I-C.1. Les symptômes moteurs :

Les éléments de la triade parkinsonienne constituent les symptômes initiaux les plus fréquents de la maladie (Tableau 1). Les premiers signes apparaissent souvent de manière

insidieuse, asymétrique, avec parfois un caractère intermittent pouvant entraîner un retard diagnostique ou une difficulté à dater le début des symptômes.

Signes classiques	**Formes trompeuses**
-Tremblement de repos	-Syndrome dépressif
-Syndrome akinéto-rigide	-Syndrome algique
-Micrographie	-Amaigrissement et asthénie
-Dystonie (sujet jeune)	
Signes plus rares	**Formes souvent méconnues**
-Troubles de la marche	-Troubles de l'odorat
-Dysarthrie	-Constipation
-Pseudo-hémiplégie	-Troubles nocturnes du comportement
	-Tremblement orthostatique

Tableau 1 : Principaux signes initiaux de la maladie de Parkinson

I-C.1.a. Le tremblement de repos :

Dans 60 à 70 % des cas, le tremblement de repos est présent initialement. Il est majoré ou apparaît lors d'émotions, de stress ou de fatigue. Il est unilatéral au début, ou tout du moins très asymétrique, débutant classiquement à l'extrémité distale du membre supérieur. Parfois, ce tremblement est observé au niveau du pied sous la forme de mouvements de pédalage. Il peut toutefois concerner les lèvres, la mâchoire, la langue en épargnant l'extrémité céphalique. Il est présent lorsque le segment de membre est en position de relâchement musculaire. Il est constitué d'oscillations rythmiques régulières, de faible amplitude avec un rythme lent (4 à 6 cycles par seconde). Le tremblement de repos disparaît au maintien postural, au mouvement et au cours du sommeil. Lors de l'exécution de mouvements volontaires ou de mouvements passifs, le tremblement cesse pour réapparaître au bout de quelques secondes après la fin du mouvement.

Dans les formes sévères, le maintien d'attitude et les mouvements volontaires ne suppriment pas complètement le tremblement. Un tremblement postural des membres supérieurs est parfois noté au stade initial et apparaît lors d'un maintien d'attitude avec une fréquence identique à celle du tremblement de repos. Ce tremblement postural doit être distingué du tremblement essentiel de fréquence plus rapide. Enfin, un tremblement du chef a également pu être observé dans la maladie de Parkinson (Roze et al., 2006). C'est un

tremblement cervical, présent au repos et à la posture et diminuant lors de mouvements de rotation de la tête. Sa fréquence est lente et synchrone au tremblement de la main.

I-C.1.b. Le syndrome akinéto-rigide :

Initialement, la perturbation des mouvements volontaires se caractérise par une gêne fonctionnelle lors de la réalisation des actes moteurs de la vie quotidienne, se limitant à un membre supérieur ou à un membre inférieur. Une micrographie progressive peut précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes moteurs de la maladie dans les formes à début unilatéral, touchant la main dominante. L'écriture est irrégulière et lente avec une réduction de la taille des caractères et un rapprochement progressif des lettres, spontanément ou avec un modèle. Ralentissement (bradykinésie, mesurée par un temps d'exécution) et réduction de l'amplitude lors de l'exécution de mouvements (hypokinésie) sont combinés à des défauts d'initiation (akinésie proprement dite, mesurée par un temps de réaction). Ces signes sont unilatéraux le plus souvent, mais peut être bilatéraux d'emblée restant souvent asymétriques.

La perturbation des mouvements automatiques est plus insidieuse avec une perte d'un balancement d'un bras à la marche, d'une perte de la mimique gestuelle des membres supérieurs lors de la conversation et d'une atténuation de l'expression spontanée du visage et un clignement palpébral rare. Cette atténuation de l'expression du visage peut apparaître précocement avec une hypomimie. Cette perte des automatismes moteurs oblige petit à petit le patient parkinsonien à penser à tous ces gestes avec une difficulté à exécuter 2 tâches simultanément. Elle touche aussi la voix avec une parole monotone, d'intensité plus faible, qui devient progressivement de plus en plus inaudible (hypophonie).

La rigidité extrapyramidale se traduit par un aspect contracté des muscles, prenant une consistance ferme à la palpation. Au début, elle est asymétrique et est présente plus particulièrement sur les fléchisseurs sous la forme d'une résistance cireuse à la mobilisation passive d'un segment de membre. Elle est majorée par la fatigue, le froid et le stress. La rigidité est continue, homogène, égale, indépendamment du degré et de la vitesse d'étirement du membre. Le membre conserve à la fin du mouvement l'attitude exercée, on parle de rigidité en « tuyau de plomb ». Elle est de type plastique, sensibilisée par la manœuvre de Froment qui la renforce ou la fait disparaître, et cède à la mobilisation passive par à-coups (phénomène de roue dentée). Elle peut se manifester par des douleurs de type mécanique de la région scapulaire. Akinésie et rigidité sont associées dès les premiers stades de la maladie dans 20 à 30 % des cas.

Une présentation pseudo-hémiplégique est classique mais assez rare lorsque la lenteur et la raideur évoquent un déficit moteur latéralisé. L'hypertonie avec le phénomène de roue dentée et la réduction automatique du bras permettent de redresser le diagnostic.

I-C.1.c. Les critères diagnostiques :

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est essentiellement clinique. Il repose sur la triade parkinsonienne (tremblement de repos, akinésie et rigidité), l'exclusion d'autres causes de syndromes parkinsoniens et l'excellente réponse à la lévodopa.

Les critères les plus utilisés dans la maladie de Parkinson sont ceux de l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (Ward and Gibb, 1990). Les critères pour un diagnostic de syndrome parkinsonien sont décrits dans le tableau suivant.

Diagnostic de syndrome parkinsonien
- Bradykinésie : lenteur à l'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs.
- Et au moins un critère parmi les 3 suivants : rigidité musculaire, tremblement de repos de 4 à 6 Hz, instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive.

Tableau 2 : Diagnostic de la maladie de Parkinson

Des critères d'exclusion sont aussi décrits : antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) répétés avec évolution de la symptomatologie parkinsonienne, antécédents de traumatismes crâniens répétés, antécédents d'encéphalite, traitement par neuroleptique au début des symptômes, plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien, symptomatologie unilatérale après 3 ans d'évolution, paralysie supranucléaire de l'oculomotricité, syndrome cérébelleux, syndrome démentiel sévère et précoce, tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante, résistance à la lévodopa et exposition au MPTP. Des critères évolutifs positifs pour la maladie de Parkinson ont également été définis dans les critères de l'UKPDSBB, dont 3 sont nécessaires parmi les suivants : un début unilatéral, un tremblement de repos, une évolution progressive, la persistance d'une asymétrie des

symptômes, une excellente réponse à la lévodopa, des mouvements choréiques sévères induits par la lévodopa, une sensibilité à la lévodopa pendant au moins 5 ans et une évolution clinique de 10 ans ou plus.

I-C.1.c. L'évolution des symptômes :

Après la phase diagnostique, plusieurs étapes sont distinguées dans la maladie de Parkinson : les stades évolutifs de Hoehn et Yahr (Tableau 3). L'instauration d'un traitement substitutif permet un contrôle satisfaisant des symptômes pendant une durée variable, parfois plusieurs années. Cette période est dénommée « lune de miel ». Le patient reste peu gêné et mène une vie pratiquement normale. Il est cependant possible que la maladie s'aggrave au décours d'épisodes intercurrents. Au cours de la deuxième période, les complications motrices liées aux traitements commencent à apparaître. Elles se caractérisent par des fluctuations de la symptomatologie motrice et des mouvements involontaires, s'associant également à des fluctuations non motrices. La variabilité des réponses thérapeutiques au cours de la journée entraîne une alternance de périodes de mobilité (on) et de mobilité réduite (off). Le niveau de handicap est variable d'un patient à l'autre, affectant à des degrés divers les activités socio-professionnelles et familiales. Avec l'évolution de la maladie, les signes de la triade parkinsonienne se majorent. Le tremblement, s'il était inaugural, devient plus sévère, le maintien d'attitude et le mouvement volontaire ne le suppriment pas totalement. La rigidité rend compte des déformations posturales et des douleurs qui participent à la perturbation du mouvement. Elle joue un rôle dans l'attitude en flexion des différents segments de membres, du cou, du tronc, des épaules et des genoux favorisant l'instabilité posturale. Le patient conserve, cependant, une stratégie d'exécution satisfaisante mais son initiation et son déroulement sont perturbés par la perte des automatismes, les programmes moteurs deviennent alors plus difficiles. Apparaissent alors les troubles dits axiaux (troubles de la marche et de l'équilibre, troubles de la déglutition et troubles de la parole) avec une akinésie axiale entraînant des difficultés pour se lever d'une chaise, sortir d'une voiture, se retourner dans le lit… Il existe parfois des kinésies paradoxales qui surviennent sous le coup de l'émotion : les fonctions motrices se libèrent soudainement. Progressivement, les signes moteurs tardifs dits axiaux (troubles de la marche, de la posture et de l'équilibre, chutes, troubles de la parole et de la déglutition) apparaissent au premier plan et accentuent le handicap. Au dernier stade (stade V de Hoehn et Yahr), le patient présente une perte d'autonomie quasi-complet de tous les gestes de la vie quotidienne avec un handicap

maximal. La dysarthrie rend la communication difficile avec une majoration des déformations articulaires et des douleurs. L'association à d'autres pathologies peut aussi aggraver l'inconfort physique et l'adaptation thérapeutique devient limitée.

	Sévérité du syndrome parkinsonien (Hoehn et Yahr)
Stade 1	Maladie unilatérale
Stade 1,5	Maladie unilatérale avec atteinte axiale
Stade 2	Maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre
Stade 2,5	Maladie bilatérale légère avec retentissement lors du test de la poussée
Stade 3	Maladie bilatérale légère à modérée avec certaine instabilité mais physiquement automone
Stade 4	Handicap sévère avec capacité de marcher et de se tenir debout sans aide
Stade 5	Malade en chaise roulante ou alité avec perte d'autonomie

Tableau 3 : Stades de Hoehn et Yahr

I-C.2.Les troubles cognitifs :

Les troubles cognitifs font partie du tableau clinique de la maladie de Parkinson. Ils influencent négativement le degré de handicap. Présents dès le début de la maladie, ils évoluent progressivement mais épargnent l'efficience cognitive globale des patients. Ils sont de 2 types : le ralentissement cognitif sans démence et la démence parkinsonienne (Aarsland et al., 1999; Klepac et al., 2008; Tröster, 2011). Près de 80 % des patients développeront une démence, souvent après plusieurs années d'évolution (Hely et al., 2008).

Ces troubles prennent la forme d'un syndrome sous-cortico-frontal avec une atteinte des fonctions exécutives (réduction des capacités de supervision de l'action, de la vitesse de traitement de l'information, et de troubles attentionnels), du traitement des informations visuo-spatiales et de la mémoire. Les patients ont une bonne orientation spatio-temporelle avec une efficience intellectuelle et des fonctions instrumentales intactes.

I-C.2.a. L'atteinte visuospatiale et des fonctions exécutives :

Dans la maladie de Parkinson, les patients présentent des troubles visuo-spatiaux (la reconnaissance des visages, la perception de l'orientation de lignes, la discrimination de formes, la construction visuomotrice) (Boller et al., 1984 ; Bowen et al., 1972 ; Cooper et al., 1991 ; Hovestadt et al., 1987 ; Owen, 2004 ; Pereira et al., 2009) en lien avec une réduction de l'activité métabolique du cortex pariéto-occipital et frontal (Kemps et al., 2005). Il existe aussi un déficit de l'identification et de la discrimination des visages humains non familiers (Levin et al., 1992).

Une atteinte des fonctions exécutives est classiquement rapportée avec un trouble attentionnel, une difficulté à déplacer son attention et à inhiber les programmes moteurs et cognitifs, dans un court intervalle de temps et un ralentissement général du traitement de l'information (Alonso et al., 2003). Les patients ont un empan attentionnel similaire aux sujets sains mais ont plus de difficultés dans les séries inverses suggérant un déficit dans la distribution des ressources attentionnelles (Caviness et al., 2007; Nobili et al., 2009).

Aux stades précoces de la maladie, les patients présentent un déficit dans le maintien d'une séquence de façon flexible, une réduction de la fluence verbale (phonologique et sémantique), une diminution des stratégies permettant de manipuler l'information (Henry and Crawford, 2004; Williams-Gray et al., 2007; Zec et al., 1999). Un déficit dans la genèse de nouveaux concepts, dans le changement et la planification de ces concepts et également dans la recherche de règles impliquées dans la solution de la tâche ont été rapportés (McKinlay et al., 2008). Les troubles exécutifs sont principalement induits par la dysfonction du lobe frontal, résultant du dysfonctionnement des GB et de la perturbation des boucles striato-frontales, en particulier par une atteinte du système dopaminergique mésocortical (Dubois and Pillon, 1997; Pillon et al., 2003). Touefois, d'autres systèmes neurochimiques pourraient être impliqués (Lange et al., 1995; Lewis et al., 2005).

Le ralentissement cognitif se manifeste par un allongement des temps de réaction simple (Evarts et al., 1981) qui s'accentue dans les tâches de temps de réaction à choix, avec

la complexité de la tâche (Pluck and Brown, 2002) par un retard des processus d'identification, des caractéristiques du stimulus et de la prise de décision (Low et al., 2002).

I-C.2.b. Les troubles de la mémoire :

Dans la maladie de Parkinson, des troubles de la mémoire sont décrits chez les patients avec une altération de la mémoire de travail, de l'apprentissage implicite de séquences, de l'apprentissage de paires de mots liés et de l'apprentissage visuopsatial (Brown et al., 2003; Higginson et al., 2005; Verbaan et al., 2007; Zizak et al., 2005). Concernant la mémoire à long terme déclarative, les patients ont une moins bonne performance quand la maladie évolue à la fois pour la mémoire sémantique et épisodique (Aarsland et al., 2003; Caballol et al., 2007; Lewis et al., 2005) mais leur capacité de stockage reste préservée (Janvin et al., 2003). Finalement, les patients sont capables de stocker l'information et de la garder mais de façon désorganisée apprennant plus lentement avec une faible performance. Ce déficit serait dû à l'usage inefficace de stratégies pendant le codage et le stockage, impliquant une faible récupération par l'inefficacité de la planification et de l'organisation de l'information en lien avec l'atteinte des fonctions cognitives (Stefano et al., 2001; Verbaan et al., 2007; Weintraub et al., 2004; Zizak et al., 2005).

I-C.2.c. Les mild cognitive impairment (MCI) et la démence parkinsonienne :

Ces troubles cognitifs, les MCI, représenteraient les formes initiales des troubles cognitifs, tels que la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences (Gauthier et al., 2006; Morris et al., 2001; Winblad et al., 2004) avec 2 phénotypes de MCI : amnésique et non amnésique (Petersen et al., 2009). Le diagnostic de MCI requière : 1) une plainte cognitive par le sujet ou l'informateur, ou l'évidence d'un déclin longitudinal sur la performance de tests cognitifs (au moins un déclin d'une 1,5 déviation standard), 2) une cognition globale généralement intacte, 3) l'absence ou de minimes déficits fonctionnels et 4) l'absence de démence selon les critères DSM-IV. Dans la maladie de Parkinson, les MCI sont définis par la détérioration d'au moins un domaine cognitif, définie comme une réduction de 1,5 fois sur les Z-scores, en comparaison aux sujets normaux (Aarsland et al., 2010; Caviness et al., 2007). Sa fréquence moyenne est établie à 27 % (Aarsland et al., 2010; Caviness et al., 2007; Litvan et al., 2011), touchant le plus souvent un seul domaine (Caviness et al., 2007). La mémoire est le domaine le plus communément touché (de 13 %) suivie par les déficits visuospatiaux et exécutifs/attention. Un âge plus élevé au début de la maladie, une durée de la maladie plus

longue, la sévérité des symptômes moteurs, la dépression, une cognition globale plus faible et une dose d'agonistes dopaminergiques plus faible sont associés à la survenue d'un MCI. Le taux annuel de conversion de MCI en démence est estimé à 8-10 %, avec le taux cumulé de conversion à long-terme de 31 %. Un hypométabolisme dans les régions corticales préfrontales et postérieures (Bohnen et al., 2011; Lyoo et al., 2010) a été impliqué dans la survenue d'un MCI.

La démence parkinsonienne touche 25-30 % des patients au moment du diagnostic (Aarsland et al., 2005) avec une atteinte chez plus de 75 % des patients, 8 ans après le début de la maladie (Aarsland et al., 2003; Hely et al., 2008). Les facteurs associés à la survenue d'une démence sont l'âge plus élevé, la sévérité des symptômes moteurs, avec la présence de troubles axiaux, d'hallucinations, d'une psychose, d'une réduction de la fluence verbale lexicale et sémantique, de troubles des fonctions exécutives, visuospatiales et mnésiques (Aarsland et al., 2001; Hughes et al., 2000; Janvin et al., 2005). La dépression pourrait aussi jouer un rôle (Hughes et al., 2000). Bien que l'atteinte dopaminergique joue un rôle dans la démence, d'autres systèmes neuronaux, noradrénergique par lésion du locus coeruleus, et cholinergique avec réduction de l'activité dans le cortex secondaire à la dégénérescence du noyau basal de Meynert, chez les patients parkinsoniens, semblent participer également dans le développement de la démence parkinsonienne (Bohnen et al., 2003; Bosboom et al., 2004).

I-C.3. Les troubles psycho-comportementaux :

Les troubles psycho-comportementaux font partie intégrante du tableau de la maladie de Parkinson. Trois grands syndromes sont décrits : l'apathie, la dépression et les troubles anxieux. Des hallucinations, une psychose ou un trouble du contrôle des impulsions ont été récemment décrits, en particulier d'origine iatrogène.

I-C.3.a. L'apathie, la dépression et l'anxiété :

L'apathie est un trouble de la motivation se caractérisant essentiellement par une réduction des centres d'intérêt, une moindre participation aux activités habituelles, un manque d'initiative, une tendance à l'abandon prématuré des activités entamées, une indifférence à soi et aux autres ainsi qu'un émoussement affectif. Une définition opérationnelle de l'apathie a été proposée avec une réduction des comportements volontaires et dirigés vers un but (Levy and Dubois, 2006). La prévalence de l'apathie dans la maladie de Parkinson varie entre 17 et 70 % selon la méthodologie des études (Aarsland et al., 2009). La sévérité de l'apathie est liée

à la sévérité des troubles cognitifs, en particulier dysexécutifs (Czernecki et al., 2002). Des études longitudinales suggèrent que l'apathie pourrait constituer un facteur de risque d'évolution vers une démence chez les patients parkinsoniens et que le déclin cognitif et la sévérité des signes axiaux sont des facteurs de risque (Dujardin et al., 2009; Pedersen et al., 2009a; 2009b). Il existe aussi un lien entre l'apathie et les symptômes dépressifs dans la maladie de Parkinson (Drijgers et al., 2010; Kirsch-Darrow et al., 2006).

La dépression est un des symptômes psychiatriques les plus communs au cours de la maladie de Parkinson touchant environ 35 % des patients (Aarsland et al., 2011 ; Reijnders et al., 2008), et est source d'une dégradation de la qualité de vie (Karlsen et al., 2000). L'incidence annuelle de la dépression dans la maladie de Parkinson varie de 2,6 % à 13 % (Becker et al., 2011; Dooneief et al., 1992; Kulkantrakorn and Jirapramukpitak, 2007; Ravina et al., 2009; Starkstein et al., 1992). La dépression est parfois un symptôme prodromique de la maladie (Alonson et al., 2009 ; Jacob et al., 2010).

Le troubles anxieux touchent de 5,3 % et 40 % des patients (Walsh and Bennett, 2001), avec en particulier des attaques de panique, une anxiété généralisée, des phobies sociales, les troubles phobiques ou un trouble obsessionnel compulsif (TOC). L'anxiété serait d'ailleurs un facteur de risque de la maladie de Parkinson (Arabia et al., 2007; Ishihara and Brayne, 2006; Weisskopf et al., 2003). Les attaques de panique sont associées à un âge de début plus précoce, aux fluctuations motrices et à la dystonie du matin (Pontone et al., 2009) (Pontone et al. 2009). L'anxiété peut avoir lieu pendant l'état moteur 'off', en lien avec les fluctuations motrices (Nissenbaum et al., 1987 ; Siemers et al., 1993). L'origine de ces troubles psycho-comportementaux n'est pas clairement établie mais l'hypodopaminergie des circuits limbiques et moteurs semble jouer un rôle. L'atteinte d'autres systèmes, noradrénergique et sérotoninergique, pourrait aussi participer à la survenue de ces troubles.

I-C.3.b. La psychose, les hallucinations et le trouble du contrôle des impulsions :

La prévalence des hallucinations varient de 22 à 38 % (Fénelon et al., 2000; Williams et al., 2008). La démence est le facteur de risque prédominant pour les hallucinations dans la maladie de Parkinson (Papapetropoulos et al., 2005; Williams and Lees, 2005b). D'autres facteurs de risque ont été rapportés tels que la sévérité, la durée de la maladie et l'âge (Papapetropoulos et al., 2005; Ramire-Ruiz et al., 2007). Classiquement, les hallucinations sont visuelles mais des hallucinations non visuelles (auditives, tactiles et olfactives) sont possibles (Fénelon et al., 2000; Inzelberg et al., 1998). Une décompensation psychotique

avec illusions paranoïdes effrayantes est un phénomène rare. Dans ce contexte, les idées délirantes impliquent jalousie, persécution et abandon. Un âge de début jeune est identifié comme facteur de risque (Kiziltan et al., 2007; Marsh et al., 2004).

Les troubles du contrôle des impulsions représentent des troubles complexes du comportement caractérisés par un échec à résister à une impulsion ou à une tentation à faire un acte qui est néfaste pour l'individu et les autres. Ces troubles sont plus fréquents chez les patients parkinsoniens que dans la population générale (Avanzi et al., 2006). Le taux de prévalence des troubles du contrôle des impulsions varie considérablement, allant de 6 % chez les patients ne recevant pas d'agonistes dopaminergiques à 17 % parmi ceux avec traitement par agonistes dopaminergiques (Voon et al., 2006a). Les troubles du contrôle des impulsions les plus communs sont l'achat compulsif (5,7 %), le jeu pathologique (5 %), la compulsion alimentaire (4,3 %) et l'hypersexualité (3,6 %). Le traitement par agonistes dopaminergiques est un facteur de risque important dans le développement de ces troubles (Dodd et al., 2005; Driver-Dunckley et al., 2003) avec une augmentation du risque de 2 à 3,5 fois. Des variables de risque sont maintenant reconnues : un âge plus jeune, d'autres comportements addictifs (tabac), des traits de personnalité impulsif et la recherche incessante de la nouveauté (Voon and Fox, 2007; Voon et al., 2011; Weintraub et al., 2010). Les fluctuations motrices sont plus communes chez ces patients et des dyskinésies précoces et sévères sont un signe d'alarme pour le développement d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique ou de troubles du contrôle des impulsions (Djamshidian et al., 2011). Les hallucinations, avec ou sans psychose, et les troubles du contrôle des impulsions seraient liés à un effet toxique du traitement antiparkinsonien avec une surstimulation des récepteurs dopaminergiques du circuit mésocorticolimbique. La possibilité de la survenue de ces troubles chez des patients recevant des doses faibles de médicaments dopaminergiques suggèrent toutefois l'existence d'une prédisposition génétique (Fénelon et al., 2000; Lee et al., 2009; 2012).

I-D. Le dysfonctionnement des GB et du cortex dans la maladie de Parkinson :

I-D.1. Les effets de la lésion dopaminergique sur l'activité du système des GB :

I-D.1.a. Chez l'animal rendu parkinsonien :

Les modèles animaux :

Les modèles mammifères de la maladie de Parkinson induits par l'administration de 6-OHDA (6-hydroxydopamine) et de MPTP (1-méthyle-4-phényl 1,2,3,6-tétrahydropyridine) sont les mieux caractérisés et les plus utilisés (Bové and Perier, 2012).

Chez le rat, la 6-OHDA peut être administrée par voie générale, détruisant alors les terminaisons nerveuses des neurones sympathiques (Porter et al., 1963), ou par une injection intracérébrale, provoquant alors une mort neuronale (Ungerstedt, 1968). Selon le site d'injection et la dose employée, différents profils de mort cellulaire sont observés. Si le composé est injecté dans la SNpc ou le faisceau médian de la base du cerveau antérieur (Figures 41 et 42), les neurones dopaminergiques commencent à dégénérer dans les 24h et montrent une morphologie non-apoptotique (Faull and Laverty, 1969; Jeon et al., 1995). La réduction maximale des niveaux de dopamine striatale est atteinte au bout de 3-4 jours (Faull and Laverty, 1969) avec un contenu résiduel de dopamine inférieur à 20 %. Si l'injection est réalisée dans le striatum (Figure 41), la neurotoxine produit une dégénérescence rétrograde qui peut prendre 1 à 3 semaines avec une morphologie hétérogène des neurones (Faull and Laverty, 1969; Przedbroski et al., 1995). La diminution des niveaux de dopamine striatale et du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNpc dépendent alors de la dose administrée, associée à une atrophie des neurones dopaminergiques restants (Lee et al., 1996). Cet effet dose-dépendant permet de générer une lésion partielle ressemblant aux stades précoces de la maladie de Parkinson quand 50 % des neurones sont intacts (Fearnley and Lees, 1991). Ce modèle 6-OHDA induit un comportement rotationnel caractéristique des rongeurs affectés en réponse à l'administration d'agents dopaminergiques, corrélé au degré de dégénérescence.

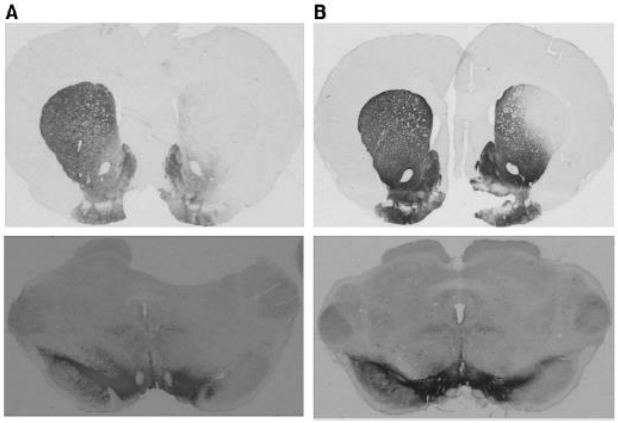


Figure 41 : Etendue des lésions 6-OHDA unilatérales démontrées par immunohistochimie de la tyrosine hydroxylase.

(A) dégénérescence totale des fibres dopaminergiques dans le striatum (image du haut) et des corps cellulaires dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* après injection de 6-OHDA dans la *substantia nigra pars compacta* (image du bas), (B) dégénérescence partielle et modérée des fibres dopaminergiques du striatum (image du haut) et des corps cellulaires de la *substantia nigra pars compacta* après injection de 6-OHDA dans le striatum (Breit et al., 2007).

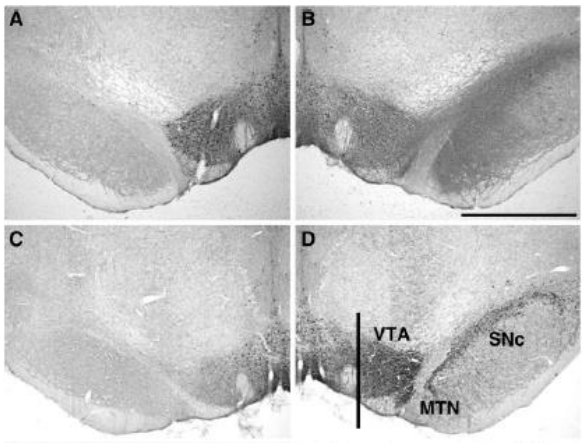


Figure 42 : Immunohistochimie de la tyrosine hydroxylase (TH) montrant la coloration de la *substantia nigra pars compacta* et de l'*aire tegmentale ventrale* chez des rats avec lésions unilatérales de la *substantia nigra pars compacta*.

(A-B) et lésions du faisceau médian de la base du cerveau antérieur (C-D). Comparaison de la coloration TH des neurones de la *substantia nigra pars compacta* du côté injecté (A, C) et du côté intact (B, D). MTN, medial terminal nucleus. Barre d'échelle, A-D=1 mm (Wang et al., 2010).

Le MPTP peut être injecté par voie générale pour induire un parkinsonisme bilatéral ou par voie intracarotidienne pour induire un hémiparkinsonisme (Bankiewicz et al. 1986). Cette neurotoxine provoque un syndrome parkinsonien sévère, caractérisé par tous les traits cardinaux (tremblement, rigidité, lenteur et instabilité posturale) et des symptômes non-moteurs (troubles cognitifs, psychose, troubles du sommeil) de la maladie (Fox and Brotchie, 2010; Pessiglione et al., 2004).

De nombreuses espèces ont été utilisées afin de développer le modèle primate non-humain de la maladie de Parkinson : macaque rhesus, cynomologus, singe vert d'Afrique, babouin… L'avantage ici est la proximité phylogénétique entre humains et primates non-humains. Les primates non-humains ont des correspondances comportementales avec les hommes, des similarités neuroanatomiques et un vieillissement lié à l'âge du système dopaminergique (Collier et al., 2007 ; Collier et al., 2011). Les données neuropathologiques obtenues chez l'homme et le singe indiquent que le MPTP entraîne une lésion de la voie dopaminergique nigrostriée identique à celle retrouvée chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson (Agid and Blin, 1987). En effet, le MPTP entraîne une plus grande perte de neurones dopaminergiques dans la *substantia nigra* que dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Muthane et al., 1994; Seniuk et al., 1990). Les singes intoxiqués à des faibles doses de MPTP ont une plus grande dégénérescence des terminaisons nerveuses dopaminergiques dans le putamen que dans le noyau caudé (Moratalla et al., 1992 ; Snow et al., 2000). Enfin, il a été récemment démontré que les neurones cholinergiques du noyau pédonculopontin (NPP) dégénèrent chez les singes âgés après intoxication par MPTP, indiquant que la perte cholinergique est probablement indirecte, en partie par réduction des innervations dopaminergiques du NPP provenant de la SNr (Karachi et al., 2010; Rolland et al., 2009.

L'activité neuronale des GB chez l'animal rendu parkinsonien :

Au repos, chez l'animal lésé, il existe une modification de l'activité neuronale dans l'ensemble du circuit des GB. Dans le NST, chez le rat et le singe, la fréquence de décharge augmente (passe de 10 à 15 Hz chez le rat et de 19 à 27 Hz chez le singe) avec une augmentation du pattern irrégulier et en bursts (Breit et al., 2007; Breit et al., 2008; Hassani et al., 1999; Hassani et al., 2001; Lintas et al., 2012; Ni et al., 2001; Ryu et al., 2011; Vila et al., 2000). Chez le rat et le singe, l'activité oscillatoire est aussi modifiée avec une prédominance des oscillations dans les bandes de fréquence 3-20 Hz (Bergman et al., 1994; Tachibana et al., 2011). Dans le GPe, chez le rat, la fréquence de décharge est augmentée (passe de 20 à 29 Hz) après lésion dopaminergique alors qu'elle est diminuée (passe de 67 à 48 Hz) chez le singe sans modification globale des patterns chez les 2 espèces (Boraud et al., 1998; Boraud et al., 2000; Breit et al., 2007; Filion and Tremblay, 1991; Heimer et al., 2002; Ni et al., 2000; Pan and Walters, 1988; Raz et al., 2000; Tachibana et al., 2011). Dans le noyau entopédonculaire ou GPi, la fréquence de décharge est diminuée chez le rat (passant de 42 à 30 Hz) alors qu'elle est augmentée chez le singe (passant de 71 à 81 Hz) (Ruskin et al.,

2002). Une augmentation du pattern en bursts et de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence 4-20 Hz est retrouvée pour les 2 espèces (Bergman et al., 1994; Boraud et al., 1998; Boraud et al., 2000; Filion et al., 1991; Heimer et al., 2002; Raz et al., 2000; Wichmann et al., 1999; Tachibana et al., 2011). Dans la SNr, la fréquence de décharge n'est pas significativement modifiée chez le rat et le singe avec toutefois une activité plus irrégulière avec des bursts chez le rat lésé (Breit et al., 2008; Lee et al., 2001; Murer et al., 1997; Sanderson et al., 1986; Tseng et al., 2005; Wang et al., 2010; Wichmann et al., 1999). Enfin, dans le NPP, chez le rat, la lésion dopaminergique induit une augmentation de la fréquence de décharge (passe de 6 à 14 Hz) avec une augmentation de la décharge irrégulière (Breit et al., 2001; Breit et al., 2008; Zhang et al., 2008).

Chez l'animal rendu parkinsonien, les agents dopaminergiques (apomorphine, lévodopa) entraînent différents effets : augmentation de l'activité du NST (Hassani et al., 1999), diminution de l'activité du GPi et du GPe (Boraud et al., 1998; Boraud et al., 2000; Heimer et al., 2002) et pas de modification de l'activité de la SNr (Murer et al., 1997; Lee et al., 2001).

Deux types principaux de mouvements ont été étudiés chez l'animal rendu parkinsonien : la marche sur tapis roulant chez le rat et un mouvement balistique du membre supérieur chez le singe. Lors de la marche sur tapis roulant, chez le rat lésé, le taux de décharge augmente de 50 % dans le NST, de 70 % dans la SNr et diminue dans le GPe (-60 %), en comparaison à l'état de repos (Chang et al., 2006). Une augmentation de la puissance et de la cohérence de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence bêta (20-30 Hz) du NST et du cortex frontal par enregistrement en champs de potentiels locaux (CPL) est retrouvée avec une augmentation de la fréquence de l'activité cohérente dans la bande bêta pendant le mouvement (marche et exploration) (Sharott et al., 2005) et de la cohérence cortico-nigrale (M1-SNr) uniquement sur l'hémisphère lésé (Avila et al., 2010; Brazhnik et al., 2012). La perte de dopamine est associée à des changements de l'activité dans la bande de fréquence bêta du NST et de la SNr pendant la marche suggèrant une synchronisation augmentée de l'activité bêta haute dans les circuits cortico-GB-pouvant contribuer aux troubles locomoteurs. Dans le GPi, de singes rendus parkinsoniens, un nombre plus élevé de neurones du GPi répond au mouvement (67% vs 53.5%) avec des réponses neuronales du GPi au mouvement plus précoces et prolongées alors que l'activité musculaire et le mouvement sont retardés chez ces animaux (Leblois et al., 2006).

En conclusion, au repos, l'activité des GB, est modifiée après lésion dopaminergique avec une augmentation de l'activité du NST, du GPi et du NPP, et des phénomènes oscillatoires dans les bandes de fréquence 4-16 Hz. Lors du mouvement, cette hyperactivité est aussi retrouvée. La bradykinésie parkinsonienne semble donc lier à une augmentation de l'inhibition du thalamus par la SNr et le GPi avec un déficit de la spécificité temporelle de la réponse des GB au mouvement. Toutefois, le fait que chez le singe de telles modifications ne soient pas observées après lésion dopaminergique ne permet pas de conclure formellement.

I-D.1.b. Chez le patient parkinsonien :

Les points de méthodologie :

Chez les patients parkinsoniens, l'activité neuronale peut être étudiée : 1) lors de l'intervention chirurgicale pour implantation d'électrodes intracérébrales : enregistrements en unitaire ou multiunitaire ou 2) après l'intervention à l'aide des électrodes implantées : les potentiels de champs locaux (CPL, ou local field potentials-LFP). Les LFP sont le reflet des potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs correspondant aux fluctuations de voltage extracellulaire d'une population de neurones. Le signal LFP présente un caractère périodique représentant l'activité neuronale ou synaptique oscillatoire synchronisée générée par de larges populations de neurones. La cohérence entre 2 signaux peut être estimée à partir de l'analyse de Fourier pour mesurer le couplage entre 2 phénomènes oscillatoires stationnaires (Halliday et al., 1995; Lachaux et al., 2002). Elle est comprise entre 0 et 1, 0 correspond à une indépendance entre les signaux et 1 à une relation linéaire entre les 2 signaux.

L'activité neuronale des GB chez le patient parkinsonien :

L'activité unitaire :

Les données d'enregistrements neurophysiologiques des GB chez l'homme sont proches de celles obtenues chez l'animal avec lésion dopaminergique.

Au repos, dans le NST, les neurones ont une fréquence de décharge de 35 Hz en moyenne avec un pattern de décharge : régulier, irrégulier ou en bursts. Une activité oscillatoire des neurones liée au tremblement de repos (4-8Hz) peut apparaître en dehors des épisodes de tremblement et une activité oscillatoire dans la bande bêta, préférentiellement

localisée dans les 2/3 dorsaux du NST, est classiquement rapportée (Benazzouz et al., 2002; Guo et al., 2012; Hutchison et al., 1998; Levy et al., 2000; 2001; Levy et al., 2002b; Lourens et al., 2013; Magariños-Ascone et al., 2000; Magnin et al., 2000; Piallat et al., 2011; Remple et al., 2011; Zaidel et al., 2009). Dans le GPe, les neurones ont une fréquence de décharge de 53 Hz en moyenne avec un pattern de décharge, en majorité, régulier et irrégulier et des oscillations neuronales dans la bande de fréquence 3-8 Hz (Hutchison et al., 1997; Starr et al., 2005; Tang et al., 2007) (Hutchison et al., 1997; Starr et al., 2005; Tang et al., 2007). Dans le GPi, une fréquence de décharge de 77 Hz en moyenne a été rapportée avec un pattern plutôt régulier et la présence d'activités oscillatoires pour 20 % des neurones en corrélation avec le tremblement de repos (4-8 Hz) mais aussi pour des fréquences plus hautes (19-20 Hz) (Hutchison et al., 1997; Leiguarda et al., 2009; Levy et al., 2001; Magnin et al., 2000; Starr et al., 2005; Stefani et al., 1997; Tang et al. 2005; 2007). Dans la SNr, la fréquence de décharge est de 50 Hz en moyenne avec un pattern de décharge régulier et irrégulier (Galati et al., 2006; Maltête et al., 2007). Enfin, dans le NPP, les neurones ont une fréquence de décharge de 20 Hz, plus faible pour les neurones cholinergiques (Piallat et al., 2009; Shimamoto et al., 2010; Tattersall et al., 2014; Weinberger et al., 2008). La majorité des neurones ont un pattern irrégulier, certains neurones déchargant en bursts avec une activité oscillatoire dans la bande bêta (environ 25 Hz) (Weinberger et al., 2008).

Lors d'un mouvement simple, dans le NST, une activation du NST précédant le mouvement de 250 ms environ a été rapportée avec une augmentation du nombre de neurones excité, de la fréquence de bursts et des oscillations (10-40 Hz) en comparaison à ceux enregistrés chez le singe normal (Williams et al., 2005a). Une modulation de l'activité lors de mouvements oculaires a aussi été rapportée (Fawcett et al., 2005). Dans le NPP, lors d'un mouvement passif ou actif du membre controlatéral, 38 % des neurones du NPP augmentent leur taux de décharge avec une activité oscillatoire dans la bande de fréquence bêta (25 Hz) dans la région du NPP (Weinberger et al., 2008). Lorque l'on demande au patient de mimer des pas (en position allongée), les neurones de la région du NPP augmentent leur taux de décharge en corrélation avec la vitesse du mouvement (Piallat et al., 2009). Le pattern de décharge, principalement irrégulier et tonique, n'est pas modifié par le mouvement des membres inférieurs (Piallat et al., 2009). L'imagination d'un mouvement répétitif simple entraîne une diminution du taux de décharge des neurones sensorimoteurs du GPi (Leiguarda et al., 2009) chez les patients parkinsoniens. Lors d'une tâche d'imagination de la marche, une

diminution du taux de décharge d'environ 50 % des neurones du NPP est aussi retrouvée (Tattersall et al., 2014).

Ainsi, chez les patients parkinsoniens, l'activité du NST et du NPP est augmentée lors du mouvement et pourrait participer au trouble de l'initiation et de l'exécution du mouvement observé chez les patients parkinsoniens.

Les potentiels de champs locaux (local field potentials-LFP) :

Depuis quelques années, l'étude de l'activité en LFP chez les patients parkinsoniens permet de mieux appréhender le rôle des phénomènes oscillatoires au sein des GB et leur rôle dans la genèse des symptômes de la maladie. Le NST est la structure la plus étudiée à ce jour.

Au repos, sans traitement médicamenteux, des pics d'activité oscillatoire, dans les bandes théta (2-7 Hz), alpha (7-13 Hz), bêta bas (13-20 Hz) et haut (20-30 Hz) (Alonso-Frech et al., 2006; Kühn et al., 2006; Priori et al., 2004) sont classiquement retrouvés (Figure 43).

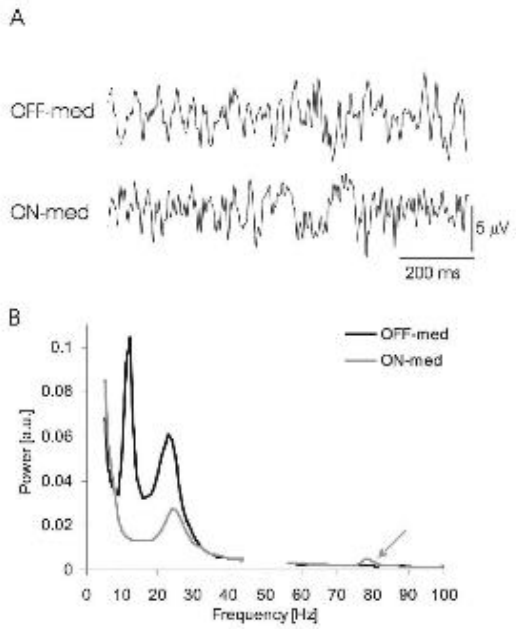


Figure 43 : Exemple de modulation de l'activité LFP oscillatoire induite par la lévodopa chez un patient représentatif.

Données des LFP brutes sont montrées sans et avec traitement dopaminergique (A). Spectre de puissance du même patient avec et sans traitement. Les bandes 1-4 Hz et 45-55 Hz sont élimées pour éviter les artefacts de mouvements et le bruit, respectivement. On note une réduction des fréquences 8-35 Hz et une augmentation des fréquences gamma (78 Hz) après le traitement (Kühn et al., 2006).

Les activités oscillatoires à haute fréquence (environ 250 Hz) sont aussi présentes en l'absence de traitement dopaminergique autour de 250 Hz (Özkurt et al., 2011) (Figure 44). Sans traitement, les activités thêta et gamma bas (35-55 Hz) sont corrélées à la présence du

tremblement parkinsonien (Weinberger et al., 2009) avec un couplage cortico-subthalamique dans la bande bêta (13-30 Hz) (Hirschmann et al., 2013). Avec la lévodopa ou l'apomorphine, l'activité dans la bande bêta bas est réduite, associée à une augmentation de l'activité dans les bandes thêta et gamma (60-90 Hz) (Alonso-Frech et al., 2006; Kühn et al., 2006; Levy et al., 2002a; Özkurt et al., 2011; Priori et al., 2004) (Figure 43). De plus, avec le traitement dopaminergique, les oscillations à haute fréquence se déplacent vers des fréquences encore plus hautes, autour de 350 Hz (Foffani et al., 2003; Özkurt et al., 2011) (Figure 44).

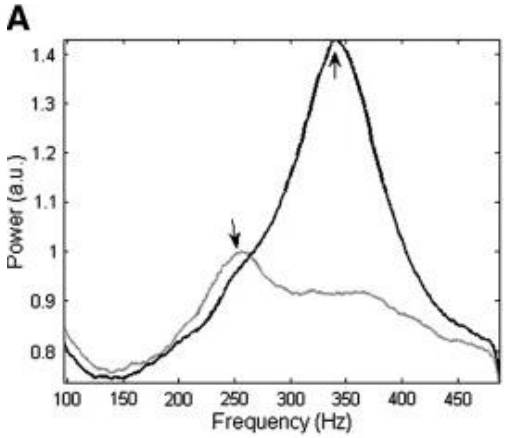


Figure 44 : Estimation de la puissance dans les bandes de fréquence supérieures à 100 Hz sans et avec traitement dopaminergique.
Les flèches indiquent les pics prédominants dans les bandes de fréquence sans et avec traitement dopaminergique (Özkurt et al., 2011).

La réduction de l'activité bêta (8-35 Hz) et l'augmentation de l'activité dans les hautes fréquences (200-400 Hz) par la lévodopa sont positivement corrélées à l'amélioration du handicap moteur induite par le traitement dopaminergique et la stimulation du NST (Kühn et al., 2006 ; 2009; Özkurt et al., 2011). Dans le GPi, sans traitement dopaminergique, il existe une augmentation de l'activité oscillatoire entre 2 et 10 Hz (Starr et al., 2005) et dans la bande bêta (11-30 Hz) (Weinberger et al., 2012). La puissance de cette activité de basse fréquence (< 30 Hz) diminue au profit d'une bande de fréquence gamma aux alentours de 70 Hz avec la prise du traitement dopaminergique (Brown et al., 2001). Dans le NPP, une activité de basse fréquence, dans la bande alpha (5-11 Hz), est présente et est augmentée par le traitement dopaminergique. Les patients parkinsoniens ont une activité prédominante, au repos, dans la bande alpha (7-11 Hz) dans les LFP du NPP, avec le traitement par lévodopa (Androulidakis et al., 2008; Fraix et al., 2013) . Cette activité dans la bande alpha est cohérente avec l'activité corticale. Des activités dans les bandes bêta (13-35 Hz) et gamma (65-100 Hz) sont diminuées par la prise du traitement (Fraix et al., 2013).

Chez les patients parkinsoniens, l'injection d'apomorphine entraîne une réduction de l'activité du NST (Levy et al., 2001), du GPi (Hutchison et al., 1997; Stefani et al., 1997; Levy et al., 2001) et du GPe (Hutchison et al., 1997). Globalement, l'apomorphine réduit le taux de décharge des neurones des ganglions de la base.

Lors d'un mouvement du membre supérieur, dans le NST, sans traitement dopaminergique, une désynchronisation dans la bande bêta commence au début du mouvement (désynchronisation liée à l'anticipation du mouvement) avec une synchronisation gamma (70-90 Hz) pendant le mouvement et une synchronisation post-mouvement dans les bande bêta et gamma (feedback sensorimoteur important dans la synchronisation) (Kempf et al. 2007; Kühn et al., 2006; Joundi et al., 2012). Avec le traitement dopaminergique, lors de l'exécution motrice, une désynchronisation précoce débute avant le début du mouvement dans la bande bêta (15-30 Hz) (Joundi et al., 2012) suivie d'une synchronisation dans la même bande après le mouvement (Doyle et al. 2005; Oswal et al., 2013). La lévodopa augmente la latence et l'amplitude de la désynchronisation dans la bande bêta mais n'altère pas la synchronisation post-mouvement dans cette même bande (Doyle et al., 2005) (Figure 45).

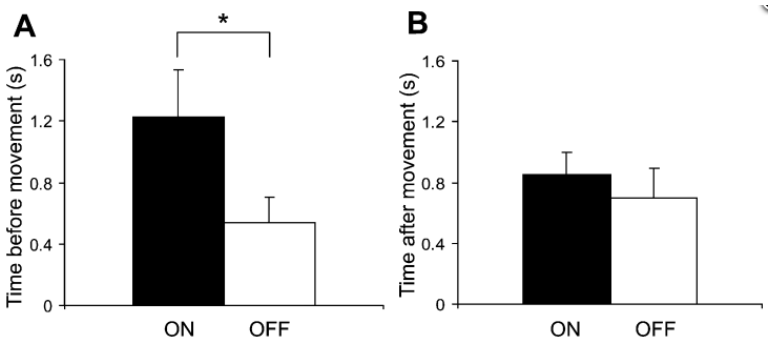


Figure 45 : La lévodopa augmente la durée de la désynchronisation bêta avant le mouvement mais n'altère pas la durée de la synchronisation bêta après le mouvement.

Latence moyenne (± écart-type de la moyenne) de la désynchronisation bêta avant le mouvement (A) et de la synchronisation bêta après le mouvement (B) chez les patients avec (remplissage en noir) et sans traitement dopaminergique (vide) (Doyle et al., 2005).

Lors d'un mouvement auto-commandé, une diminution de l'activité dans la bande alpha (7-13 Hz) est retrouvée avant et pendant le mouvement dans les 2 conditions de traitement (Androulidakis et al., 2007; Oswal et al., 2013) avec une synchronisation dans la bande gamma qui commence au début du mouvement (plus marquée avec le traitement dopaminergique) (Androulidakis et al., 2007 ; Oswal et al., 2013). Sans traitement dopaminergique, les oscillations à haute fréquence (250-350 Hz) couplées à l'activité dans la bande bêta (12-30 Hz) sont peu modifiées en amplitude par le mouvement auto-commandé

(López-Azcárate et al., 2010). Toutefois, une augmentation dans la bande de fréquence 300 Hz a été rapportée par certains, au début du mouvement (Foffani et al., 2003). Avec le traitement, les oscillations à haute fréquence ne sont plus couplées à l'activité bêta et la modulation liée au mouvement en amplitude est marquée (López-Azcárate et al., 2010). Dans le GPi, une modulation de l'activité par le mouvement (exécution répétitive d'extensions volontaires des doigts) est aussi retrouvée. Sans traitement dopaminergique, on observe une diminution de l'activité du GPi dans les bandes bêta bas (autour de 18 Hz) et haut (autour de 26 Hz) lors de la préparation et de l'exécution du mouvement ainsi qu'une augmentation de la puissance post-mouvement (1-2 secondes après le mouvement) dans la bande bêta (Priori et al., 2002). Une augmentation de l'activité dans la bande bêta dans le GPi des patients parkinsoniens sans traitement dopaminergique a aussi été rapportée lors d'un mouvement du membre supérieur avec une augmentation de l'activité gamma (200-300 Hz) (Tsiokos et al., 2013). Avec le traitement, une augmentation de la puissance dans la bande bêta haut lors de la préparation et de l'exécution du mouvement est notée alors qu'il existe une diminution post-mouvement (Priori et al., 2002). Enfin, dans le NPP, lors d'un mouvement auto-commandé, il existe une synchronisation dans la bande alpha commençant 3 secondes avant le début du mouvement et persistant plus de 2 secondes après, sous traitement dopaminergique (Androulidakis et al., 2008). Lors de mouvements auto-commandés de la cheville et du poignet, le rétro-moyennage montre des potentiels liés au mouvement précédant le début de l'activité EMG (Tsang et al., 2010). Une désynchronisation plus grande dans la bande thêta est observée avec le traitement dopaminergique et est couplée avec le cortex sensorimoteur. Une désynchronisation de la bande bêta a lieu avant et pendant l'exécution du mouvement sans traitement dopaminergique alors qu'elle n'est présente qu'avant le mouvement sous traitement dopaminergique (Tsang et al., 2010). Une cohérence entre la bande bêta du NPP et les régions sensorimotrices bilatérales de la ligne médiane dont l'AMS pendant la préparation du mouvement avec le traitement dopaminergique est observée (Tsang et al., 2010). Lors de la marche sur place, l'activité oscillatoire du NPP est aussi modifiée avec une augmentation de l'activité dans la bande alpha (Fraix et al., 2013 ; Thevathasan et al., 2012b) et une réduction de l'activité bêta et gamma (Fraix et al., 2013). Ces activités oscillatoires sont en cohérence avec l'activité corticale (en particulier le cortex moteur, la région prémotrice et l'AMS).

En dehors du mouvement, l'activité des GB a aussi été décrite dans des tâches mettant en jeu des processus cognitifs et émotionnels, démontrant le rôle de ces structures, en

particulier le NST, dans la motivation, l'évaluation des modifications de l'environnement et la valence des émotions (Buot et al., 2013; Sauleau et al., 2009a; 2009b).

En conclusion, dans le NST, le GPi et le NPP, il existe une activité bêta corrélée au degré d'akinésie réduite par le mouvement et le traitement dopaminergique. Dans le NPP, l'activité oscillatoire prédomine dans la bande alpha. Après le traitement dopaminergique, les activités « anormales » sont réduites ainsi que les phénomènes de cohérence pouvant expliquer l'amélioration motrice.

I-D.2. Les effets de la lésion dopaminergique sur les réseaux cortico-sous-corticaux-thalamiques :

I-D.2.a. Au repos :

Les études en imagerie et en neurophysiologie menées chez les patients parkinsoniens se sont concentrées sur l'activité corticale (EEG, MEG, TEP, IRMf, stimulation magnétique) pendant la période précédant le mouvement. Les patients *de novo* présentent un ralentissement étendu de l'activité magnétoencéphalographique (MEG) à l'état de repos avec une augmentation étendue dans les bandes thêta et alpha ainsi qu'une perte de la puissance bêta (sauf sur les régions frontales) et gamma (sauf sur la région occipitale droite), comparé aux sujets sains (Stoffers et al., 2007). Il existe également une augmentation de la puissance alpha (8-10 Hz) dans les régions centropariétales ou temporales chez les patients *de novo* et au stade précoce (Olde Dubbelink et al., 2013; Stoffers et al., 2007). Une diminution de la connectivité des bandes alpha 1 (8-10Hz) et 2 (10-13Hz) dans de multiples régions corticales a été associée à la détérioration motrice ou cognitive (Olde Dubbelink et al., 2013). Avec la progression de la maladie, une inversion des changements initiaux dans la bande alpha (8-10 Hz) et des diminutions supplémentaires dans la bande alpha (10-13 Hz) apparaissent comme biomarqueur de la progression de la maladie. Chez les patients parkinsoniens ayant une akinésie sévère, il existe une cohérence (mesure de la connectivité fonctionnelle) AMS-M1 avec une corrélation entre la sévérité des symptômes moteurs et la durée de la maladie (Pollok et al., 2013). Sans traitement dopaminergique, au repos, une réduction de la connectivité dans l'AMS, le cortex préfrontal dorsolatéral gauche et le putamen gauche est retrouvée chez les patients avec à l'inverse une augmentation dans le cervelet gauche, le cortex moteur primaire gauche et le cortex pariétal gauche qui pourraient compenser ce déficit (Wu et al., 2009). La connectivité fonctionnelle de la pré-AMS est retrouvée diminuée avec le putamen gauche, l'insula droite, le cortex prémoteur droit et le lobule pariétal inférieur gauche (Wu et al.,

2011). La lévodopa permet une normalisation du pattern de connectivité fonctionnelle laissant penser que ces anomalies sont le reflet de la perte dopaminergique (Wu et al., 2009). La connectivité au sein des GB et des circuits cortico-sous corticaux est aussi modifiée chez les patients : la connectivité striato-mésencéphalique (reflet de la perte dopaminergique striatale) est diminuée avec un gradient caudo-rostral au sein du striatum (putamen postérieur > putamen antérieur > noyau caudé) (Hacker et al., 2012). Il existe une augmentation de la connectivité fonctionnelle cortico-striatale, en particulier dans les régions corticales motrices (Kwak et al., 2010). Le couplage est réduit entre le putamen postérieur et le cortex pariétal inférieur, alors qu'il est augmenté avec le putamen antérieur suggérant un défaut d'intégration sensorimotrice chez les patients parkinsoniens (Helmich et al., 2010). Au sein des différents circuits, cette modification de la connectivité fonctionnelle est aussi hétérogène avec une augmentation de la connectivité putamen-AMS et amygdale-AMS (Yu et al., 2013).

L'enregistrement simultané des LFP du NST et de l'activité corticale (EEG et MEG) a permis de mettre en évidence 2 réseaux connectés mais séparés spatialement et spectralement chez les patients parkinsoniens : 1) un réseau temporopariétal-tronc cérébral ipsilatéral dans la bande alpha (7-13 Hz) et 2) un réseau prédominant dans les régions frontales (cortex prémoteur et sensorimoteur ipsilatéral) dans la bande bêta (15-35 Hz) (J. Hirschmann et al., 2011; Litvak et al., 2011). Avec le traitement dopaminergique, à l'état de repos, seul le réseau dans la bande bêta est modulé avec une augmentation de la cohérence subthalamo-préfrontale (Litvak et al., 2011). Ceci suggère que ces réseaux alpha et bêta peuvent être impliqués dans les processus attentionnel et exécutif (planification motrice), respectivement (Litvak et al., 2011). Par cette même approche, il a été observé des pics de puissance dans le cortex moteur primaire contralatéral et le NST dans la bande gamma (60-90 Hz) et à hautes fréquences (300-400 Hz), augmentés avec la lévodopa (Litvak et al., 2012). L'activité du NST dans la bande gamma (60-90 Hz) est cohérente avec celle du cortex moteur primaire (M1) et les effets de la lévodopa sur cette synchronisation induite par le traitement sont en lien avec l'amélioration de la rigidité et de la bradykinésie. Ceci suggère que la synchronisation gamma (60-90 Hz) est prokinétique (Litvak et al., 2012). Concernant le NST, sans traitement, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le NST et les régions corticales motrices (BA 4 et 6, M1) probablement médiée par la voie hyperdirecte est aussi retrouvée (Baudrexel et al., 2011).

Il apparaît ainsi que la connectivité cortico-corticale et cortico-sous-corticale est modifiée chez les patients parkinsoniens au repos, en lien avec la dénervation dopaminergique

nigrostriatale, et également une augmentation de la connectivité putamen-AMS et de la cohérence cortico-subthalamique dans la bande de fréquence bêta.

I-D.2.b. Lors d'un mouvement :

Chez les patients parkinsoniens, en EEG de surface, il existe une réduction de l'amplitude de la réponse précoce (BP1) et une augmentation de l'amplitude de la réponse tardive (BP2) du potentiel de préparation motrice ou Bereitschaftpotential (BP) lors d'un mouvement auto-initié suggérant une hypoactivité de l'AMS et une hyperactivité compensatrice des aires motrices avant le mouvement (Botzel et al., 1996; Dick et al., 1987). Lors d'une tâche de Go/NoGo avec mouvement du doigt, la variation négative contingente (VNC), correspondant au BP, est déplacée vers les régions frontales avec une réduction de l'amplitude de la VCN en regard de l'AMS (Cunnington et al., 2001). Ces anomalies sont améliorées par le traitement dopaminergique (Fattapposta et al., 2002). Pendant la contraction isométrique des muscles de l'avant bras, il existe une activation bilatérale avec une réduction de la puissance bêta (13-30 Hz) dans les régions frontales, avec une inversion du pattern, en comparaison à des sujets sains (Pollok et al., 2012). Cette augmentation de la puissance bêta controlatérale est corrélée à la sévérité du handicap moteur ainsi que la cohérence AMS-M1 dans la bande bêta (Pollok et al., 2013). Lors d'une flexion unilatérale du poignet, les patterns de désynchronisation (event-related desynchronization : ERD) et de synchronisation (event-related synchronization : ERS) dans les bandes bêta et mu sont similaires dans le NST et le cortex sensorimoteur primaire mais sont différents entre les structures ipsilatérales et controlatérales : l'ERS dans la bande bêta prédomine sur les structures controlatérales et l'ERS dans la bande gamma sur le NST controlatéral (Devos et al., 2006). Chez les patients, il existe également un retard du début de l'ERD sensorimotrice controlatérale au mouvement (Magnani et al., 2002) avec une diffusion bilatérale et antérieure par un mécanisme compensatoire de l'AMS (Defebvre et al., 1994). Ce retard dans l'apparition de l'ERD affecterait la programmation du mouvement expliquant partiellement l'akinésie (Defebvre et al., 1994). Le traitement dopaminergique permet une atténuation des rythmes alpha et bêta sur les régions corticales motrices controlatérales au mouvement en lien avec l'amélioration de l'amplitude et de la vitesse du mouvement (Brown and Marsden, 1999). A un stade plus avancé, la latence de désynchronisation centrale controlatérale pendant la préparation et la désynchronisation centrale bilatérale pendant l'exécution du mouvement augmentent, avec le traitement, conjointement à la bradykinésie (Devos et al., 2003).

Chez les patients parkinsoniens, il existe aussi une cohérence entre le cortex et le NPP dans la bande alpha (7-11 Hz) précédant le mouvement (Androulidakis et al., 2008). Ces oscillations sous-corticales couplées à l'activité alpha corticale seraient le fait de processus attentionnels liés à la motricité (Androulidakis et al., 2008). Une cohérence dans la bande bêta (14-30Hz) entre le NPP et la région du cortex préfrontal au niveau de la ligne médiane a aussi été observée pendant la préparation du mouvement (Tsang et al., 2010). Lors de la marche sur place, il existe une augmentation de la cohérence dans la bande de fréquence gamma (Fraix et al., 2013).

En IRMf ou en TEP, les patients parkinsoniens ont une hyperactivité du cortex moteur controlatéral et ipsilatéral associée à une suractivation bilatérale du cortex pariétal pendant un mouvement auto-initié de tapping d'un doigt (Ukmar et al., 2006). Il existe aussi une diminution de l'activation des régions de l'AMS et prémotrice (Jahanshahi et al., 1995; Samuel et al., 1997). L'activation du cortex occipital est augmentée, probablement en conséquence d'une augmentation du contrôle visuel plus important. L'étude de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux en IRM retrouve une réduction de la connectivité entre le putamen et le cortex moteur primaire (M1), le cortex prémoteur, l'AMS et le cervelet lors d'un mouvement, négativement corrèlée à la sévérité du handicap moteur. Inversement, les connections entre M1, la pré-AMS, le cortex prémoteur, le cortex pariétal et le cervelet sont augmentées chez les patients parkinsoniens et corrèlent positivement avec le handicap moteur. Ainsi, les connections striato-corticales et striato-cérébelleuses sont réduites chez les patients alors que les connections cortico-cérébelleuses motrices sont augmentées, pouvant compenser le dysfonctionnement des GB (Wu et al., 2011). La lévodopa entraîne une normalisation relative de l'activation dans le cortex prémoteur médian et diminue les activations de M1, du cortex pariétal supérieur et du cortex prémoteur latéral. Enfin, chez le sujet normal, l'automatisation du mouvement induit une réduction de l'activité corticale. Chez les patients, cette réduction n'est visible qu'au niveau des lobes pariétaux supérieurs bilatéraux et le cortex insulaire gauche (Wu and Hallett, 2005). Une augmentation de l'activité est aussi visible dans le cervelet, la région prémotrice, le cortex pariétal, le cortex préfrontal et le précuneus suggérant là encore un mécanisme de compensation par augmentation de l'activité corticale pour pallier au dysfonctionnement des GB, normalement impliqués dans la réalisation des mouvements automatiques.

I-E. Les traitements de la maladie de Parkinson :

I-E.1. Le traitement médicamenteux :

La stratégie médicamenteuse antiparkinsonienne a notablement progressé ces dernières années du fait d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Même si la maladie ne se résume pas à une dégénérescence de la voie nigrostriée, l'essentiel du traitement médicamenteux vise à compenser le déficit dopaminergique. Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Pour compenser le déficit dopaminergique, plusieurs options existent, ne s'excluant pas mutuellement : apporter de la lévodopa exogène, stimuler directement les récepteurs dopaminergiques (agonistes dopaminergiques) et réduire le catabolisme de la dopamine (inhibiteurs enzymatiques). La dopamine elle-même ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Son précurseur, la lévodopa, passe cette barrière hémato-encéphalique et est reconnue comme le 'gold standard' des médicaments pour traiter les symptômes moteurs. Elle a sa place à tous les stades de la maladie. L'utilisation de la lévodopa chez les patients parkinsoniens, au stade précoce, a été évaluée dans l'étude ELLDOPA (Fahn et al., 2004). Six mois après la prise du traitement à une dose > 150mg/j, les patients ont une amélioration significative de leur handicap avec un bénéfice persistant après l'arrêt du traitement par lévodopa, en comparaison au placebo. Une limitation majeure à l'utilisation de la lévodopa au début de la maladie est le développement des complications motrices associées au traitement. En effet, en fonction de la dose administrée et de la sévérité des troubles, les patients vont développer des complications motrices avec des phénomènes de 'wearing-off' et de dyskinésies (Fahn et al., 2004). Six ans après le début de l'initiation du traitement par lévodopa, environ 70 % des patients développent des complications motrices (Contin et al., 1998; Kostic et al., 1991; Schrag and Quinn, 2000). Les mécansimes par lesquels ces complications motrices se développent ne sont pas entièrement compris mais la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques par la lévodopa et le degré de dénervation striatale ont été impliquées (Obeso et al., 2000). Ces complications sont souvent source de handicap avec certains patients qui vont alterner entre des états dits 'on' avec des dyskinésies et des états dits 'off' avec un handicap moteur sévère. La dopathérapie peut aussi entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements), le plus souvent transitoires et des troubles psycho-comportementaux avec une confusion, des hallucinations, une psychose, un syndrome de dysrégulation dopaminergique et des troubles du contrôle des impulsions.

Les agonistes dopaminergiques stimulent directement les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques dans le striatum. Deux groupes d'agonistes ont été développés : les dérivés ergotés avec la bromocriptine, le pergolide et la cabergoline et les agonistes non-ergotés avec le pramipexole, le ropinirole, le piribedil, l'apomorphine et la rotigotine (Factor, 2008a; Olanow, 2009). Ils sont utilisés en monothérapie ou en association avec la lévodopa (Bonuccelli et al., 2009; Factor, 2008a; Olanow, 2009). Les effets indésirables sont les hallucinations, la somnolence diurne excessive, les attaques de sommeil et les troubles du contrôle des impulsions (Factor, 2008a; Olanow, 2009).

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (entacapone et tolcapone) inhibent l'enzyme de la COMT qui catalyse le métabolisme de la L-dopa en 3-O-méthyl-dopa au niveau périphérique (entacapone et tolcapone) et cérébral (tolcapone) (Bonifaccio et al., 2007; Factor, 2008a; Olanow, 2009). L'administration de L-dopa avec un inhibiteur de la COMT augmente sa demi-vie d'élimination, le temps dit 'on' et diminue le temps dit 'off' chez les patients avec fluctuations motrices. L'association d'un inhibiteur de la COMT (l'entacapone), au début de la maladie, permet une amélioration supplémentaire du handicap moteur avec un bénéfice plus important dans les activités de la vie quotidienne (étude FIRST-STEP).

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (MAO-B) (sélégiline et rasagiline) bloquent l'oxydation de la dopamine cérébrale, augmentant ainsi les niveaux de dopamine dans la synapse. Ces inhibiteurs ont un effet antiparkinsonien modeste et ils sont utilisés soit en monothérapie aux stades précoces de la maladie, soit en association avec la L-dopa réduisant les complications motrices et augmentant le temps en état 'on' (Factor, 2008a; Olanow et al., 2009). Deux études contrôlées suggèrent que la rasagiline aurait un effet modificateur sur la progression de la maladie (Hauser et al., 2009; Olanow, 2009). Toutefois, la méthodologie et l'interprétation des données ont été critiquées (Ahlskog and Uitti, 2010).

L'amantadine a un effet antiparkinsonien modeste donné en monothérapie ou en association avec la lévodopa. Dans les stades avancés, il est utilisé à visée antidyskinétique (Factor, 2008a; Olanow et al., 2009).

Les anticholinergiques agissent en corrigant les déséquilibres entre l'activité de l'acétylcholine et de la dopamine striatale avec un effet antiparkinsonien parfois notable, en particulier sur le tremblement (Factor, 2008a; Olanow et al., 2009).

I-E.2. La stimulation cérébrale profonde (SCP) :

Au début du XXème siècle, le traitement de la maladie de Parkinson était chirurgical et consistait à réaliser des lésions du faisceau corticospinal permettant de supprimer le tremblement de repos des patients au prix d'une parésie. Dans les années 1950, des lésions plus ciblées étaient réalisées dans l'anse lenticulaire et le globus pallidus en même temps que les lésions du noyau ventrolatéral du thalamus réduisant à la fois le tremblement de repos et la rigidité. A la fin des années 60, la dopathérapie a fait son apparition permettant de réduire les indications chirurgicales lésionnelles. La thalamotomie du noyau ventral intermédiaire reste indiquée dans les formes sévères et résistantes de tremblement. Le renouveau de la chirurgie fonctionnelle des pathologies du mouvement débute dans les années 1980 grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale, de la chirurgie stéréotaxique et à la meilleure connaissance du fonctionnement des GB chez l'animal et l'homme. Ceci a permis le développement de la technique de stimulation cérébrale profonde. Cette chirurgie reste toutefois indiquée pour un nombre restreint de patients, répondant à des critères de sélection bien définis. Actuellement, trois cibles thérapeutiques sont utilisées dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients parkinsoniens : le noyau Vim du thalamus, le GPi et le NST.

I-E.3.a. Les indications :

Environ 10-15-% des patients qui présentent une maladie de Parkinson invalidante, correspondant à la persistance d'un tremblement de repos, non contrôlé par le traitement médicamenteux et/ou à la présence de complications motrices induites par la dopathérapie (fluctuations et dyskinésies), malgré un traitement médical optimisé, peuvent bénéficier de ce traitement chirurgical. De façon récente, il a été proposé chez des patients jeunes permettant d'obtenir une amélioration notable de la qualité de vie (Schüpbach et al., 2007 ; Volkmann, 2007).

I-E.3.b. Les critères de sélection des patients :

Les patients avec maladie de Parkinson pouvant bénéficier de cette intervention neurochirurgicale doivent satisfaire aux critères précisés et définis par les sociétés American Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery et Movement Disorder Society (Benabid et al., 2006). Les patients doivent présenter une maladie de Parkinson idiopathique selon les critères diagnostiques de l'UKPDSBB précédemment cités (Ward and Gibb, 1990), avec une

durée d'évolution supérieure à 5 ans. Le syndrome parkinsonien doit être dopasensible avec une amélioration d'au moins 50 % du score de handicap moteur (UPDRS III) avec le traitement dopaminergique (Fahn et al., 1987). Les symptômes non dopasensibles, tels que les signes axiaux et les troubles cognitifs, sont une contre-indication. L'état général doit être satisfaisant. L'âge jeune des patients est un facteur prédictif de meilleure amélioration motrice, après la stimulation cérébrale profonde (SCP) des NST, et le risque de complications intracérébrales hémorragiques lors de la procédure chirurgicale ou de troubles cognitifs et comportementaux sont d'autant plus importants que le sujet est âgé (Ory-Magne et al., 2007; Welter et al., 2002). La limite d'âge est fixée à 70 ans, en général. Un syndrome démentiel ou un syndrome dysexécutif sévère est un critère d'exclusion à l'intervention neurochirurgicale. Un syndrome dépressif sévère évolutif ou des troubles du comportement non stables constitue une contre-indication (tout du moins temporaire) à la chirurgie. Enfin, l'IRM cérébrale doit être normale sans atrophie cérébrale sévère, hypersignaux diffus en pondération T2 ou malformations sur le trajet théorique d'accès à la structure ciblée, limitant le risque de complications chirurgicales (Lang et al., 2006).

Le contexte social et personnel doit aussi être pris en compte dans la décision finale (Lang and Widner, 2002). L'amélioration motrice peut être rapide suite à l'intervention, ce qui entraînera un retour à une autonomie dans la vie quotidienne pouvant bouleverser l'équilibre familial et personnel. Les patients opérés, présentant les formes les plus graves de la maladie de Parkinson, sont souvent exclus socialement depuis plusieurs années, et l'amélioration du handicap moteur ne facilite pas toujours la réinsertion sociale, même chez les sujets jeunes (Schüpbach et al., 2007).

I-E.3.c. La procédure chirurgicale :

Le repérage anatomique et électrophysiologique de la cible :

Les procédures chirurgicales peuvent varier d'un centre à l'autre mais reposent sur les mêmes principes (Benabid, 2003). L'étape intiale est le repérage anatomique de la cible par une ou plusieurs techniques comme la ventriculographie, l'IRM cérébrale en conditions stéréotaxiques, utilisées seules ou combinées pour obtenir une plus grande précision anatomique. La visée de la cible peut être faite soit indirectement, à partir de la ligne bicommissurale (entre la commissure antérieure et la commissure postérieure), soit directement sur l'IRM cérébrale. L'IRM cérébrale permet le repérage du point d'entrée mais

elle doit être couplée avec la tomodensitométrie, pour s'amender des phénomènes de distorsion de l'IRM (Schuurman et al., 1999). L'étape suivante est d'implanter la ou les électrode(s) dans la cible choisie pour une stimulation cérébrale profonde. La progression des électrodes jusqu'à la cible est suivie par téléradiographie ou radioscopie et aussi par l'étude électrophysiologique des structures anatomiques traversées. Ces enregistrements électrophysiologiques sont réalisés à l'aide de microélectrodes permettant l'étude de trajectoires multiples parallèles. Ils permettent d'enregistrer l'activité neuronale, souvent sur quelques millimètres, dont les caractéristiques permettent de délimiter la structure anatomique cible (Hutchison et al., 1998).

L'évaluation clinique peropératoire :

La réalisation de l'intervention chirugicale sous anesthésie locale, alors que le patient est à jeun de traitement antiparkinsonien, permet d'évaluer les effets cliniques directs, bénéfiques et secondaires de la stimulation à haute fréquence des électrodes afin de déterminer la trajectoire idéale d'implantation définitive de l'électrode chronique de stimulation. Les effets cliniques bénéfiques sont représentés par l'amélioration des symptômes parkinsoniens, ils sont souvent francs et immédiats dans le thalamus et le NST. Les effets secondaires provoqués par la stimulation peropératoire sont variables selon la cible : contractions motrices, paresthésies, déviation oculaire, dysarthrie… (Pollak et al., 2002). La cible définitive est choisie en fonction de la qualité des enregistrements électrophysiologiques et de la fenêtre thérapeutique observée lors de l'évaluation peropératoire. Après l'implantation, la position définitive de l'électrode peut être contrôlée par téléradiographie.

Le matériel de stimulation à haute fréquence :

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence se fait grâce à une électrode de stimulation chronique de 1,27 mm de diamètre, dont l'extrémité est constituée de 4 contacts cylindriques de 1,5 mm séparés de 0,5 à 1,5 mm selon le modèle choisi (Figure 46).

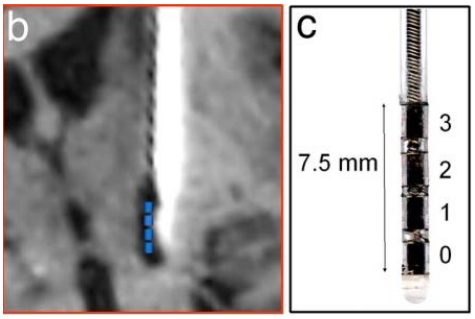


Figure 46 : Visualisation d'une électrode pour stimulation cérébrale profonde avec les 4 contacts séparés de 7,5 mm (Mallet et al., 2007)

Une fois fixée au crâne, à l'aide de capuchons ou de ciment dentaire, l'électrode est reliée par l'intermédiaire d'un câble de connexion sous-cutané à un neurostimulateur mono ou bi-canal, implanté dans la région sous-claviculaire ou plus rarement dans la paroi abdominale. La mise en marche de la stimulation à haute fréquence se fait à l'aide d'une console de programmation pour choisir le type de stimulation (mono-ou bipolaire), le ou les contact(s) ayant une plus grande fenêtre thérapeutique et qui seront stimulés de façon chronique. Classiquement, l'intensité de stimulation varie entre 2 et 4 V, la largeur d'impulsion de 0 et 120 µs et la fréquence de stimulation de 80 et 180 Hz, en fonction des effets obtenus. La durée de vie moyenne d'un neurostimulateur pour une stimulation bilatérale des NST est d'environ 5 ans (Hariz et al., 1999).

I-E.3.d. L'effet de la SCP sur la triade parkinsonienne :

La stimulation du Vim :

Le noyau du Vim du thalamus est la première cible proposée pour traiter le tremblement de repos réfractaire à la lévodopa chez les patients parkinsoniens (Benabid et al., 1987). La stimulation du Vim permet de contrôler le tremblement de repos controlatéral avec une réduction de sa sévérité de 80 % et de réduire, parallèlement, le traitement médicamenteux de 30 % en moyenne. L'amélioration du tremblement de repos après stimulation est comparable à celle rapportée après thalamotomie, avec un risque de survenue d'effets indésirables moindre et un meilleur bénéfice fonctionnel 1 an après la chirurgie (Schuurman et al., 2008). Au long cours, un échappement du tremblement est noté. L'effet sur la rigidité est inconstant et partiel et l'akinésie n'est pas améliorée. Une amélioration des dyskinésies liées à la lévodopa est observée lorsque l'électrode est plus profonde, postérieure

et médiane, probablement, dans le centre médian ou dans la région postérieure thalamique (Volkmann et al., 1998).

La stimulation du GPi :

La stimulation pallidale a des effets similaires aux pallidotomies, avec un risque d'effets indésirables moindre lorsqu'elle est pratiquée bilatéralement. L'effet le plus constant est une réduction des dyskinésies controlatérales liées à la lévodopa, de l'ordre de 40 à 80 %. Le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité peuvent être améliorés de 20 à 30 % avec une stimulation unilatérale et de 30 à 50 % pour une stimulation pallidale bilatérale (Andrade et al., 2009). Des effets moteurs contradictoires ont été rapportés en fonction de la localisation du plot de stimulation dans le GPi. La stimulation de la portion ventrale du GPi améliore les dyskinésies et la rigidité alors que la stimulation de la portion dorsale du GPi améliore l'akinésie mais aggrave les dyskinésies (Bejjani et al., 1997; Krack et al., 1998a). L'amélioration motrice, modérée et variable, ne permet pas de réduire les doses quotidiennes de lévodopa. L'amélioration des dyskinésies est maintenue dans le temps alors que le bénéfice sur les symptômes moteurs de la phase off (sans traitement) et le retentissement sur les activités de la vie quotidienne diminuent de façon significative au bout de quelques mois (Andrade et al., 2009).

La stimulation du NST :

Depuis la première stimulation cérébrale profonde en 1993, plusieurs milliers de patients ont maintenant bénéficié de ce traitement neurochirurgical. Les diminutions estimées des scores de l'UPDRS II (activités de la vie quotidienne) et III (moteur) sont de 50 % en moyenne, (de 27 % à 73 %) avec la stimulation seule et de 52 % en moyenne (allant de 28 % à 71 %) avec l'association de la stimulation et du traitement médicamenteux (Deuschl, 2006; Fraix et al., 2006; Goodman et al., 2006; Hamani et al., 2005; Houeto et al., 2000b; Kleiner-Fisman et al., 2006; Krack et al., 2003; Kumar et al., 1998; Limousin et al., 1998; Lopiano et al., 2001; Pahwa et al., 2003; Pinter et al., 1999; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Simuni et al., 2002; Volkmann et al., 2001). La stimulation subthalamique permet aussi une meilleure amélioration du handicap moteur et de la qualité de vie que le traitement médicamenteux seul. L'effet de la stimulation du NST sur le handicap moteur reste significatif 5, 8 et 10 ans après l'intervention chirugicale (Kleiner-Fisman et al., 2003; Vingerhoets et al., 2002; Visser-Vandewalle et al., 2005). Il est majeur pour la rigidité et le tremblement, de l'ordre de 70-75

% et moindre pour l'akinésie (50 %) (Krack et al., 2003). La stimulation du NST améliore significativement les complications liées au traitement dopaminergique, telles que la dystonie de OFF, les fluctuations et les dyskinésies (Deuschl et al., 2006; Fraix et al., 2006; Krack et al., 2003). Les activités de la vie quotidienne sont aussi améliorées avec toutefois, une aggavation après la chirurgie. La réduction postopératoire du traitement dopaminergique est de 50-56 % (Deuschl et al., 2006; Kleiner-Fisman et al., 2006). Enfin, la stimulation du NST ne semble pas modifier le profil évolutif de la pathologie avec une réduction de la fonction dopaminergique continue chez les patients parkinsoniens, au stade avancé, après stimulation bilatérale du NST (Hilker et al., 2005; Ngoga et al., 2014).

I-E.3.e. Les complications de la stimulation à haute fréquence :

Les événements indésirables observés avec la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence peuvent être divisés en effets indésirables liés à la procédure chirurgicale, au matériel implanté, à la stimulation et également aux modifications médicamenteuses.

Les complications liées à la procédure chirurgicale ou au matériel sont l'hémorragie cérébrale (2-4 %) et l'infection (2,7-5 %), la fracture du câble de connexion, la fracture ou le déplacement d'électrode, le dysfonctionnement du neurostimulateur, l'érosion cutanée en regard du matériel implanté (Umemura et al., 2003).

Les effets secondaires provoqués par la stimulation sont réversibles à l'arrêt de celle-ci et dépendent de la structure. Leur survenue peut être favorisée par un positionnement non optimal des électrodes. De nombreux effets secondaires ont été rapportés avec la stimulation du NST. Une contraction d'un membre, de type dystonique, peut être une conséquence de la diffusion de la stimulation au faisceau pyramidal et aussi un placement trop latéral de l'électrode par rapport à la partie sensorimotrice du NST. Des effets similaires ont été rapportés dans le cadre de la stimulation du GPi et du Vim. Des paresthésies, une dysarthrie, une aggravation de l'instabilité posturale, des déviations monoculaires, des phénomènes végétatifs tels que nausées, chaleur, sueurs, malaise ont été rapportés lors des réglages des paramètres de stimulation et pouvant être liés à une diffusion de la stimulation au lemnisque médian, au faisceau corticobulbaire, aux fibres et noyaux oculomoteurs ou aux fibres descendantes sympathiques. Les réglages doivent être maintenus en dessous du seuil d'apparition des effets indésirables. La survenue ou l'aggravation d'une apraxie à l'ouverture des yeux est rapportée chez 15 % des patients opérés. Une prise de poids est fréquente (plus de la moitié des patients) qui est en moyenne de 3 kg (Limousin et al., 1998; Macia et al.,

2004; Walker et al., 2009). La survenue de dyskinésies en période postopératoire immédiate signe un placement correct de l'électrode dans la partie sensorimotrice du NST. La stimulation du GPi peut induire des effets secondaires psycho-comportementaux (Appleby et al., 2007). Une confusion per ou post-opératoire immédiate est possible le plus fréquemment chez les patients plus âgés ou si la réduction est trop rapide après la chirurgie. Des troubles de l'humeur avec une dépression, une augmentation du risque de tentative de suicide sont rapportés chez des patients ayant un antécédent de dépression ou une performance cognitive faible (Volkmann, 2004; Welter et al., 2014; Appleby et al., 2007). Une apathie peut survenir dans les 3 à 12 mois post-opératoire, principalement après stimulation du NST, précipitée par la réduction trop rapide du traitement antiparkinsonien, en particulier les agonistes dopaminergiques (Voon et al., 2006b). Elle peut toutefois être permanente et ne pas être améliorée par la modification du traitement dopaminergique. Enfin, des cas de manie ou d'hypomanie ont été rapportés en période postopératoire immédiate, induits par la stimulation du NST, dans sa partie ventrale, plus fréquents chez les patients jeunes très dopasensibles avec une durée plus courte de la maladie (Welter et al., 2014). Toutefois, d'autres facteurs interviennent sans doute dans la survenue des troubles comportementaux : personnalité du patient, stress de l'opération et conséquences de la modification de l'état moteur sur les activités sociales (Woods et al., 2002).

Des modifications neuropsychologiques ont aussi rapporté avec une réduction de la fluence verbale (Parsons et al., 2006), une dégradation des fonctions exécutives chez environ 15 % des patients (Welter et al., 2014). L'âge plus élevé étant probablement un facteur de risque. La procédure chirurgicale semble toutefois jouer un rôle dans la survenue du déclin cognitif post-opératoire (Welter et al., 2014). Les patients avec déclin cognitif postopératoire ont des diminutions pour tous les domaines explorés sauf le test visuoconstructif.

I-E.3.f. Les mécanismes d'action de la SCP :

Les mécanismes sous-tendant l'efficacité thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde ne sont pas clairement établis. Les premières hypothèses ont tenté de concilier la similitude des résultats cliniques après lésion et pendant la stimulation suggérant que la stimulation à haute fréquence inhibe les neurones et diminue la sortie de la cible stimulée. L'inhibition de l'activité a été initialement observée chez les rats avec stimulation cérébrale profonde du NST (Benazzouz et al., 2000), avec des données similaires chez l'homme et les singes pour la stimulation du GPi ou du NST (Dostrovsky et al., 2000; Meissner et al., 2005;

Welter et al., 2004). Toutefois, des activations de la structure cible (thalamus, GPi, NST) ont été rapportées (Dostrovsky and Lozano, 2002) ainsi que dans les structures d'aval et aussi une augmentation de l'activité neuronale avec des modifications du pattern et des activités oscllatoires dans la SNr avec la stimulation du NST (Galati et al., 2006; Hashimoto et al., 2003) et une réduction de l'activité des neurones thalamiques avec la stimulation du GPi (Anderson et al., 2003; Vitek et al., 2012). En imagerie métabolique et fonctionnelle, une augmentation de l'activité du GPi pendant la stimulation du NST a été décrite chez les patients (Hershey et al., 2003; Jech et al., 2001), compatible avec l'activation de la sortie de la cible stimulée (Perlmutter et al., 2002).

Ainsi, la stimulation à haute fréquence agirait en inhibant la structure stimulée et en activant la structure d'aval. La stimulation à haute fréquence permet ainsi la substitution de l'activité pathologique irrégulière et en bursts de la cible stimulée en la remplaçant par un pattern régulier avec une amélioration du contenu de l'information dans le réseau (Guo et al., 2008; Johnson and McIntyre, 2008). Cet effet s'étend en aval à l'ensemble du réseau GB-thalamocortical (Hashimoto et al., 2003; Xu et al. 2008).

En résumé, la stimulation cérébrale profonde augmente la sortie du noyau stimulé et active les fibres environnantes entraînant un pattern complexe d'effets excitateur et inhibiteur qui modulent le réseau GB-thalamocortical. La régularisation des patterns neuronaux freine ainsi la transmission de l'activité oscillatoire et en bursts dans le réseau, provoquant un meilleur traitement de l'information sensorimotrice et une réduction des symptômes moteurs.

II- Les troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson :

En dehors de perturbations précoces de la marche liées à l'akinésie et à la rigidité, les troubles de la marche sont davantage caractéristiques des stades avancés de la maladie de Parkinson (Giladi et al., 2001a; Giladi et al., 2001b; Hoehn et Yahr, 1967; Lamberti et al., 1997). Les principaux troubles de la marche et de l'équilibre, au stade avancé, sont le freezing de la marche et l'instabilité posturale. Ces deux troubles répondent mal au traitement médical et/ou chirurgical et leur physiopathologie est mal comprise encore aujourd'hui.

II-A. Les aspects cliniques :

Les troubles de la marche et de l'équilibre peuvent être présents tout au long de la maladie de Parkinson. Leur expression et leur sévérité varient au cours de l'évolution de la maladie, touchant plus de 60 % des patients aux stades avancés de la maladie (Fahn et al., 1995; Giladi et al., 2001b). L'ensemble de ces signes, dits axiaux, ont des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients, mais aussi socioéconomiques

II-A.1. Au stade précoce de la maladie :

Les troubles de la marche, au stade précoce, sont le plus souvent l'expression de l'akinésie et de la rigidité de la maladie de Parkinson. L'hypokinésie de la marche se traduit par une diminution de la longueur et de la hauteur des pas, en particulier du côté controlatéral à la dénervation dopaminergique la plus sévère avec une diminution du ballant des bras (Faist et al., 2001; Morris et al., 1994a; 1994b; 1996). La marche du sujet parkinsonien typique est caractérisée par des petits pas asymétriques avec une tendance des pieds à traîner au sol. La vitesse est diminuée de façon importante alors que la cadence reste normale voire légèrement augmentée en lien avec la diminution de la longueur du pas (Morris et al., 1994a; O'Sullivan et al., 1998). La durée de double appui est augmentée, en conséquence de l'instabilité posturale. Les amplitudes articulaires peuvent être réduites au niveau des membres inférieurs (Faist et al., 2001; Ferrarin et al., 2005; Morris et al., 2005). A ce stade, les troubles de la marche et l'instabilité posturale sont améliorés par le traitement dopaminergique, suggérant qu'ils résultent de la perte dopaminergique.

Le freezing peut être présent dans les 2 premières années d'évolution de la maladie, chez 7 à 27 % des patients, de sévérité légère et de courte durée sous la forme d'une hésitation à l'initiation de la marche ou au demi-tour (Giladi et al., 2001a; Schaafsma et al., 2003a; Tan et al., 2011a). A ce stade, le freezing de la marche est généralement amélioré par le traitement dopaminergique. Les facteurs de risque associés au freezing de la marche, au stade précoce de la maladie, sont l'absence de tremblement et la présence d'un trouble de la marche (Giladi et al., 2001b). Leur présence inaugurale peut faire suspecter un autre syndrome parkinsonien tel que la paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou la dégénérescence cortico-basale (DCB) (Factor, 2008b). Ils sont alors résistants au traitement dopaminergique d'emblée.

II-A.2. Au stade avancé :

A ce stade, le freezing de la marche devient plus fréquent et les chutes apparaissent. La marche devient discontinue avec des phénomènes épisodiques. Si la festination précède plus

les interruptions au cours de la marche, le freezing de la marche correspond à une interruption soudaine de la marche (Nutt et al., 2011). Le freezing de la marche correspond à une « absence ou réduction marquée, brève et épisodique de la progression en avant des pieds malgré l'intention de marcher » (Bloem et al., 2004; Giladi and Nieuwboer, 2008). Cette définition inclut les épisodes dans lesquels le patient ne peut pas initier la marche, des arrêts dans la progression en avant pendant la marche ainsi que des épisodes avec la sensation de traîner les pieds. La notion de freezing de la marche comme phénomène épisodique est important puisqu'il suggère des perturbations transitoires des circuits locomoteurs. Plus communément, le freezing de la marche dure quelques secondes mais les épisodes peuvent occasionnellement excèder 30 s (Schaafsma et al., 2003a). Rarement, le freezing de la marche est continu, de sorte que le patient est incapable de générer des pas pendant assez longtemps pour fournir une déambulation normale.

Plusieurs caractéristiques importantes peuvent accompagner le freezing de la marche : 1) le pied ou les orteils ne quittent pas le sol ou l'effleure légèrement ; 2) il existe un tremblement alterné des jambes à une fréquence de 3-8 Hz (Hausdorff et al., 2003a; Moore et al., 2008; Yanagisawa et al., 2001) ; 3) une accélération ou une augmentation de la cadence avec une diminution de la longueur du pas qui précède le freezing de la marche (Nieuwboer et al., 2001); 4) le patient a un sentiment subjectif d'avoir les pieds collés au sol accompagnant les épisodes de freezing de la marche. Le freezing de la marche peut être asymétrique, affectant principalement 1 pied ou suscité plus facilement en tournant dans une direction.

Différentes formes existent suggèrant qu'il n'est pas simplement un trouble clinique unique mais qu'il est le reflet de plusieurs syndromes sous-tendus par des mécanismes sous-jacents différents. En lien avec ceci, 3 patterns différents ont été identifiés. Le premier se caractérise par un tremblement des jambes sur place nécessitant un effort pour le surmonter (Schaafsma et al., 2003a). Ce tremblement est sous la forme d'oscillations rythmiques reflétant une tentative coordonnée mais inefficace pour contrer le freezing de la marche (Hausdorff et al., 2003a). Le deuxième est un freezing avec des pas très courts et une sensation que les pieds traînent au sol. Enfin, le dernier, est une akinésie complète avec l'impression que le patient attend le déblocage spontanément (Bloem et al., 2004). Les 2 premiers peuvent induire des chutes par un phénomène mécanique, du fait que le haut du corps continue sa progression vers l'avant alors que le bas du corps reste immobile.

Les moments de survenue du freezing de la marche ont lieu habituellement lors de l'initiation de la marche, au demi-tour, lors de passages étroits, à l'approche d'une destination

comme une chaise ou encore lors la réalisation d'une autre tâche (parole, double-tâche) (Nutt et al., 2011; Snijders et al., 2008a) (Figure 47). Plus rarement, il peut également se produire pendant la marche en ligne droite dans des espaces ouverts.

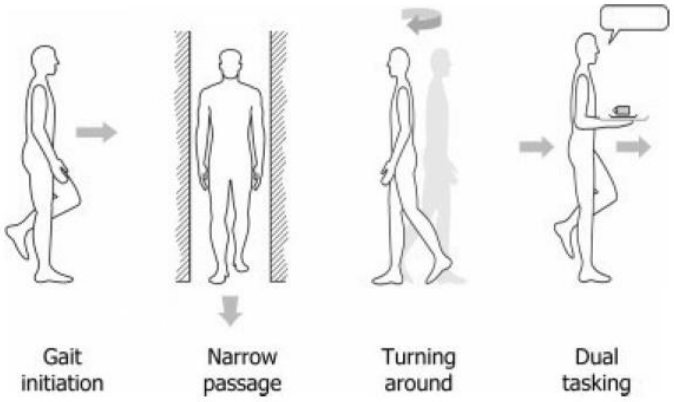


Figure 47 : Circonstances d'apparition du freezing de la marche

En effet, une des caractéristiques est que ce symptôme peut être aggravé ou au contraire soulagé par divers signaux. Certaines circonstances provoquent le freezing de la marche comme l'approche d'une porte, marcher dans des endroits avec de la foule ou d'autres situations stressantes, la réalisation d'une double tâche ou des signaux visuels dynamiques (lumière stroboscopique) (Azulay et al., 1999; Nutt et al., 2011; Rahman et al., 2008). A l'inverse, certaines circonstances améliorent le freezing de la marche telles que les signaux auditifs à un rythme approprié, des signaux visuels statiques ou une modification du pattern locomoteur tel que monter un escalier…(Azulay et al., 1999; Rahman et al., 2008; Snijders et al., 2008b). Finalement, les circonstances au cours desquelles l'attention du patient est détournée de la locomotion favorisent la survenue du freezing de la marche alors que celles qui permettent de concentrer l'attention sur la marche l'améliore (Azulay et al., 2006). La festination est caractérisée par une accélération de la cadence avec une impression que le patient court après son centre de gravité.

Au stade avancé, plus de 50 % des patients présentent un freezing de la marche (Giladi et al., 2001a), présent en l'absence de traitement dopaminergique (« off ») (Schaafsma et al., 2003b), avec une réduction progressive de son amélioration par le traitement dopaminergique. On parle alors de freezing de la marche dopa-résistant. Ce freezing de la marche a un impact important sur la qualité de vie des patients avec une réduction de la mobilité et des activités sociales engendrant des chutes. Il est associé à un âge de début plus jeune, une maladie plus sévére, une durée d'évolution plus longue et un traitement par lévodopa avec des doses plus

élevées (Contreras and Grandas, 2012; Giladi et al., 2001a; Macht et al., 2007; Perez-Lloret et al., 2014; Garcia-Ruiz, 2011) . Il semble plus fréquent chez les patients ayant une atteinte initiale aux membres inférieurs sans tremblement et est fortement corrèlé à la présence d'autres signes axiaux tels que les troubles de la parole et l'instabilité posturale avec un risque de chutes élevé (Contreras and Grandas, 2012). Il est également corrélé à l'existence de troubles cognitifs, en particulier une atteinte des fonctions exécutives avec une apathie, un déficit de la résolution de conflits, de la mémoire de travail et de la flexibité mentale (Amboni et al., 2008; Giladi et al., 2001b; Giladi and Hausdorff, 2006; Naismith et al., 2010), même à des stades précoces de la maladie (Hall et al., 2014; Naismith et al., 2010; Vandenbossche et al., 2011). D'autre part, les troubles anxio-dépressifs et les troubles visuels sont plus fréquemment retrouvés chez ces patients (Davidsdottir et al., 2005; Giladi et al., 2001b; Giladi and Hausdorff, 2006; Lieberman, 2006). De façon intéressante, le freezing de la marche peut s'aggraver après la prise aigue d'une forte dose de lévodopa suggérant que ce symptôme dépend, au moins en partie du niveau de dopamine intracérébrale (Espay et al., 2012).

II-A.2.a. Les caractéristiques physiologiques du freezing de la marche :

Chez les patients avec freezing de la marche, il existe une altération du pattern locomoteur avec des anomalies en dehors des épisodes de freezing, en particulier en l'absence de traitement dopaminergique. Chez ces patients, la locomotion est caractérisée par 1) une incapacité à réguler la variabilité du timing des pas et à maintenir un rythme de marche stable (Hausdorff et al., 2003a), 2) une incoordination bilatérale des jambes, particulièrement lors de tâches difficiles demandant un degré important de coordination (demi-tour, marche en arrière) (Hausdorff et al., 2003a; Peterson et al., 2012; Plotnik et al., 2008a) et 3) une réduction de l'amplitude des foulées (Chee et al., 2009). Les patients avec freezing de la marche présetent aussi une augmentation de la cadence du pas particulièrement lors du demi-tour (Spildooren et al., 2010a; Willems et al., 2007). Ces anomalies ne sont pas liées à la sévérité de la maladie ni à l'asymétrie de la maladie (Chee et al., 2009; Plotnik et al., 2005; Spildooren et al., 2010a). La sévérité de ces anomalies est corrélée à l'instabilité posturale et aux chutes associé à un déficit du contrôle postural associé (Nutt et al., 2011; Plotnik and Hausdorff, 2008b). Ce déficit continu de la marche affecte le timing, le scaling et la coordination des pas, au maximum pendant les épisodes de freezing de la marche, avec une difficulté à ajuster leur longueur du pas lors d'un rythme rapide de marche chez les patients prédisposés à la présence d'un freezing de la marche (Moreau et al., 2008a; Willems et al., 2006). Imposer de très

petites longueurs de foulées suscite aussi un « effet de séquence » avec une régression de l'amplitude pas à pas pouvant faire apparaître le freezing de la marche (Chee et al., 2009). Cet effet de séquence est renversée par les signaux visuels (Iansek et al., 2006). L'induction d'un pattern de marche asymétrique peut aussi induire le freezing de la marche, en lien avec une longueur de pas plus courte requise par le pied placé à l'intérieur de l'arc du demi-tour (Moore et al., 2008; Schaafsma et al., 200a3; Snijders et al., 2008b; Spildooren et al., 2010a).

Quand un patient marche, les événements physiologiques précédant immédiatement ou pendant un épisode de freezing de la marche sont caractérisés par un ou plusieurs éléments suivants : 1) une diminution importante et progressive de la longueur de foulée et une variabilité augmentée de la longueur de foulée avec un manque de contrôle de la cadence de la marche (Chee et al., 2009; Moreau et al., 2008a; Nieuwboer et al., 2001; 2007) ; 2) des amplitudes articulaires réduites au niveau des chevilles et des hanches préférentiellement dans le plan sagittal (Nieuwboer et al., 2007) ; 3) des troubles du contrôle temporel des cycles de marche (Nieuwboer et al., 2001) et 4) des mouvements des jambes alternés ressemblant à un tremblement de haute fréquence. L'analyse spectrale de ces oscillations montrent que des pics de puissance anormaux sont présents dans les bandes de fréquence 3-8 Hz (Delval et al., 2010; Hausdorff et al., 2003a; Moore et al., 2008). Ces oscillations des jambes sont si communes lors des épisodes de freezing de la marche qu'ils ont été utilisées pour la détection de ce phénomène (Bächlin et al., 2010; Moore et al., 2008). Ces anomalies laissent penser que le freezing de la marche n'est pas uniquement le reflet d'une akinésie mais représente une inadéquation entre le mouvement produit et le but désiré de la marche. Avec une activation réciproque des agonistes et des antagonistes préservée dans la plupart des cas, le début et la terminaison de l'activation musculaire semblent être prématurées (Hausdorff et al., 2003a; Yanagisawa et al., 2001). En effet, l'activation du muscle jambier antérieur commence prématurément pendant la phase pré-oscillante et est raccourcie lors la phase oscillante. L'activité du muscle gastrocnémiens est aussi modifiée avec une activation et une terminaison prématurée lors de la phase d'appui avec des bouffées d'activité prolongées lors la phase oscillante (Nieuwboer et al., 2004). Ces données suggèrent que le freezing de la marche pourrait résulter d'un trouble central du timing du cycle de marche. D'autre part, la quantité d'activité musculaire des membres inférieurs est aussi anormale avec une augmentation de l'amplitude des bouffées d'activité des muscles jambiers antérieurs visant à compenser ou contrer le phénomène après le décollement du pied. Les patients ont aussi tendance à avoir un pattern de marche en flexion avec une augmentation de la flexion de la hanche et du genou

avec une inclinaison antérieure du bassin et une dorsiflexion fixée de la cheville (Nieuwboer et al., 2007). La phase des ajustements posturaux anticipatoires (APA) semble particulièrement cruciale dans la survenue du freezing de la marche avec une incapacité à produire les APA nécessaire au décollement du pied avec un « tremblement » des genoux, ceux-ci étant alors « échoués » ou « inefficaces » (Jacobs et al., 2009). Ces APA répétitifs suggèrent que c'est la phase des APA qui est défaillante chez ces patients, alors que la marche automatique semble préserver. Le freezing de la marche serait aussi le reflet d'un déficit du couplage entre la préparation posturale et le pattern locomoteur à venir (Cohen et al., 2011a). Des déficits proprioceptifs chez les patients avec freezing de la marche ont aussi été rapportés (Tan et al., 2011b).

II-A.2.b. Les troubles de la posture et de l'équilibre :

Dans la maladie de Parkinson, les 2 composantes du contrôle postural sont dégradées : l'orientation et la stabilisation avec un trouble de la statique posturale et une instabilité posturale, respectivement. Ces troubles surviennent en général tardivement au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson et sont peu ou pas améliorés par le traitement dopaminergique (Benatru et al., 2008). Ils peuvent survenir de façon plus précoce, en particulier dans les formes à début tardif (Benatru et al., 2008).

Les troubles de la statique posturale :

Un tiers des patients parkinsoniens présentent une déformation au niveau des membres, du cou ou du tronc avec une posture caractéristique : posture voûtée avec tête et tronc inclinés vers l'avant ainsi que flexion des hanches et des genoux (Ashour and Jankovic, 2006; Doherty et al., 2011). Les membres supérieurs sont également touchés avec les épaules en antéposition et les avant-bras en pronation (Viallet and Gayraud, 2003) (Figure 48).

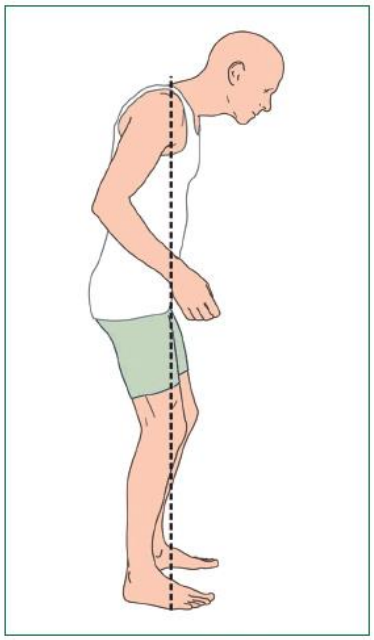


Figure 48 : Posture classique du patient parkinsonien avec flexion des genoux et des hanches, et un enroulement des épaules (Doherty et al., 2011).

D'autres anomalies de la posture sont aussi décrites telles que la camptocormie, l'antécollis, le rétrocollis, le syndrome de Pisa et la scoliose. La plupart des patients parkinsoniens ont plusieurs déformations touchant à la fois le plan sagittal et le plan coronal. La détection précoce de ces anomalies de la posture vise à éviter les déformations irréversibles fixées et les complications qui peuvent les accompagner (douleurs, troubles de la déglutition, essouflement, perturbation de la vue et radiculopathie). Plusieurs facteurs sont associés à la présence de ces troubles de la posture : la rigidité et la dystonie axiale, une perte des réflexes posturaux, des troubles du schéma corporel avec une altération de la proprioception (Bonneville et al., 2008; Lepoutre et al., 2006). D'autres facteurs tels qu'une chirurgie antérieure au niveau du dos ou une pathologie vertébrale dégénérative, une myopathie à début tardif, des modifications acquises des tissus mous, une dystonie en lien avec les traitements antiparkinsoniens, ou une combinaison de ceux-ci sont aussi associés au risque de développer une déformation (Bloch et al., 2006; Bonneville et al., 2008; Doherty et al., 2011; Lepoutre et al., 2006).

La camptocormie désigne une posture voûtée plus sévère que la posture parkinsonienne typique avec une flexion au niveau du rachis dorsal ou lombaire. Une flexion thoracolombaire d'au moins 45° présente en position debout ou à la marche et disparaissant en position couchée est utilisée de façon arbitraire (Azher and Jankovic, 2005; Tiple et al.,

2009). Quelques études rapportent des taux de prévalence de la camptocormie dans la maladie de Parkinson allant de 3 % à 17 % (Abe et al., 2010 ; Lepoutre et al., 2006; Tiple et al., 2009). Cette variabilité est sans doute due à une définition imprécise de la camptocormie, au manque de critères diagnostiques et aux populations étudiées. La camptocormie survient en général à un stade évolué de la maladie, en moyenne 7-8 ans d'évolution avec une prédominance axiale dopa-résistante et des symptômes dysautonomiques (Bloch et al., 2006; Bonneville et al., 2008; Lepoutre et al., 2006; Margraf et al., 2010; Spuler et al., 2010; Tiple et al., 2009). L'examen clinique peut révéler une déformation réversible ou une posture anormale fixée avec une rigidité axiale importante. L'étude de l'activité musculaire révèle une réduction de recrutement des unités motrices des muscles érecteurs du tronc (Lepoutre et al., 2006). L'IRM des muscles paravertébraux montre des anomalies de signal avec une atrophie de ces muscles chez certains patients. La camptocormie est un symptôme non dopasensible (Azher and Jankovic, 2005; Bloch et al., 2006; Djaldetti et al., 1999).

L'instabilité posturale :

L'instabilité posturale au cours de la maladie de Parkison se manifeste principalement par la survenue de chutes, indépendamment des épisodes de freezing de la marche (Bloem et al., 2001). Cliniquement, il existe une réponse anormale lors du test de rétropulsion qui consiste à appliquer une poussée soudaine au niveau du sternum ou des épaules (Lang et al., 1995). Ce test clinique est corrélé à la sévérité des chutes (Clark et al., 1993; Koller et al., 1989; Tinetti et al., 1988). James Parkinson, déjà en 1817, souligne que les patients parkinsoniens ont besoin d'une vigilance accrue afin d'éviter la chute.

En posturographie statique, sans traitement dopaminergique, les patients *de novo* ont en général des oscillations posturales normales (Frenklach et al., 2009; Marchese et al., 2003). Toutefois, des oscillations du CP plus amples sont retrouvées au stade précoce chez les patients, les yeux ouverts et fermés (Chastan et al., 2008). Une augmentation des oscillations médiolatérales et de la surface des oscillations du CP, yeux fermés, est présente chez les patients parkinsoniens avec instabilité posturale (Blaszczyk et al., 2007). La position du CP est déplacée vers l'avant reflétant la posture fléchie des patients. Lors de la réalisation d'une double tâche, la surface des oscillations est augmentée, les yeux fermés (Marchese et al., 2003). Le pattern et la latence des réponses électromyographiques des membres inférieurs sont normales mais l'amplitude des réactions posturales est plus large ou diminuée chez les

patients (Valkovic et al., 2006). Ces paramètres ne sont pas modifiés par le traitement dopaminergique.

La posturographie dynamique est la méthode la plus utilisée pour évaluer l'instabilité posturale. Les anomalies des réponses actives dans la maladie de Parkinson touchent principalement la sélection et l'exécution des réflexes posturaux ainsi que les réponses posturales volontaires. En posturographie dynamique (vibrations au niveau du cou), lors d'une perturbation de l'appui, les patients, au stade modéré et avancé de la maladie, ont une incapacité à échelonner l'activité musculaire en réponse à la perturbation et un déficit d'habituation (Valkovic et al., 2006). Avec une plateforme mobile, les patients ont de plus grandes oscillations dans le sens antéropostérieur les yeux fermés avec une oscillation plus large au niveau de la tête (Chastan et al., 2008). Lors de l'équitest (test d'organisation sensorielle), les patients ont une dégradation de leur capacité posturale lorsqu'ils sont privés des afférences visuelles et somatosensorielles, pouvant être aggraver par le traitement dopaminergique (Bronte-Stewart et al., 2002; Nallegowda et al., 2004) avec une réduction de la limite de stabilité (Nallegowda et al., 2004). Lors du premier pas en réponse à une traction en arrière ou au basculement de la plateforme, il existe une augmentation de la variabilité de la réponse posturale (McVey et al., 2009) avec une altération des réflexes posturaux (Bloem, 1992a). Les patients ont une réduction de la flexion du tronc en avant (Visser et al., 2010). Les amplitudes des réflexes de moyenne latence sont augmentées lors du basculement de la plateforme de force dans le sens antéro-postérieur (Beckley et al., 1991; Bloem et al., 1996) et les réflexes de longue latence diminués (Bloem et al., 1996; Dietz et al., 1988). Ces réponses de moyenne et longue latence sont partiellement responsables de l'augmentation de l'oscillation du corps car le déplacement initial vers l'avant du CP déstabilisant est augmenté alors que le déplacement vers l'arrière du CP ultérieur est retardé.

Il apparaît ainsi que la combinaison de réponses déstabilisantes augmentées et de réponses compensatrices anormales contribuent à l'instabilité posturale dans la maladie de Parkinson, avec de plus un retard dans les latences des réflexes de posture chez les patients (Scholz et al., 1987). Avec le traitement antiparkinsonien, les amplitudes des réponses de moyenne latence sont réduites mais restent toutefois augmentées, en comparaison aux sujets sains, alors que les amplitudes des réponses de longue latence ne sont pas améliorées. La perte de dopamine en réduisant l'activité du cortex moteur primaire entraîne une facilitation augmentée et/ou une inhibition réduite des voies interneuronales spinales, favorisant les réflexes de moyenne latence (Bloem et al., 1992b).

Ainsi, les patients parkinsoniens sont capables de détecter et de répondre à un stimulus perturbateur mais présentent un défaut de sélection de la réponse posturale proximo-distale qui n'est pas adapté à la perturbation (trop petite ou trop grande) (Beckley et al., 1991). D'autre part, les stratégies posturales sont activées de façon simultanée, alors qu'elles sont séquentielles chez le sujet sain (Nashner and McCollum, 1985). Ceci entraîne une co-contraction et une raideur articulaire qui interfèrent avec les mouvements correctifs rapides nécessaires pour éviter une chute. Ainsi, chez ces patients, les stratégies posturales sont fixes et ne sont pas modulées au regard des demandes fonctionnelles (Horak and Nashner, 1986).

Lors de l'initiation de la marche, les ajustements posturaux anticipatoires (APA) sont ralentis, en particulier en condition auto-initiée (Burleigh-Jacobs et al., 1997). A un stade précoce, chez des patients non traités, le déplacement latéral du CP est diminué sans altération de la durée des APA (Mancini et al., 2009; Martin et al., 2002; Naugle et al., 2012; Rocchi et al., 2006). A un stade plus tardif, la durée des APA est augmentée (Rocchi et al., 2006; Rosin et al., 1997). L'anomalie ici semble être une sélection inappropriée et pauvre des réponses coordonnées nécessaires à l'initiation du pas. La longueur et la vitesse du pas sont diminuées chez les patients (Chastan et al., 2009b; Halliday et al., 1998; Rocchi et al., 2006) avec une amélioration par le traitement, l'indiçage visuel et auditif (Jiang and Norman 2006). Il existe aussi une dégradation du contrôle postural au cours de la marche (mesuré par la vitesse verticale du CG) avec un défaut de préparation posturale au poser du pied et du décollement du pied suivant (Chastan et al., 2009b). Avec le traitement dopaminergique, les patients parkinsoniens améliorent leur longueur de foulée et leur vitesse de marche restant toutefois réduites avec une variabilité augmentée, en particulier au stade avancé (Chastan et al., 2009b; Fernandez et al., 2013; Jiang and Norman, 2006; Rocchi et al. 2006; Roemmich et al., 2012; Rosin et al., 1997; Vaugoyeau et al., 2003). Les capacités posturales sont améliorés de façon variable, en lien avec la sévérité de l'instabilité posturale (Chastan et al., 2009b). Afin de contrecarrer le déficit du contrôle postural réflexe, les patients semblent utiliser en priorité les stratégies motrices conscientes.

D'autres facteurs contribuent au risque de chutes chez les patients parkinsoniens : 1) les traitements antiparkinsoniens, qui corrigent mal ces troubles de l'équilibre et peuvent entraîner des dyskinésies induisant des oscillations involontaires du corps, 2) le freezing de la marche et la festination 3) des facteurs généraux liés à l'âge tels que les maladies cardio-vasculaires, les troubles sensitifs des membres inférieurs, les traitements psychotropes…

II-B. Les troubles de la marche et de l'équilibre, une étroite relation avec les fonctions cognitives :

Depuis quelques années, la relation entre déficit locomoteur et déficit cognitif a été explorée. En effet, les patients parkinsoniens avec des troubles de la marche et de l'équilibre ont des déficits cognitifs plus sévères qui s'aggravent avec la sévérité de la maladie (Verbaan et al., 2007). Chez les patients avec freezing de la marche, le déclin cognitif global est plus prononcé (Kostić et al., 2012; Spildooren et al., 2010b; Vandenbossche et al., 2011; 2012; 2013; Vercruysse et al., 2012). Certaines études ne confirment pas ces données (Amboni et al., 2008; Naismith et al., 2010; Tessitore et al., 2012a) avec des patients ayant des sévérités de la maladie différentes ne permettant pas toujours de conclure sur la contribution de l'atteinte cognitive à l'apparition ou la sévérité du freezing de la marche (Giladi and Hausdorff, 2006). Le freezing de la marche a plus souvent lieu dans les espaces confinés, en particulier le passage d'une porte (Almeida and Lebold, 2010) suggèrant que la perception de l'espace pourrait contribuer au freezing de la marche en accord avec une réduction des capacités visuospatiales (Almeida and Lebold, 2010; Cohen et al., 2011a; Cowie et al., 2012; Nantel et al., 2012). D'autres déficits cognitifs ont été rapportés chez ces patients dans plusieurs domaines des fonctions exécutives (Amboni et al., 2008; Kostić et al., 2012; Naismith et al., 2010; Tessitore et al., 2012a; Vandenbossche et al., 2011; 2012). Une corrélation entre la rapidité de progression des troubles exécutifs et le freezing de la marche est retrouvée (Amboni et al., 2010). De façon plus spécifique, le freezing de la marche semble principalement lié à un défaut de flexibilité mentale, un déficit dans la résolution de conflit et dans l'automatisation d'une tâche (Naismith et al., 2010) suggèrant une incapacité à passer d'une demande attentionnelle à une autre (Shine et al., 2013b) avec un déséquilibre entre les processus automatiques versus volontaires, conduisant à une rupture dans le contrôle de la réponse motrice et cognitive (Vandenbossche et al. 2012; 2013).

La réalisation d'une double tâche chez les patients est aussi source de dégradation du pattern locomoteur avec une augmentation de la variabilité de la marche (Hausdorff et al., 2003b; Yogev et al., 2005), une réduction de la longueur de foulée et de la vitesse, un allongement de la durée de double appui (Mak, 2013; O'Shea et al., 2002; Yogev et al., 2005), une réduction de la cadence (O'Shea et al., 2002) et une aggravation de l'instabilité posturale (Lohnes and Earhart, 2011). Ainsi, la régulation de la variabilité de la marche, de la rythmicité et du maintien postural sont des processus automatiques, qui demandent de

l'attention chez les patients parkinsoniens et s'aggravent lorsque les patients sont en double tâche. Chez les patients parkinsoniens chuteurs, la vitesse, la variabilité et la coordination bilatérale de la marche sont particulièrement plus dégradées avec une atteinte plus importante des fonctions exécutives par rapport aux patients non chuteurs (Plotnik et al. 2011). Ainsi, lors d'une double tâche, l'attention divisée permet d'améliorer la longueur et la vitesse de marche en compensation de ce déficit (Fok et al., 2012).

II-C. La physiopathologie des troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson :

Chez les patients parkinsoniens, en lien avec l'organisation anatomo-fonctionnelle de la locomotion et de l'équilibre chez l'homme décrite précédemment, des lésions et/ou un dysfonctionnement ont été décrits à différents niveaux de ces circuits neuronaux. Au début de la maladie, les troubles de la marche et de l'équilibre sont améliorés par le traitement dopaminergique suggérant une implication préférentielle du dysfonctionnement des GB. Toutefois, une amélioration est le plus souvent incomplète et ces troubles deviennent dopa-résistants, suggérant l'existence d'autres lésions et/ou un dysfonctionnement dans la survenue de ces troubles.

II-C.1. Le Le cortex cérébral, les ganglions de la base et les réseaux cortico-sous-corticaux :

Des anomalies corticales structurelles et fonctionnelles ont été décrites chez les patients parkinsoniens souffrant de troubles de la marche, en particulier le freezing de la marche.

Une atrophie de la substance grise dans les régions frontales (gyrus frontal inférieur et précentral, cortex préfrontal dorsolatéral, pré-AMS), occipitales (cortex occipital, cunéus) et pariétales (cortex pariétal inférieur et cingulaire postérieur, précunéus, gyrus angulaire) a été rapportée chez les patients parkinsoniens ayant un freezing de la marche (Kostic et al., 2012 ; Herman et al., 2014 ; Rosenberg-Katz et al., 2013 ; Tessitore et al., 2012a). La sévérité du freezing de la marche est corrélée à la perte de substance grise des cortex frontal et pariétal.

En imagerie métabolique, il existe une réduction de l'activité cholinergique corticale et thalamique chez les patients ayant des chutes et un déficit cognitif (Bohnen et al., 2012). La présence de dépôts de β-amyloïdes dans le cortex cérébral est corrélée à la réduction de la vitesse de marche chez les patients (Bohnen et al., 2013; Bohnen et al., 2014). Lors de la

marche sur tapis roulant, il existe une sous-activation des régions frontales médianes et du précunéus avec une sur-activation des régions temporales et pré-frontales en lien avec la réduction des capacités locomotrices (Hanakawa et al., 1999b). Lorsque des stimuli visuels sont placés transversalement à la direction de la marche, le cortex prémoteur est activé suggérant un rôle visuomoteur dans le développement des troubles de la marche induit par des stimuli visuels (Hanakawa et al., 1999b). En imagerie fonctionnelle, lors de l'imagination de la marche, les patients souffrant de troubles de la marche activent moins l'AMS et le lobule pariétal supérieur (Crémers et al., 2012; Peterson et al., 2014; Snijders et al., 2011) en lien avec la vitesse de marche des patients (Peterson et al., 2014). Lors d'une tâche de marche en réalité virtuelle avec une charge cognitive élevée, les patients avec freezing de la marche présentent une réduction de l'activation de l'AMS et de l'insula antérieure. Lors des épisodes de freezing, les régions sensorimotrices, l'insula et le cortex préfrontal médian sont sous-activées, et les cortex pariétal postérieur et préfrontal dorsolatéral sont hyperactifs (Shine et al., 2013c). En éliminant l'activité liée à la charge cognitive, il apparaît que les épisodes de freezing sont associés à une réduction de l'activité du cortex pariétal postérieur (Shine et al., 2013a).

Des anomalies corticales et des GB induisent des modifications de la connectivité cortico-sous-corticale. Les patients avec troubles de la marche et de l'équilibre ont une connectivité plus importante entre la pré-AMS et le putamen correspondant à une co-activation entre les régions de la planification motrice corticale et sous-corticale (Rosenberg-Katz et al., 2013). Inversement, la connectivité structurale est réduite entre l'AMS et le NST correpondant à une perte des capacités à inhiber des programmes moteurs et à initier le mouvement (Fling et al., 2014). Une connectivité fonctionnelle réduite est retrouvée entre le gyrus occipito-temporal, et le gyrus angulaire et frontal moyen, corrélant avec la sévérité du freezing de la marche (Tessitore et al., 2012b). Lors d'une charge cognitive augmentée, il existe une augmentation de la communication entre le réseau cognitif droit et gauche (cortex pariétal postérieur, cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral) (Shine et al., 2013b). Une diminution de la connectivité entre le réseau du contrôle cognitif et celui des GB (noyaux caudés et cingulaire rostral) est retrouvée avant les épisodes de freezing alors qu'une connectivité est augmentée entre le réseau cognitif et le réseau attentionnel (insula antérieure, cingulaire dorsal) après les épisodes de freezing (Shine et al., 2013b). Il apparaît donc qu'il existe des anomalies structurelles, mais aussi fonctionnellesdes réseaux cortico-sous-corticaux

avec un défaut d'activation des aires prémotrices et pariétales et de la connectivité fonctionnelles entre le cortex et le NST.

Au niveau des GB, chez les patients avec un freezing de la marche, il existe une réduction de l'activation du noyau caudé, mesurée en TEP, lors de la marche et de la position debout (Bartels et al., 2006). En IRMf, lors d'une tâche de marche en réalité virtuelle, les patients avec freezing de la marche ont une réduction de l'activité du striatum ventral et du NST et de la connectivité du réseau des GB lorsque la tâche nécessite une demande cognitive importante (Shine et al., 2013c). Lorsque des épisodes de freezing de la marche surviennent, lors de cette même tâche, il existe une sous-activation du du GPi et du NST, mais aussi du striatum et du thalamus (Shine et al., 2013a). Il semble que, chez les patients avec freezing de la marche, le recrutement des ganglions de la base n'est pas correctement réalisé, en particulier lors d'une charge cognitive importante. Toutefois, ces données sont en contradiction avec l'hyperactivité des différentes structures des GB et de l'augmentation de la synchronisation neuronale au sein des circuits des GB retrouvées chez les patients parkinsoniens. En effet, les patients avec freezing de la marche présentent une puissance plus importante dans la bande de fréquence bêta haut (21-35 Hz) dans le NST, lors de la suppression du freezing de la marche et de la prise du traitement dopaminergique (Toledo et al., 2014).

II-C.2. Le tronc cérébral et le réseau cortico-sous-cortico-mésencéphalique :

Chez les patients présentant un freezing de la marche ou des chutes, une diminution de la substance grise de la RLM a été rapportée (Snijders et al., 2011). Ches les patients chuteurs, les études post-mortem rapportent une perte de neurones cholinergiques (Karachi et al., 2010). En IRMf, lors de l'imagination de la marche, une augmentation de l'activité de la RLM est rapportée en corrélation avec la sévérité du freezing de la marche (Snijders et al., 2011). D'autres auteurs décrivent toutefois une hypoactivité de cette structure chez des patients (Peterson et al., 2014). Lors d'une tâche de marche en réalité virtuelle, la RLM droite est hypoactive, lors des épisodes de freezing de la marche, en corrélation avec la sévérité du freezing de la marche (Shine et al., 2013c). La connectivité fonctionnelle du NPP avec les régions corticales préfrontales et frontales, le cervelet et le thalamus est réduite uniquement sur l'hémipshère droit (Fling et al., 2013). Lors d'enregistrement des LFP du NPP, sans traitement dopaminergique, un pic de puissance dans la bande alpha (7-12 Hz) est observé pendant la marche, situé dans la partie caudale du NPP, qui corrèle avec la vitesse relative de

marche chez les patients (Thevathasan et al., 2012b). Cette activité est atténuée pendant les épisodes de freezing de la marche. Lors d'une épreuve de marche sur place, une augmentation de la puissance dans la bande alpha est retrouvée avec une réduction de la puissance bêta et gamma chez des patients avec freezing de la marche (Fraix et al., 2013). L'analyse de la cohérence cortico-NPP par enregistrement en LFP retrouve une augmentation de celle-ci avec les régions frontales et centrales médianes dans les bandes de fréquence alpha et gamma lors d'une épreuve de marche sur place, chez les patients avec freezing de la marche (Fraix et al., 2013). La RLM, le NPP en particulier, est le lieu de modifications structurales avec une perte cholinergique, et fonctionnelle avec une altération du fonctionnement du circuit cortico-sous-cortico-mésencéphalique chez ces malades.

II-C.3. Les autres anomalies :

Peu d'anomalies dans d'autres régions cérébrales ont été décrites. Au sein du cervelet, des anomalies de l'activité avec une sous-activation des hémisphères cérébelleux et une sur-activation du vermis ont été rapportées dans quelques études (Hanakawa et al., 1999a; Peterson et al., 2014).

Programme de recherche 1. Implication du NST dans le processus de l'initiation de la marche chez des patients parkinsoniens : résultats préliminaires

Introduction, questions et objectifs de l'étude :

Comme nous l'avons évoqué précédemment le système des ganglions de la base sont impliqués dans les différentes étapes du mouvement comprenant l'intention d'agir, la préparation, la sélection, l'initiation et l'exécution du mouvement, conjointement aux ajustements posturaux anticipatoires (APA), ainsi que l'automatisation des comportements moteurs appris (Redgrave, 2010). Au sein du circuit des GB, le noyau sous-thalamique (NST) occupe une position particulière, recevant des afférences excitatrices corticales directes ainsi que des afférences inhibitrices provenant du globus pallidus externe (GPe) (Alexander, 1986; Nambu et al., 2000). Il aurait ainsi pour rôle de « freiner » des comportements moteurs (et non moteurs) non désirés (Frank, 2006). Dans la maladie de Parkinson, des modifications de l'activité du NST (hyperactivité, irrégularité, augmentation des phénomènes de synchronisation et des activités oscillatoires neuronales) en lien avec la dégénéréscence de la voie nigrostriée seraient à l'origine des symptômes moteurs des patients (Bergman et al., 1994; Brown et al., 2001; Hutchison et al., 1998). Toutefois, alors que le tremblement, la rigidité et l'akinésie segmentaires sont améliorés de façon spectaculaire, les signes touchant l'axe du corps le sont moins. Ces signes dits « axiaux » comprennent les troubles de la marche, avec en particulier le freezing de la marche, l'instabilité posturale et la dysarthrie (Welter et al., 2002). Une aggravation des troubles de la marche et de l'instabilité posturale a même été rapportée après l'intervention (Ferraye et al., 2008; Moreau et al., 2008b; Schrader et al., 2011; Tommasi et al., 2007).

Il apparaît ainsi que le NST pourrait être impliqué de façon différentielle dans les différentes étapes du mouvement impliquant l'axe du corps (marche et équilibre) en comparaison à ceux impliquant la périphérie du corps (membre supérieur). L'objectif de ce programme est d'étudier le rôle du NST au cours des différentes étapes de l'initiation du mouvement avec pour modèle, l'initiation de la marche chez les patients parkinsoniens et de tenter de corréler les dysfonctionnements de l'activité du NST au cours de l'initiation de la

marche aux symptômes des patients, avec une attention particulière pour la marche et l'équilibre.

Méthodes

1) **Les patients :**

Dix patients avec une maladie de Parkinson idiopathique (6 hommes et 4 femmes, âge moyen 61 ± 6.1 ans) candidats à une stimulation bilatérale du NST ont été inclus dans cette étude. Ces patients avaient une excellente réactivité à la lévodopa (amélioration du score moteur de l'UPDRS = 70 % ± 15) et souffraient de complications motrices sous forme de fluctuations de l'état moteur ou de dyskinésies induites par le traitement dopaminergique, malgré un traitement médical optimal (UPDRS IV = 7.1 ± 3.5). Ils n'avaient pas de troubles cognitifs (Mattis Dementia Rating Scale = 137 ± 7) ou psychiatriques. L'IRM cérébrale était considérée comme normale.

Cette étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique local (Promotion Inserm RBM C11-040) et tous les patients ont accepté volontairement de participer à l'étude et ont signé un formulaire d'information et de consentement.

2) **L'intervention chirurgicale :**

Avant la chirurgie, le NST a été repéré à l'aide d'une IRM cérébrale réalisée en condition stéréotaxique (repérage dans les trois plans de l'espace). Durant l'intervention, le repérage anatomique a été complété par un repérage électrophysiologique par l'étude de l'activité neuronale locale et un repérage fonctionnel par l'étude des effets de la stimulation chez les patients éveillés.

Les électrodes définitives étaient ensuite mises en place (Medtronic, modèle 33-89). Ces électrodes comprennent 4 contacts cylindriques en platinium-iridium de 1.27 mm de diamètre, 1.5 mm de longueur, chacun séparés de 0.5 mm et numérotés de 0 à 3 (0 étant le contact le plus ventral et 3 le plus dorsal). Une extension provisoire (Medtronic, modèle 3505) a été connectée sur chacune des électrodes implantées afin d'enregistrer les champs de potentiels locaux.

A la fin de l'intervention, une tomodensitométrie (TDM) cérébrale en 3D a été réalisée afin de localiser précisément la position des électrodes de stimulation à l'aide d'un atlas numérisé en 3D des GB (Bardinet et al. 2009; Welter et al., 2014).

3) Les enregistrements en champs de potentiels locaux :

Les champs de potentiels locaux (CPL ou local field potentials-LFP) ont été enregistrés quatre jours après l'implantation des électrodes à l'aide d'un système d'acquisition Porti 22 (TMSi) en connectant les extensions provisoires. Les champs de potentiel locaux ont été obtenus en mesurant la différence de potentiel entre deux contacts (enregistrements bipolaires : 0-1, 1-2, 2-3). Trois traces par côté étaient ainsi enregistrées, soit six par patient. Une électrode de surface (Ambu, modèle 700 10-K/C) était placée sur l'épaule du patient servant d'électrode de « terre ». La fréquence d'échantillonnage était de 512 Hz et les signaux ont été amplifiés puis filtrés au travers d'un filtre passe-bande de 1 Hz à 200 Hz (filtre de Butterworth d'ordre 4, aller et retour). Un filtre Notch à 50 Hz a également été appliqué afin de supprimer le bruit lié à la ligne de base électrique.

Les signaux ont ensuite été représentés sous forme de spectres de fréquence et de cartes temps-fréquence. Les spectres de fréquence au repos ont été obtenus pour chaque sujet comme la puissance spectrale de la transformée de Fourier du signal enregistré sur les sujets au repos. Ces puissances ont été normalisées pour chaque sujet et chaque condition (sans/avec traitement) en divisant la puissance pour chaque fréquence par la puissance moyenne mesurée sur la bande [0 ; 100 Hz]. Les spectres normalisés ont ensuite été moyennés pour l'ensemble des sujets afin d'obtenir un spectre représentatif pour chaque condition.

De la même manière, les puissances spectrales obtenues au cours de la marche ont été calculées lors des essais pour différentes périodes de l'essai : 1) une « baseline » qui a lieu dans les 2 secondes avant le signal sonore (Go), 2) la période entre le signal sonore de début de tâche et le premier évènement biomécanique (Go – t0) et 3) la période entre le premier évènement biomécanique et le poser du pied (t0 – FC). La normalisation a été effectuée par rapport à la moyenne de puissance spectrale au cours de la baseline. La moyenne de la puissance spectrale normalisée de l'ensemble des sujets a ensuite été calculée.

Des analyses temps-fréquence ont également été menées pour chaque essai. Pour chaque pas de fréquence de 0.5 Hz, la puissance spectrale dans une fenêtre de temps de 500 ms autour de l'instant considéré (ou trois cycles pour les plus basses fréquences) a été

calculée en utilisant la toolbox open-source Field-Trip sous Matlab 2011 (The MathWorks). Les cartes temps-fréquence ont été obtenues en menant ces analyses après avoir aligné l'ensemble des essais considérés sur un même évènement, ici le premier évènement biomécanique, t0. Une normalisation a ensuite été effectuée : la puissance spectrale en décibels à un temps t et une fréquence f est exprimée par $P(t,f) = 10 \times \log_{10}(\frac{P(t,f)}{\overline{P_{BL}(f)}})$ où $\overline{P_{BL}(f)}$ est la moyenne pour l'ensemble des essais de la puissance spectrale sur la période de baseline [-750 ; 0 ms] avant le signal sonore. La soustraction des cartes entre les différentes conditions considérées (par exemple OFF et ON) a permis de les comparer.

4) L'initiation de la marche :

L'initiation de la marche a été étudiée à l'aide d'une plateforme de force (AMTI). Chaque patient a effectué une tâche d'initiation de la marche qui consiste à se tenir debout, pieds nus, sur la plateforme de force puis à marcher dès la survenue d'un signal sonore (Go). La plateforme de force permet de mesurer les forces de réaction du sol et les moments dans les 3 directions de l'espace (x : médio-latéral ; y : antéro-postérieur ; z : vertical) grâce auxquels on obtient les déplacements antéro-postérieur et médio-latéral du centre de pression des pieds (CP) ainsi que la vitesse verticale du centre de gravité (CG, Figure 1).

Au cours des APA, période comprise entre le premier évènement biomécanique (t0) et le décollement du pied (foot-off : FO), les déplacements médio-latéral (APAx) et antéro-postérieur (APAy) du CP étaient mesurés, ainsi que la durée de cette phase (tAPA). Lors de l'exécution du pas, période comprise entre FO et le poser du pied (foot-contact : FC), plusieurs paramètres ont été mesurés : 1) la longueur du pas (L) qui correspond au déplacement antéro-postérieur du CP entre sa position initiale (t0) et sa position au moment du lever du pied (FO) ; 2) la vitesse d'exécution du premier pas (V = L/(tFC-tFO)). La vitesse verticale du CG était aussi analysée par intégration de l'accélération du CG. Au cours de la phase pendulaire, la vitesse verticale du CG décrit une courbe en V avec une chute du CG (vitesse négative V1) qui tend à être freiner avant le poser du pied (V2). La différence entre V1 et V2 représentant la capacité du sujet à freiner cette chute (reflet du contrôle postural) (Chastan et al., 2009b).

L'initiation du pas a été examinée avant l'intervention chirurgicale puis quatre jours après, au cours des enregistrements des champs de potentiels locaux du NST. Quatre

conditions de traitement/marche ont été examinées : sans médicament depuis au moins 12h (OFF), après la prise d'une dose supramaximale de lévodopa (ON), en marche spontanée (SP) et en marche rapide en demandant au sujet d'accélérer sa marche en allongeant le pas (RA). Pour chaque condition de marche, 15 à 30 essais ont été réalisés.

5) L'évaluation clinique :

Les troubles de la marche et de l'équilibre ont été évalués pour tous les patients par un entretien et un examen clinique en utilisant l'Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III) et la Rating Scale for Gait Evaluation (RSGE), avec une attention particulière pour les épisodes de freezing et les chutes (respectivement les items 13 et 14 de l'UPDRS). Les fonctions cognitives ont aussi été examinées à l'aide du Mini Mental Status (MMS), la Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) et des scores frontal et d'apathie (Welter et al., 2014).

6) L'analyse statistique :

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les paramètres biomécaniques de l'initiation du pas entre les conditions de marche spontanée et de marche rapide, pour la condition sans traitement puis avec traitement, et entre les conditions de traitement pour la marche spontanée puis la marche rapide. Le seuil de significativité était fixé à $P < 0.05$.

Résultats

1) Caractéristiques démographiques et cliniques des patients parkinsoniens :

Les données démographiques et cliniques des 10 patients inclus sont reportées dans le Tableau 1. Sans traitement dopaminergique (OFF), tous les patients présentaient des troubles de la marche et de l'équilibre avec un freezing de la marche chez 5 patients sur 10. Avec le traitement dopaminergique (ON), il existait une réduction significative de 80% des signes moteurs axiaux. Toutefois, un patient (S03) présentait un freezing de la marche résiduel.

2) Paramètres biomécaniques de l'intiation de la marche :

Les résultats obtenus pour les différents paramètres de l'initiation du pas sont reportés dans le Tableau 2. Aucune donnée biomécanique n'a pu être obtenue pour le patient S03 en

raison d'un freezing de la marche trop important au moment de la tâche. Après la prise du traitement dopaminergique (ON) en comparaison à la condition sans traitement (OFF), il existait une augmentation significative de la longueur du pas (+ 48%) et de la vitesse d'exécution du pas (+ 25%) en marche spontanée. La prise du traitement antiparkinsonien n'entraînait pas de modification significative des ajustements posturaux anticipatoires (APAx, APAy, tAPA), de la chute du CG (V1) et de sa réduction avant le poser du pied (V2), quelle que soit la condition de marche (spontanée et rapide).

En condition de marche rapide, en comparaison à la condition de marche spontanée, la longueur et la vitesse du pas augmentaient de façon significative dans les deux conditions de traitement (OFF et ON). En l'absence de traitement (OFF), il existait aussi une augmentation significative des APA (x et y) avec une réduction de leur durée (tAPA).

3) Localisation des électrodes :

Pour l'hémisphère gauche, 20/40 contacts étaient localisés dans le NST et 20 contacts étaient localisés en dehors du NST (Tableau 3). Pour l'hémisphère droit, 21/40 contacts étaient localisés dans le NST et 19 étaient en dehors (Tableau 3).

4) Activité neuronale du NST au cours de l'initiation de la marche :

L'enregistrement des champs de potentiels locaux au cours de l'initiation de la marche a été réalisé chez tous les patients inclus. Toutefois, 2 patients (S01 et S05) ne pouvaient pas marcher seuls sans traitement antiparkinsonien (OFF) et ont été enregistrés uniquement avec traitement (ON) et l'analyse des champs de potentiels locaux n'a pu être réalisée chez 3 patients en raison de problèmes techniques (OFF ou ON pour les sujets S03-09 et ON pour le sujet S10). Finalement, l'analyse des champs de potentiels locaux lors de l'initiation du pas a pu être obtenu pour 6 patients sans traitement (OFF, S02-04-06-07-10-11) et pour 7 patients avec traitement dopaminergique (ON, S01-02-04-05-06-07-11).

a) Activité du NST au repos :

Les enregistrements en champs de potentiels locaux ont été effectués pendant que le sujet était debout statique, au repos. Le spectre de fréquence obtenu pour l'ensemble des patients et des contacts est représenté dans la Figure 2.

En l'absence de traitement (OFF), il existe un pic de puissance dans la bande de fréquence thêta (2 Hz), un pic dans la bande de fréquence alpha (entre 6 et 10 Hz) et un pic dans la bande de fréquence bêta (qui s'étend entre 11 et 26 Hz).

Après la prise du traitement (ON), la puissance du signal dans la bande de fréquence thêta augmente avec à l'inverse une réduction de la puissance dans la bande de fréquence bêta, sans modification significative de la puissance du signal dans la bande de fréquence alpha. De façon individuelle, 5 patients sur 6 présentaient un pic dans la bande de fréquence bêta en l'absence de traitement dopaminergique (OFF) avec une réduction significative après la prise du traitement (ON) pour 3 d'entre eux.

b) Activité du NST au cours de l'initiation du pas :

* Les spectres de puissance :

Les spectres de fréquence obtenus pendant l'initiation de la marche (période entre le signal sonore-Go et le poser du pied-FC) sont présentés dans la Figure 3. Au cours de l'initiation du pas (Go-FC1), en comparaison au repos (debout statique), il existe une augmentation de l'activité dans la bande de fréquence thêta quelle que soit la condition de traitement (OFF et ON). En l'absence de traitement antiparkinsonien (OFF), lors de l'initiation de la marche, il existe aussi une réduction de l'amplitude des pics dans la bande de fréquence bêta bas (11-15 Hz) et beta haut (23-30 Hz). Il existe aussi une augmentation de la puissance dans la bande de fréquence intermédiaire (16-21 Hz) qui survient entre t0 et le poser du pied (FC1) mais n'est pas observée au moment de la préparation des ajustements posturaux (Go-t0). Après la prise du traitement antiparkinsonien (ON), il existe une augmentation de l'activité dans la bande de fréquence alpha et une diminution de l'activité dans la bande de fréquence bêta (22-26 Hz).

* Les cartes temps-fréquence :

L'analyse en temps-fréquence a été réalisée en utilisant comme marqueur (« trigger ») temporel de début de l'analyse le temps t0 correspondant au premier évènement biomécanique considéré comme le début des ajustements posturaux anticipatoires.

Effets du traitement antiparkinsonien : OFF versus ON

En l'absence de traitement dopaminergique, lors de l'initiation de la marche il existe une synchronisation dans les bandes de fréquence thêta-alpha qui débute au moment du signal sonore (Go) et se poursuit pendant toute la durée de l'initiation de la marche avec une synchronisation maximale au moment du poser du pied (FC), ainsi que dans les fréquences 17-24 Hz qui débute environ 300 ms avant le t0 et devient maximale à partir de t0 (Figure 4). Il existe aussi une désynchronisation dans les 2 bandes de fréquence bêta bas (12-16 Hz) et haut (24-30 Hz) qui débute environ 300 ms avant le t0 et devient maximale au moment du t0.

Après la prise du traitement dopaminergique (ON), on observe une disparition de la synchronisation et de la désynchronisation dans la bande de fréquence bêta bas. Il existe aussi une augmentation de l'activité dans les plus hautes fréquences gamma (40-60 Hz) en particulier au moment du t0 (Figure 4).

Effets de la condition de marche : Rapide versus Spontanée

Lors de la condition de marche rapide, en comparaison à la condition de marche spontanée, il existe une augmentation de la synchronisation dans les basses fréquences débutant au Go mais plus importante au t0 quelle que soit la condition de traitement (Figure 5). En l'absence de traitement antiparkinsonien, il existe aussi une augmentation de la synchronisation bêta qui débute au Go et devient maximale au t0 (Figure 5). Avec le traitement dopaminergique (ON), il existe une augmentation de la synchronisation dans la bande de fréquence gamma débutant au t0 lorsque le sujet marche plus rapidement en comparaison à la condition de marche spontanée (Figure 5).

Influence du pied de départ

Tous les patients enregistrés étaient droitiers. En l'absence de traitement antiparkinsonien (OFF), les sujets ont commencé à marcher du pied droit pour 109/239 essais et du pied gauche pour 130/239 essais. Après la prise du traitement (ON), les sujets ont commencé à marcher du pied droit pour 106/217 essais et du pied gauche pour 111/217 essais.

En l'absence de traitement antiparkinsonien, le phénomène de synchronisation au niveau des contacts gauches est plus important dans les bandes de fréquence alpha et bêta

lorsque les patients partent du pied droit que du pied gauche. Au niveau des contacts droits, le phénomène de désynchronisation dans la bande de fréquence bêta est moins important lorsque les patients partent du pied droit que du pied gauche. Après la prise du traitement, l'activité au niveau des contacts gauches dans les basses fréquences est plus importante lorsque les patients partent du pied gauche que du pied droit (Figure 6).

	S01	S02	S03	S04	S05	S06	S07	S09	S10	S11	Moyenne (SD)
Démographie											
Âge	71	64	59	57	66	66	57	60	57	50	60.7 (6.1)
Âge de début	58	54	44	48	54	54	48	49	49	40	49.8 (5.3)
Durée d'évolution	12	10	14	10	12	13	10	11	8	10	11.0 (1.8)
UPDRS III											
ON	39	49.5	53	27	40	53	58	54	32	37	44.3 (10.6)
OFF	14.5	15	28	4	9	16	17	29	2	10	14.4 (8.8)
% d'amélioration	63	70	51	85	78	40	71	46	94	73	69.8 (14.6)
Score axial											
OFF	4.5	2	11	3	6	15	11	3	4	5	6.5 (4.3)
ON	1	1	5	0	1	4	3	1	0	0	1.6 (1.8)
Freezing de la marche											
OFF	2	2	4	3	-	3	4	0	0	4	2.4 (1.6)
ON	2	0	2	0	-	0	1	0	0	0	0.6 (0.9)
Chutes											
OFF	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0 (0)
ON	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0 (0)
Freezing of Gait Questionnaire											
	7	7	36	14	0	26	20	15	3	33	16.1 (12.5)
Gait and Balance Scale											
GABSA	3	3	11	6	1	16	9	16	5	13	8.3 (5.5)
GABSB OFF	-	7	-	8	14	63	46	15	8	26	23.4 (20.7)
GABSB ON	-	-	-	0	6	24	9	5	1	3	6.9 (8.2)
Bilan neuropsychologique											
MMS	27	26	29	29	28	28	27	29	30	30	28.3 (1.3)
Mattis	131	140	143	143	129	126	141	135	141	143	137.2 (6.4)
Score frontal	55	55	58	54	44	60	57	45	58.5	60	54.7 (5.7)
Apathie	9	2	6	3	9	9	8	11	10	5	7.2 (3)

Tableau 1 : Données cliniques des patients parkinsoniens

			S01	S02	S04	S05	S06	S07	S09	S10	S11	Moyenne (écart-type)
Sans traitement	Marche spontanée	APAx (cm)	-	2.5	1.9	-	3.1	1.1	3.2	1.8	2.5	2.3 (0.7)
		APAy (cm)	-	1.8	4.7	-	1.5	2	1.3	1.6	1.5	2 (1.2)
		t_APA (ms)	-	654	630	-	766	900	561	1044	647	743 (173)
		L (cm)	-	24	41	-	21	36	47	33	26	26.5 (11.8)
		V (m/s)	-	0.7	1.2	-	0.6	0.9	0.3	0.8	1.0	0.8 (0.3)
		Freinage (%)	-	28	74.5	-	24	34.5	0	0	32	27.6 (37)
	Marche rapide	APAx (cm)	-	2.6	2.3	-	3.2	2.7	4.1	2.3	2.6	2.8 (0.6) *
		APAy (cm)	-	3.4	5.3	-	2.4	2.3	1.6	2.1	2.4	2.8 (1.3) *
		t_APA (ms)	-	561	590	-	634	783	536	895	614	660 (131) *
		L (cm)	-	41.5	51	-	27	48	8	48.5	40	37.8 (15.4) *
		V (m/s)	-	1.2	1.4	-	0.6	1.1	0.5	1.1	1.1	1 (0.3) *
		Freinage (%)	-	15.3	61.7	-	-	27.8	0	10.7	3.7	19.9 (22.7)
Avec traitement	Marche spontanée	APAx (cm)	5.7	5	4.5	5.2	2.4	1.4	2.7	1.7	4.6	3.7 (1.6)
		APAy (cm)	3.9	3.4	5.3	2.4	2.7	0.8	2.7	1.5	2.6	2.8 (1.3)
		t_APA (ms)	519	557	569	655	770	954	541	910	834	701 (169)
		L (cm)	52	39	45	26	38.5	41	26	38	47.5	39 (8.7) #
		V (m/s)	1.2	1.1	1.2	0.9	1	0.9	0.7	0.9	1.3	1 (0.2) #
		Freinage (%)	63	26	73	-	60	18	-	7	29	39 (25.5)
	Marche rapide	APAx (cm)	5.2	4.6	3.6	4.2	3.2	2.3	3.5	2.4	5.4	3.8 (1.1)
		APAy (cm)	5.3	5.1	4.7	2.2	2.4	3.4	3.7	2	3.8	3.6 (1.2)
		t_APA (ms)	468	571	632	585	824	960	422	776	704	660 (173)
		L (cm)	63	47.5	49.5	36.5	35	47	35	41	56	45.6 (9.8) *
		V (m/s)	1.2	1.4	1.4	1	1.1	1	0.8	0.9	1.6	1.1 (0.3) *
		Freinage (%)	57	26	31	3	25	47	0	3.5	31.5	24.9 (19.8)

Tableau 2 : Paramètres biomécaniques de l'initiation du pas chez 10 patients parkinsoniens sans et avec traitement dopaminergique

* $P < 0.05$ comparaison entre marche spontanée et rapide. # $P < 0.05$ comparaison entre sans (OFF) et avec (ON) traitement antiparkinsonien.

	Contacts gauches				Contacts droits			
	0	1	2	3	0	1	2	3
S01	MRF	ZI	ZI	ZI/THAL	MRF/RU	ZI/MRF	ZI	ZI
S02	MRF	STN_AS	STN_AS	H2/STN_AS	SN	STN_AS/SM	STN_SM	STN_SM
S03	RU	RU	MRF	ZI	SN/STN_AS	STN_AS	STN_SM	H2
S04	ZI/STN_AS	STN_SM	STN_SM	ZI	ZI	ZI/MRF	ZI	ZI
S05	ZI	STN_SM/ZI	STN_SM	STN_SM	RU	RU	ZI	ZI
S06	STN_AS	STN_SM/AS	STN_SM	ZI/H2	STN_AS	STN_AS	STN_SM/AS	H2
S07	STN_AS	H2/STN_AS	ZI	ZI	STN_AS	STN_SM/AS	STN_SM	ZI/H2
S09	ZI	STN_SM	STN_SM	ZI/H2/STN_SM	SN/STN_AS	STN_AS	STN_AS	IC
S10	STN_SM	STN_SM	ZI/STN_SM	ZI	SN	STN_AS	STN_SM	STN_SM
S11	MRF	MRF	ZI	ZI	STN_AS	STN_AS	STN_AS/SM	IC

Tableau 3 : Localisation des contacts des électrodes de stimulation chez les 10 patients parkinsoniens

H2 : Champ H2 de Forel ; IC : Colliculus inférieur ; MRF : Formation réticulée mésencéphalique ; RU : Noyau rouge ; STN_AS : Région associative du noyau sous-thalamique ; STN_SM : Région sensori-motrice du noyau sous-thalamique ; THAL : Thalamus ; ZI : Zona incerta. Patients en italique (S01-03-05-09) : absence d'enregistrement en champs de potentiels locaux dans une ou les 2 conditions de traitement.

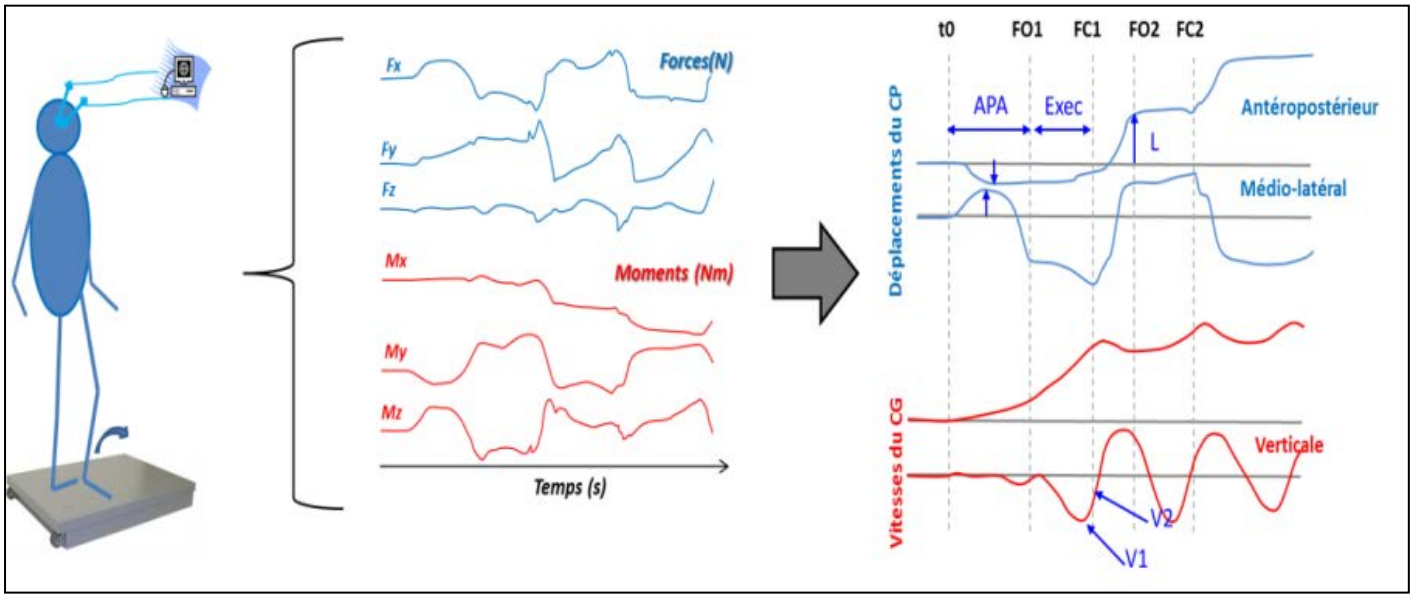


Figure 1 : Paramètres biomécaniques de l'initiation du pas chez un sujet

t0 : premier évènement biomécanique ; FO1 : premier lever du pied ; FC : premier poser du pied ; FO2 : deuxième lever du pied ; FC2 : deuxième poser du pied ; APA : phase des ajustements posturaux anticipatoires ; Exec : phase d'exécution du pas ; L : Longueur du pas

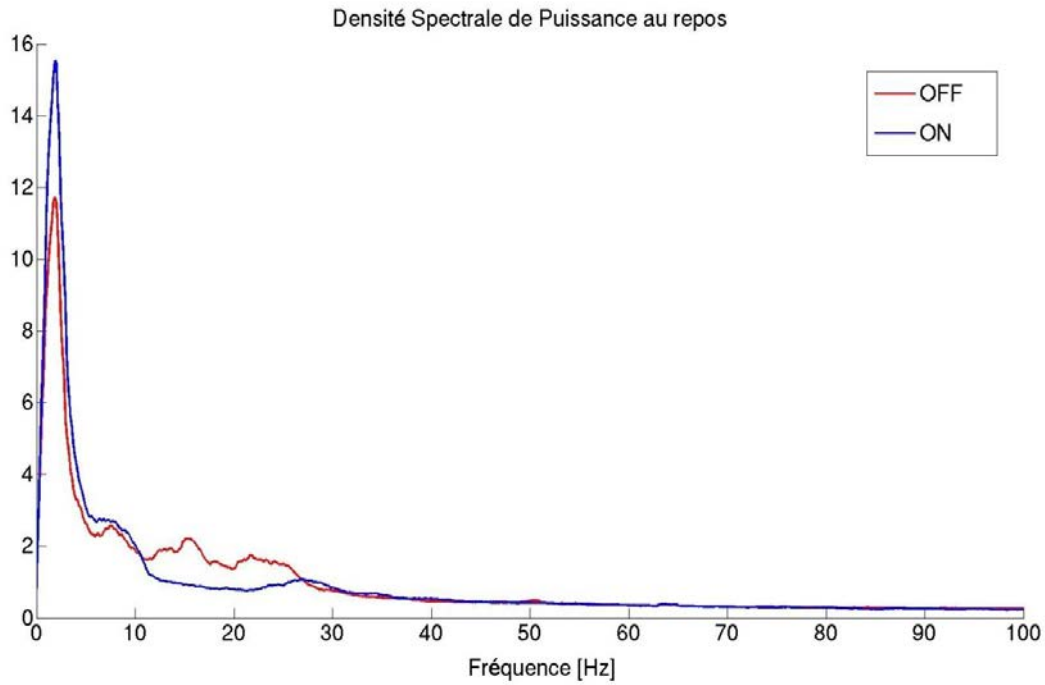
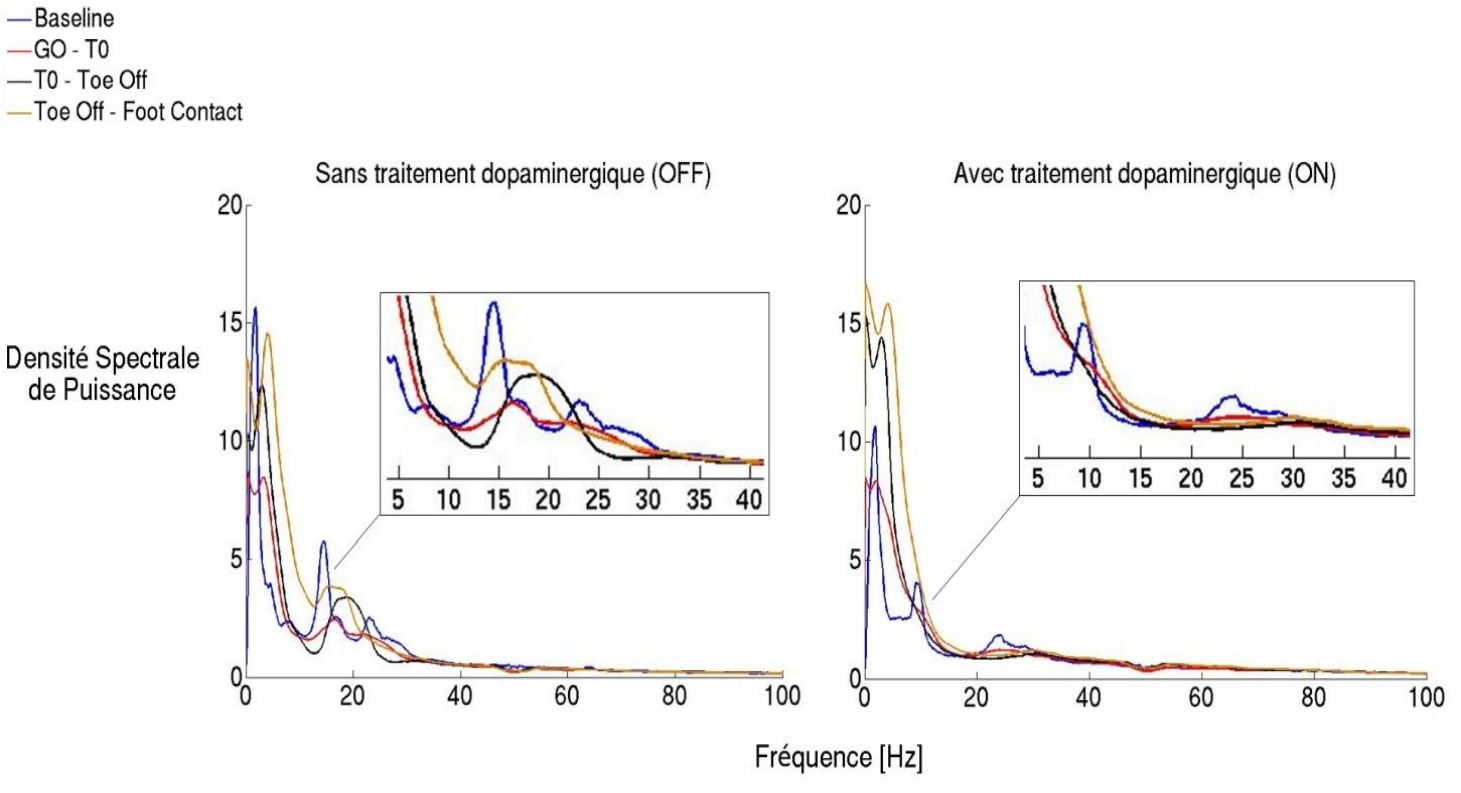


Figure 2 : Analyse spectrale au repos dans les conditions sans (OFF) et avec traitement (ON) dopaminergique.



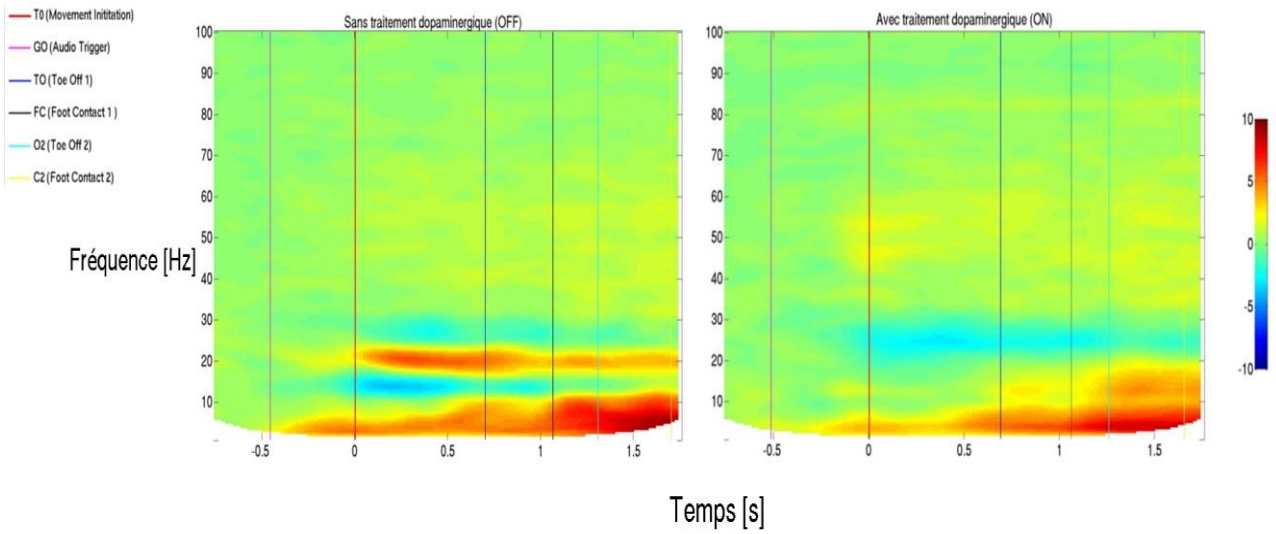


Figure 3 : Analyse spectrale lors de l'initiation de la marche sans (OFF) et avec traitement (ON) dopaminergique.

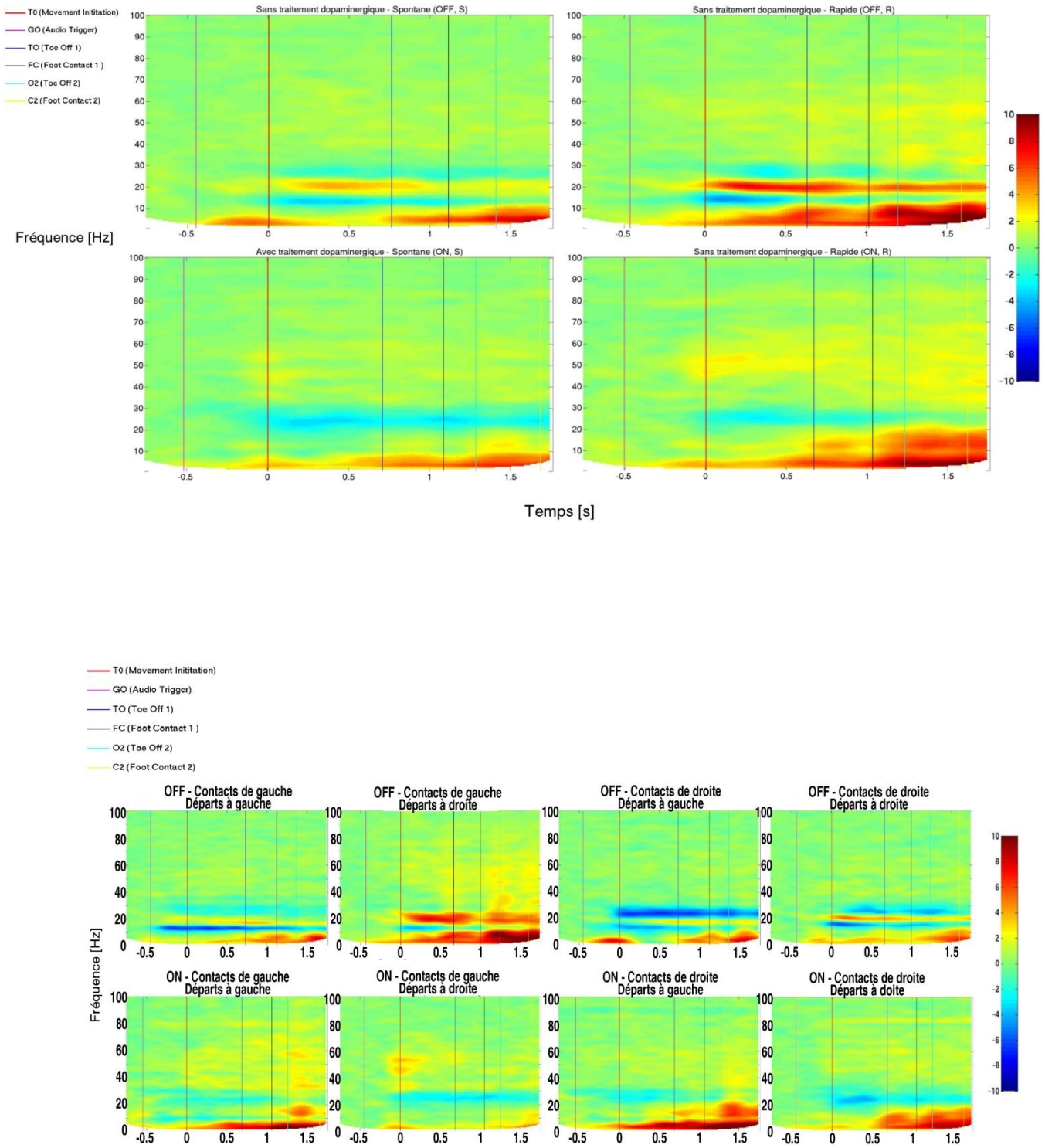


Figure 5 : Comparaison de l'activité du NST (cartes temps-fréquence) lors de l'initiation du pas en condion de marche spontanée et rapide, sans (OFF) et avec (ON) traitement dopaminergique.

Discussion-Conclusion

Dans cette étude, nous rapportons pour la première fois les modifications de l'activité du NST au cours de l'initiation de la marche chez l'homme. Chez nos patients parkinsoniens, il existe une modulation de l'activité du NST lors de la phase de préparation au décollement du pied avec une augmentation de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence alpha qui précède le décollement du pied et devient maximale au moment du poser du pied. En l'absence de traitement dopaminergique, il existe aussi une désynchronisation dans la bande de fréquence bêta qui débute environ 200 ms avant la mise en jeu des ajustements posturaux anticipatoires. Après la prise du traitement antiparkinsonien, il existe une réduction des oscillations dans la bande de fréquence bêta avec la persistance d'une hypersynchronisation dans les basses fréquences au cours de l'initiation de la marche.

Ces données ont été obtenues chez 10 patients opérés d'une stimulation du NST dans le cadre de leur soin courant et inclus dans ce programme de recherche. Malheureusement, pour des raisons cliniques ou techniques, les données obtenues chez seulement 7 patients ont pu être analysées. Il s'agit ici de données préliminaires dans un programme de recherche en cours ayant pour but d'inclure 30 patients en totalité. Il faut toutefois noter que ces patients étaient particulièrement sélectionnés avec de ce fait une forme relativement homogène de maladie de Parkinson avec une excellente dopasensibilité (> 50%), peu ou pas de signes axiaux non améliorés par le traitement antiparkinsonien et une absence d'atteinte cognitive. Malgré ce faible nombre de sujets, il faut aussi noter que 29/36 (81%) des dipôles enregistrés chez ces patients sont localisés dans le NST. L'ensemble de ces éléments confortent la validité de ces données préliminaires.

L'initiation de la marche provoque des modifications de l'activité neuronale du NST avec principalement une hypersynchronisation dans les basses fréquences (bande alpha) qui débute avant les ajustements posturaux anticipatoires (APA) et est maximale au poser du pied, et ce, indépe les basses fréquences ont es activités ont été reliées à des processus cognitifs (prise de décision) (Marceglia S, Fumagalli M 2011) mais aussi émotionnels (valence d'un stimulus) (Kühn et al., 2005). Chez nos patients, le fait que cette hypersynchronisation débute avant le début du mouvement et augmente avec la difficulté de la tâche (marche rapide versus spontanée) suggère que cette activité oscillatoire de basse fréquence pourrait en effet refléter des processus de préparation motrice et de

Figure 6 : Modifications de l'activité des NST gauche et droit (cartes temps-fréquence) en fonction du pied de départ (gauche ou droit), sans (OFF-6 cartes du haut) et avec (ON-6 cartes du bas).

sélection de l'action. Cette hypersynchronisation alpha augmente en intensité au cours de l'initiation de la marche et est maximale après le décollement du pied (FO), juste avant le poser du pied. Ceci suggère qu'elle est aussi modulée, pour part, par des processus moteurs. Deux éléments sont en accord avec cette hypothèse : 1) une modulation de l'activité de basse fréquence dans le NST a été rapportée lors d'un mouvement balistique du membre supérieur, en comparaison à un mouvement distal (Singh et al., 2011) et 2) l'initiation de la marche est un mouvement pendulaire et balistique du membre inférieur qui met en jeu la partie proximale du membre inférieur (Halliday et al., 1998). Enfin, cette activité de basse fréquence est aussi présente, dans une moindre mesure, lorsque le patient est au repos, en particulier en l'absence de traitement dopaminergique (OFF), et pourrait donc aussi résulter de la présence d'un tremblement de repos comme cela a été précédemment rapporté (Contarino et al., 2012). Toutefois, le fait que cette activité de basse fréquence soit présente chez des patients ne présentant pas de tremblement de repos (S04-06-10-11) n'est pas en faveur de cette hypothèse.

L'origine de cette activité de basse fréquence du NST au cours de la marche n'est pas connue. De façon intéressante, une modulation des activités oscillatoires de basse fréquence a aussi été retrouvée chez les patients parkinsoniens au cours de la marche dans le noyau pedonculopontin (NPP) (Thevathasan et al., 2012b). Chez le singe, il a été démontré que le NPP et le NST étaient deux structures interconnectées (Nandi et al., 2002). Une des possibilités serait que cette activité de basse fréquence présente au cours de la marche dans le NST chez nos patients soit le reflet de l'existence de phénomènes de cohérence au sein des ganglions de la base avec un couplage pédonculo-subthalamique dans les basses fréquences au cours de la marche. De façon intéressante, le fait que les projections provenant du NPP vers le NST soient bilatérales (ipsi et controlatérales) pourraient expliquer l'activation bilatérale du NST au cours de l'initiation du pas quel que soit le côté de départ chez nos patients (Edley and Graybiel, 1983; Lavoie and Parent, 1994; Woolf and Butcher, 1986). A l'inverse, une réduction de la cohérence cortico-subthalamique au sein du NST a été décrite chez les patients parkinsoniens lors d'un mouvement de la main (Oswal et al., 2013). Finalement, tout se passe comme si l'initiation de la marche était sous le contrôle préférentiel du réseau subthalamo-pédonculopontin alors que le mouvement du membre supérieur dépendrait principalement du réseau cortico-subthalamique.

Une désynchronisation des activités oscillatoires dans les bandes de fréquence bêta était présente chez nos patients au cours de la préparation des ajustements posturaux. Une

désynchronisation bêta a été largement décrite précédant le mouvement dans le NST chez les patients parkinsoniens avec à l'inverse une hypersynchronisation des activités de haute fréquence (Brown et al., 2001; Cassidy et al., 2002; Kühn et al., 2004; Levy et al., 2002a). Ces modulations de l'activité oscillatoire ont été décrites comme pro-kinétiques et corrélées à la sévérité des symptômes parkinsoniens et leur réponse au traitement dopaminergique ou à la stimulation cérébrale profonde. Dans notre étude, en l'état actuel, le faible nombre de patients étudiés dans les 2 conditions de traitement (n=6) ne permet pas de faire cette analyse. Toutefois, la présence de cette activité bêta en l'absence de traitement, diminuant de façon significative après la prise du traitement et au moment de la préparation motrice sont en accord avec ces données. De plus, la présence de cette modulation démontre la bonne localisation des activités enregistrées au sein du NST (Zaidel et al., 2010).

En conclusion, ces données suggèrent que le NST est impliqué dans l'initiation de la marche avec une synchronisation préférentielle pour les activités oscillatoires dans les basses fréquences, possiblement en cohérence avec le NPP.

III. Le traitement des troubles de la marche et de l'équilibre :

III-A. La physiothérapie et les activités physiques :

La physiothérapie vise à donner des stratégies compensatrices, principalement par des signaux sensoriels pour améliorer l'hypokinésie de la marche et le freezing de la marche (Morris et al., 1996; Nieuwboer et al., 2007). D'autres traitements semblent améliorer le comportement moteur déficient, comprenant l'initiation et l'amplitude des pas (Ebersbach et al., 2010; Jöbges et al., 2004). La recalibration du traitement proprioceptif altéré contribuerait aux effets des traitements visant à améliorer la perception de la performance, tels que le tai chi et une technique dérivée du traitement de la voix qui se concentre sur l'exercice intensif de mouvements de grande amplitude (Ebersbach et al., 2010; Li et al., 2012).

Le tango semble améliorer la mobilité des patients parkinsoniens dans une étude préliminaire, en comparaison à des exercices (Hackney et al., 2007) avec une amélioration de la marche (longueur et vitesse de marche) et de l'équilibre. Un bénéfice individuel pour le patient de part le plaisir et l'intérêt à continuer les danses de couple a été retrouvé (Hackney and Earhart, 2009; 2010b). Même aux stades avancés de la maladie, la vitesse de marche, l'endurance et l'équilibre peuvent être améliorés, ainsi que la qualité de vie (Hackney and Earhart, 2010a). Un effet positif sur la progression de la maladie a été notée en raison de l'amélioration du handicap moteur et des troubles de la marche et de l'équilibre en l'absence de traitement dopaminergique, au bout d'un an de pratique de tango (Duncan and Earhart, 2012). Une amélioration des fonctions exécutives est aussi rapportée, et se maintient 3 mois après l'arrêt de la danse (McKee and Hackney, 2013).

Le tai chi améliore la vitesse de marche, la position en tandem, la mobilité générale et le handicap moteur chez des patients parkinsoniens modérément sévères (Hackney and Earhart, 2008). Il permet d'augmenter les limites de stabilité des patients avec une incidence sur le nombre de chutes et un maintien pendant 3 mois suite à l'intervention, en comparaison à des étirements et à un renforcement musculaire par résistance (Li et al., 2012). L'ensemble de ces données sont en faveur de la rééducation pour améliorer les troubles de la marche et de l'équilibre chez les malades, en particulier les stratégies nécessitant le couplage de la motricité avec la cognition et l'émotion (tango et tai chi).

III-B. Le traitement médical :

L'optimisation du traitement dopaminergique reste l'option thérapeutique principale pour améliorer la marche et l'équilibre chez les patients parkinsoniens. Au stade précoce, les troubles de la marche et de l'équilibre sont le plus souvent améliorés par le traitement. Au stade avancé, les troubles de la marche et de l'équilibre deviennent moins sensibles au traitement standard, en particulier le freezing de la marche (Mizuno et al., 1996). La fréquence des chutes secondaires au freezing de la marche augmente significativement due à la détérioration simultanée des fonctions cognitives et de la stabilité posturale. Chez quelques patients, le freezing apparaît avec le traitement dopaminergique alors que la marche et l'équilibre sont normales sans traitement (Giladi, 2008). Chez ces patients, la réduction du traitement dopaminergique permet une amélioration. La sélégiline, inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, aurait un effet symptomatique ou protecteur avec une diminution du nombre de patients qui développeront un freezing de la marche (Shoulson, 1998; Shoulson et al., 2002). Toutefois, cette donnée n'est pas confirmée.

L'amantadine, antagoniste des récepteurs NMDA a montré un effet bénéfique avec une réduction significative du freezing de la marche dans 2 études principales réalisées en ouvert (Kim et al., 2011; Malkani et al., 2012). Toutefois, cet effet n'a pas été reproduit dans une étude en double aveugle sur une petite cohorte de patients (Kim et al., 2012). Récemment, un déficit du système noradrénergique a été mis en cause dans l'apparition du freezing de la marche et a conduit à tester l'effet du méthylphénidate chez des patients ayant un freezing de la marche dopa-résistant (Devos et al., 2007). Une réduction de la fréquence des épisodes de freezing de la marche et de l'hypokinésie de la marche a été obtenue chez des patients avec freezing de la marche sévère, résistants au traitement dopaminergique et à la stimulation du NST (Devos et al., 2007; Espay et al., 2011; Moreau et al., 2012). D'autre part, ce traitement améliore les symptômes non-moteurs tels que l'apathie et la somnolence. Il agit en augmentant l'activité dopaminergique et noradrénergique, en inhibant les transporteurs présynaptiques de la dopamine et de la noradrénaline au niveau striatal et préfrontal. Ces études suggèrent que le freezing de la marche dopa-résistant peut être amélioré par l'amantadine et le méthylphénidate.

Tout comme le freezing de la marche, les chutes sont peu ou pas améliorées par le traitement dopaminergique. En lien avec la perte cholinergique, des traitements visant à

augmenter l'activité cholinergique ont été proposés. Dans une étude contrôlée, le donépézil, un inhibiteur de la cholinestérase, a permis une réduction de moitié de la fréquence des chutes chez des patients parkinsoniens (Chung et al., 2010). Toutefois, ces résultats encourageants demandent à être réplliqués.

La toxine botulique des muscles des jambes (gastrocnémiens et soléaires) n'a pas d'effet significatif sur le freezing de la marche (Fernandez et al., 2004; Gurevich et al., 2007; Wieler et al., 2005).

III-C. Le traitement chirurgical :

III-C.1. Le Vim :

La stimulation cérébrale profonde du noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) est proposée pour le traitement du tremblement avec une réduction de celui-ci de l'ordre de 85%. Certains patients rapportent toutefois une amélioration modérée de l'akinésie et de la rigidité au niveau des membres et des symptômes axiaux (Limousin et al., 1999). Toutefois, 6 ans après la chirurgie, il existe une aggravation progressive des scores axiaux (parole, marche et instabilité posturale) (Hariz et al., 2008). La stimulation du Vim, voie de projection du cervelet, montre une modification des capacités posturales des patients. Alors que certains rapportent une réduction des oscillations (Ondo et al., 2006; Pinter et al., 1999), d'autres rapportent une aggravation avec une ataxie de la marche (Ondo et al., 2006) qui est aussi décrite chez les patients opérés d'une stimulation du Vim pour un tremblement essentiel (Herzog et al., 2007).

III-C.2. Le NST :

La stimulation du NST est efficace pour améliorer la marche et l'équilibre chez les patients parkinsoniens, à condition que ces symptômes soient dopasensibles (Bejjani et al., 2000; Charles et al., 2002; Pahwa et al., 2005; Welter et al., 2002; Krack et al., 2003). Dans une méta-régression évaluant les effets à long-terme de la stimulation cérébrale profonde sur la marche et l'équilibre, il apparaît que la stimulation cérébrale profonde du NST améliore initialement les troubles de la marche et de l'équilibre avec une aggravation significative 5 ans après la chirurgie (St. George et al., 2010; Krack et al., 2003; Schüpbach et al., 2005). Concernant plus spécifiquement le freezing de la marche (item 14 de l'UPDRS II), ce symptôme est amélioré 1 à 2 ans après la chirurgie (Davis et al., 2006). Lorsque le freezing de

la marche est amélioré par le traitement dopaminergique, la stimulation du NST sera potentiellement efficace (Davis et al., 2006; Ferraye et al., 2008; Krack et al., 2003; Limousin et al., 1998; Stolze et al., 2001; Yokoyama et al., 1999). Toutefois, il existe une persistance voire une aggravation de ce symptôme après la stimulation chez certains patients (Adams et al., 2011; Bejjani et al., 2000; Davis et al., 2006; Ferraye et al., 2008; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Stolze et al., 2005; Tommasi et al., 2007). La fréquence de stimulation utilisée semble jouer un rôle dans l'amélioration ou l'apparition du freezing de la marche par la stimulation du NST. En effet, la stimulation à basse fréquence (60-80 Hz) améliore la marche et le freezing de la marche alors que la stimulation à 130 Hz les aggravent chez certains patients (Moreau et al., 2008b; Xie et al., 2012). Cet effet n'est toutefois pas observé chez tous les patients (Phibbs et al., 2013; Sidiropoulos et al., 2013) et son effet à moyen/long terme est variable (Ricchi et al., 2012).

D'un point de vue neurophysiologique, la stimulation NST induit une augmentation de la vitesse, de la longueur du pas et de la foulée (Ferrarin et al., 2005; Johnsen et al., 2009; Krystkowiak et al., 2003; Liu et al., 2005; McNeely and Earhart, 2013; Xie et al., 2001), sans modification de la cadence, du cycle de marche et de la durée de simple appui (Johnsen et al., 2009; Liu et al., 2005; Xie et al., 2001). La durée de double appui est diminuée suggérant une amélioration des paramètres posturaux (Krystkowiak et al., 2003) avec une augmentation des amplitudes des articulations des membres inférieurs, par rapport à sans stimulation (Ferrarin et al., 2005). La combinaison du traitement dopaminergique et de la stimulation du NST révèle un effet additif sur la vitesse de marche et la longueur de foulée, mais aussi sur les amplitudes des articulations du genou et de la cheville, l'obiquité du bassin et l'inclinaison du tronc (Ferrarin et al., 2005; Liu et al., 2005). La stimulation du NST modifie l'activité des muscles distaux (jambier antérieur et gastrocnémien médian) au cours de la marche (Ferrarin et al., 2007). Lors de l'initiation de la marche, la stimulation du NST induit une augmentation de l'amplitude des ajustements posturaux anticipatoires (préparation du mouvement) à la fois dans le sens postérieur et dans le sens médiolatéral avec un racourcissement de la phase oscillante et de la longueur du pas (Chastan et al., 2009a; Crenna et al., 2006; Rocchi et al., 2012). Concernant les capacités posturales, la stimulation du NST induit une réduction de l'amplitude des oscillations posturales du CP en position statique (amélioration) en particulier médiolatérales (Colnat-Coulbois et al., 2005; Rocchi et al., 2002). La vitesse et la surface de déplacement du CP sont aussi réduites (i.e. améliorées) par la stimulation du NST (Colnat-Coulbois et al., 2005; Maurer et al., 2003; Rocchi et al., 2002). Toutefois, certains auteurs

rapportent une augmentation de l'amplitude des oscillations du CP en position statique (Liu et al., 2005; Maurer et al., 2003). En posturographie dynamique, il semble que la stimulation du NST n'a pas d'effet ou entraîne une aggravation des capacités posturales (Visser et al., 2008). Toutefois, lors de l'équitest, après stimulation du NST, il existe une amélioration des stratégies sensorimotrices (cheville versus hanche), les yeux fermés (Colnat-Coulbois et al., 2005; Shivitz et al., 2006). Enfin, lors de l'initiation de la marche, la stimulation du NST améliore le contrôle postural précédant le poser du pied (Chastan et al., 2009a).

III-C.3. Le GPi :

La stimulation du GPi améliore les complications liées à la dopathérapie et, dans une certaine mesure, les symptômes dopasensibles y compris la marche et la stabilité posturale (Defebvre et al., 2002; Krack et al., 1998a; Krystkowiak et al., 2001; Pahwa et al., 1997; Volkmann et al., 1998). Cette cible est préférentiellement indiquée dans le cadre des dyskinésies induites par la lévodopa et également des fluctuations motrices. La stimulation du GPi améliore la marche, le freezing de la marche, les chutes et l'instabilité posturale, de façon significative 1 an après la chirurgie (Bakker et al., 2004; Krack et al., 1998b) avec une réduction, parfois majeure, de l'efficacité 5 ans après (Ghika et al., 1998; Houeto et al., 2000a; Volkmann et al., 2004). Les troubles de la marche doparésistants ne sont pas améliorés par la stimulation du GPi. Certaines études rapportent l'apparition d'un freezing de la marche résistant à la dopathérapie et à la stimulation, avec le temps, comparable à ce qui est obervé chez les patients non opérés (Volkmann et al., 1998; Ghika et al., 1998; Houeto et al., 2000a; Krack et al., 1998b). La stimulation du GPi améliore l'équilibre statique avec une augmentation de la vitesse de déplacement du CP et une diminution de l'amplitude des oscillations posturales (Rocchi et al., 2004). Lors de l'initiation de la marche, l'amplitude des APA (latéral) et leur durée semblent toutefois dégradées avec la stimulation du GPi, la longueur et la vitesse du pas étant augmentées (Rocchi et al., 2012).

III-C.4. La SNr :

En lien avec le rôle de la SNr dans le contrôle postural et la locomotion via les voies de projection descendantes vers le NPP, l'effet de la stimulation de cette structure a été testé chez quelques patients parkinsoniens. Chez 7 patients, la stimulation de la SNr (contact le plus ventral localisée dans la SNr) améliore de façon significative les symptômes parkinsoniens axiaux (troubles de la marche et de l'équilibre) avec une amélioration du

contrôle postural au cours de la marche (Chastan et al., 2009a). L'association de la stimulation de la SNr et du NST permet une amélioration du freezing de la marche (Weiss et al., 2013).

III-C.5. Le NPP :

En lien avec l'hypothèse physiopathologique et le rôle probable des lésions et/ou d'un dysfonctionnement du circuit cortico-sous-cortico-mésencéphalique dans la survenue des troubles de la marche et de l'équilibre dopa-résistants, quelques équipes ont testé la stimulation du NPP à basse fréquence chez quelques patients (Mazzone et al., 2005). La première étude, portant sur 2 patients, rapporte une amélioration significative du freezing de la marche, de la marche, de la stabilité posturale et des chutes avec la stimulation du NPP à basse fréquence (20-25 Hz), avec ou sans traitement dopaminergique (Plaha and Gill, 2005). La stimulation du NPP a été testée chez des patients déjà opérés d'une stimulation bilatérale du NST ou de la ZI (Khan et al., 2011; Peppe et al., 2010; Stefani et al., 2007). La stimulation du NPP à basse fréquence (25 Hz) a apporté une amélioration significative de la marche et de la stabilité posturale de façon similaire à celle obtenue avec la stimulation du NST (Khan et al., 2011; Peppe et al., 2010; Stefani et al., 2007) (Khan et al. 2011; Peppe et al. 2010; Alessandro Stefani et al. 2007). Ces données préliminaires n'ont pas été confirmées par des études en double aveugle (Ferraye et al., 2010; Moro et al., 2010). Toutefois, une amélioration subjective du freezing de la marche et des chutes est rapportée 1 an après la chirurgie chez certains patients (Ferraye et al., 2010; Moro et al., 2010), sans et avec traitement dopaminergique. De façon plus récente, certains auteurs ont rapporté une amélioration objective des paramètres spatio-temporels de la marche, du freezing de la marche, de l'instabilité posturale et des chutes lorsque la stimulation est appliquée dans la région de la jonction ponto-mésencéphalique (Thevathasan et al., 2011; Thevathasan et al., 2012a). Cette amélioration se traduit par une réduction de la sévérité du freezing de la marche pendant le demi-tour, une diminution de la durée de marche et une augmentation de la cadence, sans modification de la marche en ligne droite (Thevathasan et al., 2012a).

Programme de recherche 2. Effets de la stimulation du NPP sur les troubles de la marche et de l'équilibre dopa-résistants chez des patients parkinsoniens

Introduction, questions et objectifs de l'étude

Au stade avancé de la maladie de Parkinson, les troubles de la marche et de l'équilibre deviennent non sensibles au traitement dopaminergique et à la stimulation du NST, témoignant d'une extension et/ou d'une association à des lésions des systèmes non dopaminergiques. Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes sont sévères avec une dégradation de la qualité de vie pour les patients et leur entourage. Chez l'animal, il a été montré que la région locomotrice mésencéphalique (RLM), comprenant le noyau pédonculopontin (NPP) et le noyau cunéiforme (NC), est impliquée dans la locomotion et le contrôle postural (Garcia-Rill and Skinner, 1988; Takakusaki et al., 2003; Takakusaki et al., 2004a). D'autre part, chez les patients parkinsoniens, une dégénérescence des neurones cholinergiques de la RLM a été retrouvée, uniquement chez des patients avec des chutes. En IRMf, la RLM est activée lorsque l'on demande au sujet de s'imaginer marcher (Karachi et al., 2012; Snijders et al., 2011). L'ensemble de ces données a conduit à proposer une stimulation électrique du NPP visant à activer les neurones cholinergiques restants et module l'activité du réseau cortico-pédonculopontin dysfonctionnant chez ces patients. Dans les premières études réalisées en ouvert, les troubles de la marche et de l'équilibre étaient significativement améliorés par la stimulation à basse fréquence du NPP, sans ou avec une stimulation concomittante du NST ou de la zona incerta (Khan et al., 2011; Plaha and Gill, 2005; Stefani et al., 2007). Récemment, une réduction significative du freezing de la marche et des chutes avec la stimulation du NPP seule a été obtenue chez des patients (Ferraye et al., 2010; Moro et al., 2010; Thevathasan et al., 2011; Thevathasan et al., 2012a).

L'objectif de ce travail était d'étudier les effets spécifiques de la stimulation cérébrale profonde à basse fréquence du NPP sur la marche et l'équilibre par une approche combinée, clinique et neurophysiologique, dans une étude randomisée en double aveugle, chez des patients parkinsoniens ayant des troubles de la marche et de l'équilibre dopa-résistants. Pour cela, nous avons mesuré les vitesses antéro-postérieure et verticale du CG, ainsi que les déplacements antéro-postérieur et médiolatéral du CP au cours de l'initiation de la marche

chez 6 patients avec maladie de Parkinson, sans et avec stimulation bilatérale du NPP, et sans et avec traitement dopaminergique.

PPN-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease : a double-blind, randomized study.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (submitted)

Journal of
Neurology, Neurosurgery
& Psychiatry

Confidential Only

PPN-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease : a double-blind, randomised study

Journal:	*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*
Manuscript ID:	jnnp-2014-308898
Article Type:	Research paper
Date Submitted by the Author:	26-Jun-2014
Complete List of Authors:	Welter, Marie-Laure; Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM)- UPMC - Inserm UMR_S 975 - CNRS UMR 7225, ; Fédération des maladies du système nerveux, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, DEMAIN, Adele; CRICM - UPMC / INSERM U1127 / CNRS UMR7225/CIC, EWENCZYCK, Claire; CRICM - UPMC / INSERM U1127 / CNRS UMR7225/CIC, CZERNECKI, Virginie; GHPS, IM2A EL HELOU, Amine; ICM, BELAID, Hayat; GHPS, Neurosurgery Department yelnik, jerome; Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM)- UPMC - Inserm UMR_S 975 - CNRS UMR 7225, Francois, Chantal; CR-ICM, bardinet, eric; Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM)- UPMC - Inserm UMR_S 975 - CNRS UMR 7225, karachi, carine; Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (CRICM)- UPMC - Inserm UMR_S 975 - CNRS UMR 7225, ; Grabli, David; CR-ICM,
Keywords:	PARKINSON'S DISEASE, GAIT, NEUROPHYSIOLOGY, NEUROSURGERY
Specialty:	Movement disorders

SCHOLARONE™
Manuscripts

PPN-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease : a double-blind, randomised study

Marie-Laure Welter, MD, PhD,*[1,2,3,4,5,6] Adele Demain,* [1,2,3,4,5] Claire Ewenczyk, MD,[1,2,3,4,5,6] Virginie Czernecki, PhD,[6] Amine El Helou, PhD,[4] Hayat Belaid,[7] MD, Jérôme Yelnik, MD,[1,2,3] Chantal François, PhD,[1,2,3] Eric Bardinet, PhD,[1,2,4,8] Carine Karachi, MD, PhD,[1,2,3,4,7] David Grabli, MD, PhD.[1,2,3,4,5,6]

*These authors contributed equally to this work.

Author Affiliations

1 Inserm, U1127, F-75013 Paris, France; 2 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMRS 1127 F-75013 Paris, France; 2; 3 CNRS, UMR 7225, ICM, F-75013 Paris, France ; 4 Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013, Paris, France; 5 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Centre d'Investigation Clinique, F-75013 Paris, France; 6 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Département de Neurologie, F-75013 Paris, France; 7 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Service de Neurochirurgie, F-75013 Paris, France; 8 Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Correspondence to: ML Welter, Département de Neurologie, Bâtiment Paul Castaigne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France., ***Tel***: +33142161950, ***Fax***: +33142161958, ***E-mail address***: marie-laure.welter@psl.aphp.fr.

Statistics: *Title including spaces*: 96 characters; *Running title including spaces*: 45 characters; *Abstract*: 255 words, *Text*: 3102 words, 2 Tables, 3 Figures, 39 References.

Key Words: Parkinson's disease, Deep brain stimulation, Pedunculopontine nucleus, gait disorders.

ClinicalTrials.gov Registration: NCT02055261

Confidential: For Review Only

Abstract

Objectives To investigate the effects of bilateral low-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area (PPN-DBS) on medication-resistant gait and balance disorders in patients with Parkinson's disease (PD).

Methods Six PD patients with severe resistant gait and balance disorders were operated for bilateral PPN-DBS in a randomised double-blind cross-over study. Evaluation included clinical assessment of parkinsonian symptoms, gait and balance disorders, quality of life and neurophysiological recordings of gait initiation. Evaluation was performed one month before and 4 and 6 months after surgery with or without PPN-DBS (blinded evaluation), with and without levodopa treatment.

Results Two patients were excluded from the final analysis because of peri-operative adverse events (haematoma, infection). Only 4 patients completed the study. All the stimulating contacts were located within the PPN with no significant difference in electrode location among patients. PPN-DBS decreased the number of falls and freezing episodes in 2 patients. PPN-DBS significantly improved the anticipatory postural adjustments and double-stance duration, but not the length and speed of the first step. Interestingly, step length and speed improved after surgery, without PPN-DBS and/or levodopa treatment. Three patients out of 4 showed a significant improvement of quality of life.

Conclusions These results confirm that PPN-DBS could be an efficacious treatment for some high selected PD patients with resistant gait and balance disorders. However, the relationship between the PPN and the basal ganglia is very complex, creating difficulties in the understanding of the physiological basis of gait disorders and confounding the optimal selection of the patients who could most benefit from this therapeutic technique.

Confidential: For Review Only

Introduction

Gait and balance disorders are the major source of motor disabilities in advanced forms of Parkinson's disease (PD) and are major burden for the patients and their families. They are a cause of high morbidity leading to a large number of minor injuries, fractures and increased nursing home placements and represent a high cost in healthcare (1). They have also been related to mortality in PD (2). At present, gait and balance disorders are unresponsive to dopaminergic treatment and deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) or internal pallidum (3, 4). Their physiological basis is poorly understood, but recent data obtained in animal models, healthy volunteers and PD patients strongly suggest a dysfunction of the mesencephalic locomotor region (MLR) containing the pedunculopontine nucleus (PPN) and the cuneiform nucleus. In normal monkeys, lesion of cholinergic neurons of the PPN induces gait and postural deficits (5). Using fMRI in healthy adults, an activation in the MLR has been observed during mental imagery of gait (6, 7). Furthermore, in PD patients, PPN cholinergic neurons degenerate progressively over time (8, 9), with a significant correlation between falls or speed of gait and the number of cholinergic neurons in the PPN and the reduction of thalamic acetylcholine concentrations (5, 10, 11).

Recently, some surgical teams have proposed and performed low-frequency PPN-DBS (20-40 Hz) in order to activate the remaining cholinergic neurons and alleviate levodopa resistant gait and balance disorders in some selected PD patients. PPN-DBS was first proposed for PD patients previously implanted with STN or zona-incerta DBS in open label trials (10-12). In these patients, it was shown for the first time that PPN-DBS can improve not only gait and balance but also parkinsonian symptoms (10-12). Unfortunately, these results have not been consistently confirmed in double-blind assessments (13, 14). Since these studies, variable results have been reported for PPN-DBS in PD patients not previously operated for STN-DBS with, however, a consistent subjective improvement in the number of

Confidential: For Review Only

falls or freezing episodes (13-16). More recently, an objectively measured improvement was finally demonstrated in PD patients during blinded On/Off stimulation comparisons by using specific and precise assessments of freezing of gait (FOG) (16). As a whole and independent of the research team, we can conclude that PPN-DBS can sometimes reduce gait and balance disorders by 50% with a long lasting effects for a few, unpredictable PD patients (15).

Finally, while the initial clinical results have been encouraging, the overall results are highly variable. This heterogeneity could be explained by different factors. First, advanced PD patients are a heterogeneous population and no parameters that predict a good motor outcome with PPN-DBS has been identified to date. Second, freezing of gait and falls are difficult to quantify because they are episodic and context dependent (17). More crucially, there is high variability in terms of the brainstem areas targeted which have poorly defined boundaries, and for which detailed knowledge of the anatomical projections is unavailable. To date, different brainstem areas have been targeted such as the peripeduncular nucleus (11), the PPN (13) or deeper pontine areas (15).

In the present study, we aim to answer some of these issues and specifically evaluate the effects of PPN-DBS in high selected and tested PD patients with levodopa-resistant gait and balance disorders. For this purpose, we used a validated method of targeting to precisely implant the leads within the PPN, defined individually, (7, 13) and assessed parkinsonian symptoms and gait and balance disorders by using a combination of specific clinical and neurophysiological approaches (18) in a controlled double-blind randomised trial.

Confidential: For Review Only

Patients

Six patients with idiopathic PD and dopa-unresponsive gait and/or balance disorders were included in this research programme to evaluate the effects of bilateral PPN-DBS at the Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris. They all met the following inclusion criteria: 1) age below 71 years, 2) a severe form of PD (Hoehn & Yahr 'Off' drug > 2.5) (19), 3) gait and/or balance disorders unresponsive to levodopa treatment, with the items gait (item 30) or postural instability (item 31) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part-III > 2 with levodopa treatment ('On' drug) (20), 4) > 50% decrease in others motor symptoms with levodopa treatment, 5) presence of disabling levodopa-induced motor complications despite optimal medical treatment. Exclusion criteria included dementia (Mattis Dementia Rating Scale < 129, MDRS) (21), ongoing psychiatric disturbances, surgical contra-indications and relevant brain lesions detected on MRI.

Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

This study was supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, C08-07, N° IDRCD/ 2008-A00324-51, ClinicalTrials.gov Registration NCT02055261) and received approval from the local ethics committee (Paris VI University). All the patients gave written informed consent to participate in this study.

Imaging data, surgical procedure and stimulation parameters settings

MRI imaging acquisition (1.5 Tesla) was performed the day before surgery, with the Leksell stereotactic frame in place. The PPN was targeted using two different methods with 1) direct individual targeting using a 3D deformable atlas of the basal ganglia (7, 13) and 2) calculation of a statistical target as previously reported (22). The two sets of coordinates were compared and a mean target chosen. Trajectories were calculated to avoid ventricles, blood vessels and caudate nuclei. Quadripolar electrodes (Model 3389, Medtronic, Minneapolis,

Confidential: For Review Only

MN) were bilaterally implanted following intra-operative microelectrode recordings and stimulation (13, 14). The electrode placement was verified using intraoperative radiography.

A 3D helical CT scan was performed the following day to visualise electrode tracks and determine contact locations and coordinates using the deformable atlas (Figure 1) (23).

After three days, the electrodes were connected to the Kinetra stimulator (Medtronic). Clinical effects were checked for each contact (frequency: 5 to 130 Hz; pulse width: 60 µs, amplitude: 0-5 V). The stimulation parameters were optimised over a 2 month post-operative period and set to below the side-effect threshold, which principally comprise paresthesia and oscillopsia (13) (Figure 1). The sequence of the stimulation conditions ('Off' versus 'On') for the double-blind cross-over period was individually randomly assigned for 2 periods of 2 months duration (Figure 1). Stimulation parameters and medication were kept stable for at least 4 weeks before each evaluation.

Outcome measures

Patients were evaluated a month before surgery, and 4 and 6 months following surgery (Figure 1). Before surgery, patients were assessed in the 'Off' and 'On' drug conditions (after a 12-hour interruption of antiparkinsonian medication and after the administration of a suprathreshold dose of levodopa, respectively). After surgery, patients were assessed in 4 conditions: 'Off and 'On' PPN-DBS according to the randomisation sequence, and 'Off' and 'On' drug conditions.

Clinical evaluation

Gait and balance disorders and parkinsonian disability

The Rating Scale for Gait Evaluation (RSGE) was chosen as the main outcome criterion, to precisely evaluate gait and balance deficits in PD patients (24). This scale is a

Confidential: For Review Only

multidimensional specific instrument that comprises 4 parts: I-functional impairment, II-socioeconomic impact and III- gait/balance side-effects of levodopa treatment assessed by patient interview, and part IV- objective clinical assessment focused on gait and balance performance.

Parkinsonian disability was evaluated using the UPDRS part II-activities of daily living with patient interview comprising frequency of falls (item 13) and freezing of gait (item 14) subscores; UPDRS part III-motor disability score with objective clinical assessment comprising the 'axial' subscore (sum of items 18+27+28+29+30; i.e. dysarthriae, chair, posture, gait and postural instability) (20).

Parkinsonian quality of life was assessed by interview using the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (25).

Levodopa-equivalent dosage was also recorded and levodopa-related complications evaluated using the UPDRS part IV (20).

Cognitive and psychiatric status

Neuropsychological evaluation comprised: 1) the MDRS, 2) the Phonological Fluency test, 3) the Trail Making Test, 4) the Stroop Task, 5) the Continuous Performance Test (CPT), 6) the Free and Cued Selective Reminding tests and 7) the Rey-Osterrieth Complex Figure copying test (26). The Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) (27) was used to assess depression (Montgomery and Asberg depression scale-MADRS) and anxiety (Brief Anxiety scale-BAS).

Gait initiation walking test

Biomechanical parameters of gait initiation were recorded using a force platform (0.9 x 1.8 m, AMT Inc. LG6-4-1), as previously described (28). The accelerations and velocities

Confidential: For Review Only

of the centre of gravity (CG) and centre of foot pressure (CP) displacements of the first two steps were calculated in real time.

During the anticipatory postural adjustments (APAs) phase, the period between the first biomechanical event (t0) and the foot-off of the swing leg (tFO1), the CP posterior and lateral displacements and the duration of APAs were calculated. During step execution, the period between the FO1 and foot-contact (FC), step length (L), step width (W) and peak AP velocity of the CG (Vm) were measured. The vertical CG velocity was also calculated and two values extracted from it: the peak negative value during the swing phase (V1) and its value at the time of foot contact (V2). The braking index, which reflects active postural control, was then calculated as follows: ((V1-V2)/V1*100) (29). The double stance duration (tFC-tFO2) was also measured.

Statistical analysis

The primary endpoint was the change in the RSGE at the end of each stimulation period (M4 versus M6). The Wilcoxon Signed-Ranks test was used to compare the clinical scores and biomechanical parameters of gait obtained at the end of each period, and with baseline status. Changes in scores between baseline and postoperative assessments with PPNa-DBS were determined with respect to the same preoperative drug condition. Statistical analyses were performed using Statview® (Statview Software, USA). The significance level was taken as $p<0.05$.

Confidential: For Review Only

Results

Two out of six patients were not enrolled because of severe adverse effects. One patient had an infection that required removal of the electrodes and stimulator one month after surgery. The other suffered a centrimetric midbrain haematoma that occurred suddenly 72 hours after electrode implantation (Figure 1) and could not participate to the trial. Thus, only 4 patients completed the cross-over study (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of 6 PD patients operated for bilateral PPNa stimulation

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Gender, Age	M, 69	F, 70	F, 68	F, 64	M, 63	M, 46
Disease duration	19	18	23	10	14	12
RSGE (0-69)						
Off drug	44	39	52	51	33	44
On drug	30	26	41	14	37	19
UPDRS part III (0-108)						
Off	44	45	61	38	38	50
On	18	16	30	19	16	19
UPDRS part II (0-52)						
Off	21	26	28	22	11	22
On	19	9	19	6	11	5
PDQ-39 (0-156)	60	32	86	66	33	65
MDRS (0-144)	132	140	130	141	139	139
MADRS (0-60)	0	7	6	2	2	2
BAS (0-54)	2	6	0	1	0	5
Levodopa-related complications (UPDRS part IV)	4	9	9	4	5	10
Levodopa-equivalent (mg/d)	1700	570	700	1050	585	1300

BAS: Brief Anxiety Scale; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Scale; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale; PDQ-39: Parkinson's disease quality of life questionnaire; RSGE: Rating scale of gait evaluation; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. High scores indicate worse motor or psychiatric signs, except for MDRS for which high scores indicate better cognitive function.

Confidential: For Review Only

Location of the DBS electrodes

For all the patients, all the electrodes were placed bilaterally within the PPN according to our method. The stimulating contacts chosen by the expert neurologist and the coordinates in AC-PC space are reported in Figure 1.

Effects of PPN-DBS on clinical parkinsonian gait and postural disorders

'On' versus 'Off' PPN stimulation

During the double-blind period, PPN-DBS alone ('Off' drug) induced a decrease of the 'freezing of gait' score in 2 patients (3 and 6, Fig 2B), the 'falls' score in 2 patients (4 and 6, Fig 2C), and reduced the postural instability score in 2 patients (3 and 6, Fig 2F). However, no significant change of the RSGE and UPDRS parts II and III was found with PPN-DBS *versus* without (both 'Off' and 'On' drug conditions) (Fig 2A-I, Table 2).

'On' versus 'Off medication with PPN-DBS

Combining PPN-DBS and levodopa treatment, 3 out of 4 patients (patients 3, 4 and 6) showed lower 'freezing of gait' and 'falls' scores (Fig 2B-C) in comparison to levodopa treatment alone ('Off' stimulation 'On' drug). Only patient 3 also showed a significant decrease in the postural instability score (Fig 2F).

Pre- and post-operative comparison

Compared to before surgery, blinded PPN-DBS induced no significant change of gait and postural disorders (in either 'Off' or 'On' drug conditions, Table 2, Fig 2).

Effects of PPN-DBS on quality of life

During the double-blind period, a significant improvement in the quality of life (PDQ-39 total score) was observed in 3 out of 4 patients with PPN-DBS *versus* without ($p<0.05$, Fig 2J), with an improvement of the well-being score in all patients (not shown).

Confidential: For Review Only

Effects of PPN-DBS on antiparkinsonian drug treatment and levodopa-related motor complications

Levodopa-related complications and levodopa-equivalent dosage were not significantly modified under PPN-DBS (mean UPDRS part IV: 7.0 ± 3.2 vs 7.0 ± 3.6; mean antiparkinsonian treatment daily dosage: 1138 ± 392 vs 983 ± 306 mg/d, in 'Off' and 'On' PPN-DBS conditions, respectively). However, the dosages for patients 3 and 6 were reduced by 170 mg and 450 mg/d, respectively.

Effects of PPN-DBS on cognition and psychiatric symptoms

No significant change was observed for cognitive or psychiatric scores after surgery (Fig 2J-K, Table S1), except for patient 6 who presented with a major depression 4 months after surgery in the 'Off' PPN-DBS period that improved a few days after switching 'On' the PPN stimulation.

Effects of PPN-DBS on physiological gait and postural parameters

'On' versus 'Off' PPN-DBS: the double blind study

PPN-DBS alone ('Off' drug) induced a significant increase of the posterior CP displacement during the APAs and a significant decrease of the double stance duration during the double-blind evaluation (Table 2, Fig 3). Combining the PPN-DBS and levodopa treatment induced no significant change in the gait initiation parameters ('On' stimulation 'On' drug *versus* 'Off' stimulation 'On' drug conditions, Table 2, Fig 3).

Confidential: For Review Only

Table 2. Effects of levodopa treatment and PPNa stimulation on biomechanical parameters of gait in PD patients

	Before surgery (M-1)		Cross-over randomised study (M4-M6)			
			'Off' PPNa stimulation		'On' PPNa stimulation	
Levodopa treatment	'Off'	'On'	'Off'	'On'	'Off'	'On'
Anticipatory Postural Adjustments (APAs)						
Posterior CP displacement (mm)	19.5 ± 12.0	31.0 ± 14.2[a]	28.0 ± 10.5	34.2 ± 16.1	31.8 ± 15.4[a]	32.9 ± 14.3
Lateral CP displacement (mm)	22.8 ± 14.1	38.3 ± 14.7[a]	30.3 ± 10.2	43.2 ± 15.4	34.7 ± 8.7[a,c]	43.9 ± 12.8
APAs duration (s)	0.57 ± 0.10	0.48 ± 0.13[a]	0.53 ± 0.09	0.46 ± 0.09	0.52 ± 0.09	0.48 ± 0.14
First step execution						
Step length (cm)	34.4 ± 10.2	45.1 ± 11.8[a]	35.5 ± 9.0[a]	48.3 ± 10.5[b]	34.7 ± 9.2[a]	48.4 ± 9.9[b]
AP velocity (m/s)	0.58 ± 0.16	0.72 ± 0.21[a]	0.65 ± 0.15[a]	0.87 ± 0.20[b]	0.64 ± 0.15[a]	0.84 ± 0.20[b]
Braking index (%)	0.4 ± 0.8	10.4 ± 13.4[a]	14.9 ± 20.2	35.8 ± 41.0	7.8 ± 20.2	36.0 ± 40.1
Double stance duration (s)	0.26 ± 0.09	0.24 ± 0.06[a]	0.25 ± 0.03	0.21 ± 0.06	0.22 ± 0.03[a,c]	0.20 ± 0.04[b]

Values are mean ± standard deviation;
$P<0.05$: a: compared to preoperative 'Off' drug condition; b: compared to preoperative 'On' drug condition; c: compared to 'Off' PPNa stimulation 'Off' drug condition; d: compared to 'Off' PPNa stimulation 'On' drug condition. CP: centre of foot pressure; AP: anteroposterior.

Pre- and post-operative comparison

Compared with the preoperative period without levodopa treatment ('Off' drug), PPN-DBS alone induced a significant increase in the posterior and lateral CP displacements during the APAs and a significant decrease of the double-stance duration (Table 2, Fig 3). Compared to the preoperative period with levodopa treatment ('On' drug), the combination of PPN-DBS and levodopa treatment ('On' stimulation 'On' drug) induced a significant decrease in double stance duration (Table 2, Fig 3).

Confidential: For Review Only

The length and velocity of the first step were also significantly higher after surgery, whatever the drug ('Off and 'On' levodopa treatment) and PPN-DBS conditions ('Off' and 'On' PPN-DBS) (Table 2, Fig 3).

Confidential: For Review Only

Discussion

This study reports for the first time the effects of bilateral low frequency PPN-DBS on clinical and neurophysiological parameters of gait and balance in a randomised cross-over controlled study performed in 6 PD patients. However, data were only obtained for 4 patients because of severe adverse events. For all of the patients, the therapeutic contacts were located bilaterally within the PPN according to our method.

The complex effect of PPN-DBS

PPN-DBS induced a significant improvement in quality of life in 3 out of 4 patients and in the well-being score of all 4 patients. However, PPN-DBS decreased freezing episodes and falls in only two patients. As previously reported, we observed a discrepancy between the magnitude of the subjective (patient interviews) and clinical objective assessments designed to evaluate the effects of PPN-DBS on PD gait and balance disorders (13, 14). This suggests that the traditional objective clinical tests are unable to detect the subtle changes induced by PPN-DBS. Indeed, freezing of gait and falls are episodic phenomena, highly context dependent (17) and therefore difficult to capture during experimental clinical assessment.

Here, we used precise physiological testing that enables us us to show that PPN-DBS modifies gait initiation parameters and alleviates the postural disruption of gait initiation. We showed that these postural parameters improved with PPN-DBS and even more with the combination of PPN-DBS and levodopa treatment. More precisely, we showed that PPN-DBS modified APAs and double-stance duration that are known to be related to postural instability in PD patients (30). This result suggests that the PPN area is involved in human balance and gait initiation process. This hypothesis is in line with animal studies and clinical observations. In normal monkeys, a specific lesion of less than the half of the PPN cholinergic neurons is sufficient to impair locomotion (5). By modulating the PPN in PD patients with DBS, we

Confidential: For Review Only

hypothesised that we could restore, at least partly, the cholinergic pathway to the basal ganglia, thalamus and to the descending pathways to the spinal cord (31). Indeed, in PD patients, PPN-DBS induces cerebral blood flow increases in the thalamus, cerebellum and midbrain region (32) and restores the H-reflex (33).

After surgery, length and speed of the first step increased in the absence of PPN-DBS suggesting that lesioning the PPN area alleviates parkinsonian gait and akinesia. Although no significant improvement in hypokinesia (UPDRS part III) scores was found during the double blind period (4 months after surgery), all the patients presented an alleviation in parkinsonian symptoms the days after surgery with increased levodopa-induced dyskinesias with the usual dosage leading to a significant reduction in dopaminergic drug treatment (with a few days' pause for one) that persisted after the end of the study in 2 patients. This result is in line with the improvement of hypokinesia and increased step speed reported after PPN lesions in parkinsonian monkeys (34). One possible explanation of this clinical effect could be that the lesioning the PPN area diminishes the excitatory cholinergic input to the STN (31) resulting in a decrease of its deleterious hyperactivity (35), as reported in parkinsonian rodents (36). In consequence, this modification of STN activity could then lead to an alleviation of levodopa sensitive motor parkinsonian symptoms (37). Further experiments are needed to confirm this hypothesis, however.

Limitations of the study and patients selection

Our study had several limitations. The main one is that the results were obtained in only 4 patients because of severe adverse events in 2 patients and 'no intention to treat' analysis was performed (proof of concept study). The adverse events were those reported using the DBS technique on other targets (38). No such side effects have been reported in patients with PPN-DBS (10-15). Compared to our previous experience (39), this high rate of

Confidential: For Review Only

surgical side-effects could indicate that these patients with advanced stages of PD are of particular high risk to have surgical side-effects, that are not related to the structure targeted *per se*. To assure the double-blind evaluation and allow the tolerability of PPN-DBS, the stimulation parameter settings were adjusted with heterogeneous and low intensity and frequency. This could have masked a more efficient effect of PPN-DBS, as reported with larger group of patients and/or higher intensity or frequency of stimulation (11, 14). Moreover, the cross-over design of the study could also have influenced the results with an order effect or a carry-over effect in the absence of a wash-out period. The fact that the two patients that show the best outcome with PPN-DBS were randomised for one in the 'Off'/'On' stimulation sequence and for the other in the 'On'/'Off' stimulation sequence suggests that this is probably not the case.

Low frequency PPN-DBS could represent an efficacious treatment for the alleviation of gait and balance deficits in PD patients. However, a specific evaluation of gait and balance performance is crucial to precisely determine the utility of this treatment for these disabling, but episodic, motor signs. More crucially, further studies are now needed to examine the influence of the form of the disease to accurately define which patients should be operated. Furthermore, the performance of high resolution analyses (with functional or metabolic brain imagery) could be useful for individualised predictions of the existence of a dysfunction and/or a loss of cholinergic neurons of the brainstem and its relationship to the effects of PPN-DBS.

Confidential: For Review Only

Figure legends

Figure 1. Electrode locations and design of the study

Left: Post-operative CT-scan in patient with midbrain haemorrhage. *Middle:* Magnetic resonance images showing the contact locations used for chronic PPN stimulation in the 4 PD patients with black, red, green and red contacts for patients 02, 03, 04 and 06, respectively. Anterior frontal (*top*) and left and right sagittal (*bottom*) views with 3D atlas reconstruction showing the PPN (pink) and the cuneiform nucleus (violet). *Table:* Parameter settings and coordinates of the stimulating contacts used in each patient during the double-blind period. The coordinates are given with reference to the Anterior Commissure-Posterior Commissure (AC-PC) system and measured relative to the PC point (X=lateral; Y=anteroposterior, negative values are posterior to the PC point; Z=depth, positive values are caudal to the AC-PC line). *Right bottom:* Design of the cross-over randomised double-blind study.

Figure 2. Effects of PPN-DBS on clinical gait and balance disorders and quality of life in 4 PD patients

The graphs represent the change in the activities of daily living score (UPDRS part II, A), freezing of gait and falling subscores (UPDRS part II, B-C), axial motor signs (UPDRS part III, D-G), Rating scale for gait evaluation (RSGE) scores (G-I), quality of life (PDQ-39, J), cognition (MDRS, K), depression and anxiety (MADRS and BAS, L), with/without PPN-DBS and with/without levodopa treatment ('On'). Each symbol represents one patient, without (unfilled) or with (filled) levodopa treatment.

Figure 3. Effect of levodopa treatment and PPN-DBS on biomechanical parameters of gait initiation in 4 PD patients.

Confidential: For Review Only

A) Curves represent from top to bottom, the anteroposterior (Disp y) and mediolateral (Disp X) CP displacements, antero-posterior CP velocity (Vy) and vertical CG velocity (Vz). The anteroposterior (y) displacement of the CP enables the measurement of the posterior displacement of the CP before the foot-off (anteroposterior APAs), the step length (L), the speed of the execution of the gait initiation (L/tFC-tFO1). The mediolateral (x) displacement of the CP enables the measurement of the lateral displacement of the CP before foot-off (mediolateral APAs) and the step width (W). With the anteroposterior velocity of the CG, the maximum forward velocity (Vy) was measured at the end of the first step. The CG vertical velocity curve enables us to measure the position of V1 (negative peak of the CG vertical velocity) and V2 (CG vertical velocity at the time of foot-contact) and the braking index ((V1-V2)/V1*100). Here, the vertical velocity of the CG describes a V shape indicating the fall in the CG (V1). Just before foot-contact, active braking occurs and the vertical velocity increases (V2). t0: time of the first t0: time of the first biomechanical event; FO1 = foot-off of the swing leg; FC = foot-contact of the swing leg; FO2 = foot-off of the stance leg.

(B-G) The graphs represent the effects of levodopa treatment and PPNa stimulation on the posterior (B) and lateral (C) displacement of the CP during the APAs, the double-stance duration (D), the length (E) and velocity (F) of the first step, and the braking capacity (G). Each symbol represents one patient, without (unfilled) and with (filled) levodopa treatment.

Confidential: For Review Only

Author Contributions: Dr Welter had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Contributors

DG, CK and MLW were responsible for the concept and design of the study. DG, CK and MLW obtained funding for the study. CE, AD, AEH and MLW performed clinical investigations and acquired neurophysiological data. EB and JY performed imaging acquisition and analysis. CK performed neurosurgical procedure. The data were analysed by AD, CE, DG, CK and MLW. AD, DG, CK and MLW drafted the report and EB, AEH and JY provided substantial input into the first draft. MLW and EB created the figures. All authors reviewed the report. The study was supervised by DG.

Acknowledgments-Funding

This study was supported by the Institut National de la Recherche Médicale (INSERM), the 'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière' (ICM) Foundation, the 'Régie Autonome des Transports Parisiens' (RATP), the 'Fondation pour la Recherche Medicale' (FRM) and the programme 'Investissements d'avenir' (ANR-10-IAIHU-06). We extend our deepest thanks to all the patients who participated in this research with great dedication.

Financial disclosure

This study was sponsored by the INSERM

ML Welter received research support from the 'Institut du Cerveau de la Moelle épinière' (ICM) Foundation and the Agence Nationale de la Recherche, and consulting fees from Medtronic and Teva-Lundbeck.

A Demain received a research grant from the ICM Foundation

C Ewenzcyk received a research grant (doctoral fellowship) from the 'Fondation pour la Recherche Médicale'

V Czernecki reports no financial disclosure

Confidential: For Review Only

A El Helou reports no financial disclosure

H Belaid reports no financial disclosure

J Yelnik reports no financial disclosure

C François reports no financial disclosure

E Bardinet received a research grant from Medtronic

C Karachi reports no financial disclosure

D Grabli received lectures fees and travel grants from Lundbeck, Teva, Novartis, UCB, Boerhinger-Ingelheim and AbbVIe. He has consulting activity for AbbVie, and research grants from the Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Michael J. Fox Foundation for Parkinson Research, France Parkinson association and the French association for Essential Tremor (APTES).

Confidential: For Review Only

References

1. Kaltenboeck A, Johnson SJ, Davis MR, et al. Direct costs and survival of medicare beneficiaries with early and advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:321-326.

2. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. Brain 2010;133:1755-1762.

3. 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.

4. 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.

5. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. J Clin Invest 2010;120:2745-2754.

6. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. Brain 2011;134:59-72.

7. Karachi C, Andre A, Bertasi E, Bardinet E, Lehericy S, Bernard FA. Functional parcellation of the lateral mesencephalus. J Neurosci 2012;32:9396-9401.

8. 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;84:5976-5980.

9. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. Brain 2000;123:1767-1783.

Confidential: For Review Only

10. Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport 2005;16:1883-1887.

11. 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.

12. Khan S, Gill SS, Mooney L, et al. Combined pedunculopontine-subthalamic stimulation in Parkinson disease. Neurology 2012;78:1090-1095.

13. Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. Brain 2010;133:205-214.

14. Moro E, Hamani C, Poon YY, et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. Brain 2010;133:215-224.

15. Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. Neurosurgery 2011;69:1248-1253; discussion 1254.

16. Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, et al. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. Brain 2012;135:1446-1454.

17. Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM. Classification of gait disturbances: distinguishing between continuous and episodic changes. Mov Disord 2013;28:1469-1473.

18. Chastan N, Westby GW, Yelnik J, et al. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. Brain 2009;132:172-184.

19. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-442.

20. Fahn S, Ejton R and Members of UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsen CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. New-York: Macmillan; 1987. p.153-63.

Confidential: For Review Only

21. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. Neurology 1994;44:964-966.

22. 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;131:1588-1598.

23. 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;110:208-219.

24. Martinez-Martin P, Garcia Urra D, del Ser Quijano T, et al. A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1997;20:183-194.

25. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing 1997;26:353-357.

26. Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S116-122.

27. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. Acta Psychiatr Scand Suppl 1978:5-27.

28. Demain A, Westby GW, Fernandez-Vidal S, et al. High-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease? J Neurol 2014;261:196-206.

29. Chastan N, Do MC, Bonneville F, et al. Gait and balance disorders in Parkinson's disease: impaired active braking of the fall of centre of gravity. Mov Disord 2009;24:188-195.

30. Frank JS, Horak FB, Nutt J. Centrally initiated postural adjustments in parkinsonian patients on and off levodopa. J Neurophysiol 2000;84:2440-2448.

31. Hamani C, Moro E, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus as a target for deep brain stimulation. J Neural Transm 2011;118:1461-1468.

Confidential: For Review Only

32. Ballanger B, Lozano AM, Moro E, et al. Cerebral blood flow changes induced by pedunculopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: a [(15)O] H2O PET study. Hum Brain Mapp 2009;30:3901-3909.

33. Pierantozzi M, Palmieri MG, Galati S, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients. J Neural Transm 2008;115:731-735.

34. Grabli D, Karachi C, Folgoas E, et al. Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions: a tale of two systems. J Neurosci 2013;33:11986-11993.

35. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. Ann Neurol 1998;44:622-628.

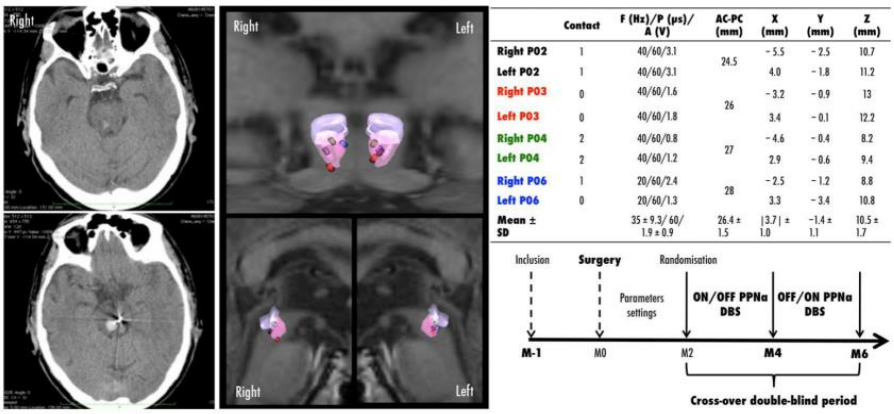
36. Breit S, Lessmann L, Unterbrink D, Popa RC, Gasser T, Schulz JB. Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. Eur J Neurosci 2006;24:2275-2282.

37. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 1990;249:1436-1438.

38. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S162-166.

39. Welter ML, Schupbach M, Czernecki V, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Neurology 2014;82:1352-1361.

Confidential: For Review Only



	Contact	F (Hz)/P (µs)/ A (V)	AC-PC (mm)	X (mm)	Y (mm)	Z (mm)
Right P02	1	40/60/3.1	24.5	−5.5	−2.5	10.7
Left P02	1	40/60/3.1		4.0	−1.8	11.2
Right P03	0	40/60/1.6	26	−3.2	−0.9	13
Left P03	0	40/60/1.8		3.4	−0.1	12.2
Right P04	2	40/60/0.8	27	−4.6	−0.4	8.2
Left P04	2	40/60/1.2		2.9	−0.6	9.4
Right P06	1	20/60/2.4	28	−2.5	−1.2	8.8
Left P06	0	20/60/1.3		3.3	−3.4	10.8
Mean ± SD		35 ± 9.3/ 60/ 1.9 ± 0.9	26.4 ± 1.5	|3.7| ± 1.0	−1.4 ± 1.1	10.5 ± 1.7

Figure 1. Electrode locations and design of the study
Left: Post-operative CT-scan in patient with midbrain haemorrhage. Middle: Magnetic resonance images showing the contact locations used for chronic PPN stimulation in the 4 PD patients with black, red, green and red contacts for patients 02, 03, 04 and 06, respectively. Anterior frontal (top) and left and right sagittal (bottom) views with 3D atlas reconstruction showing the PPN (pink) and the cuneiform nucleus (violet). Table: Parameter settings and coordinates of the stimulating contacts used in each patient during the double-blind period. The coordinates are given with reference to the Anterior Commissure-Posterior Commissure (AC-PC) system and measured relative to the PC point (X=lateral; Y=anteroposterior, negative values are posterior to the PC point; Z=depth, positive values are caudal to the AC-PC line). Right bottom: Design of the cross-over randomised double-blind study.

259x130mm (200 x 200 DPI)

Review Only

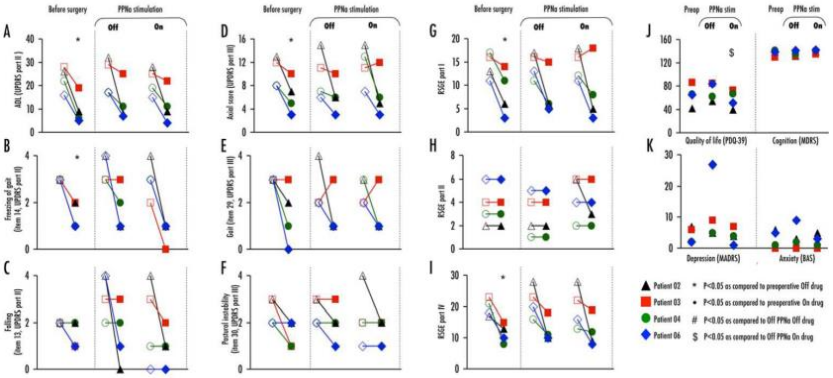


Figure 2. Effects of PPN-DBS on clinical gait and balance disorders and quality of life in 4 PD patients
The graphs represent the change in the activities of daily living score (UPDRS part II, A), freezing of gait and falling subscores (UPDRS part II, B-C), axial motor signs (UPDRS part III, D-G), Rating scale for gait evaluation (RSGE) scores (G-I), quality of life (PDQ-39, J), cognition (MDRS, K), depression and anxiety (MADRS and BAS, L), with/without PPN-DBS and with/without levodopa treatment ('On'). Each symbol represents one patient, without (unfilled) or with (filled) levodopa treatment.

200x87mm (200 x 200 DPI)

For Review Only

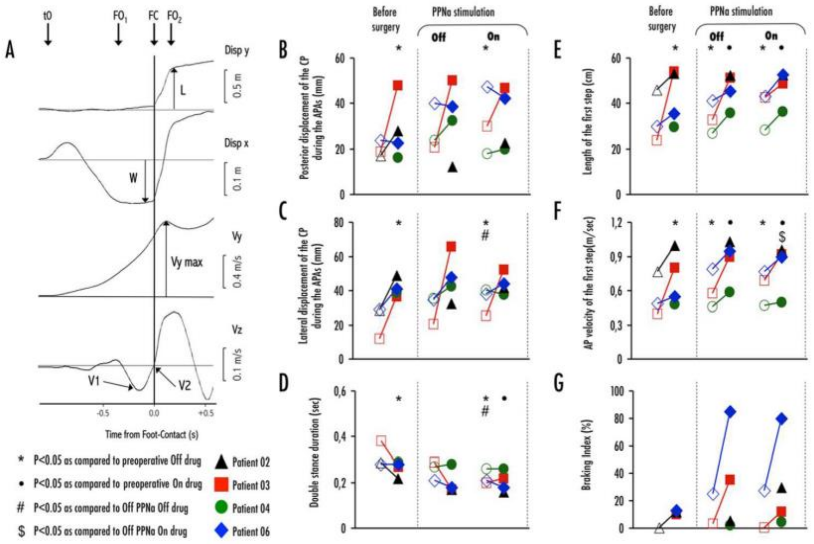


Figure 3. Effect of levodopa treatment and PPN-DBS on biomechanical parameters of gait initiation in 4 PD patients.

A) Curves represent from top to bottom, the anteroposterior (Disp y) and mediolateral (Disp X) CP displacements, antero-posterior CP velocity (Vy) and vertical CG velocity (Vz). The anteroposterior (y) displacement of the CP enables the measurement of the posterior displacement of the CP before the foot-off (anteroposterior APAs), the step length (L), the speed of the execution of the gait initiation (L/tFC-tFO1). The mediolateral (x) displacement of the CP enables the measurement of the lateral displacement of the CP before foot-off (mediolateral APAs) and the step width (W). With the anteroposterior velocity of the CG, the maximum forward velocity (Vy) was measured at the end of the first step. The CG vertical velocity curve enables us to measure the position of V1 (negative peak of the CG vertical velocity) and V2 (CG vertical velocity at the time of foot-contact) and the braking index ((V1-V2)/V1*100). Here, the vertical velocity of the CG describes a V shape indicating the fall in the CG (V1). Just before foot-contact, active braking occurs and the vertical velocity increases (V2). t0: time of the first t0: time of the first biomechanical event; FO1 = foot-off of the swing leg; FC = foot-contact of the swing leg; FO2 = foot-off of the stance leg.

(B-G) The graphs represent the effects of levodopa treatment and PPNa stimulation on the posterior (B) and lateral (C) displacement of the CP during the APAs, the double-stance duration (D), the length (E) and velocity (F) of the first step, and the braking capacity (G). Each symbol represents one patient, without (unfilled) and with (filled) levodopa treatment.

179x110mm (200 x 200 DPI)

Only

APPENDIX-SUPPLEMENTARY MATERIAL

PPN-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease : a double-blind, randomised study

Marie-Laure Welter, Adele Demain, Claire Ewenczyk, Virginie Czernecki, Amine El Helou, Hayat Belaid, Jérôme Yelnik, Chantal François, Eric Bardinet, Carine Karachi, David Grabli.

SUPPLEMENTARY METHODS

Neuropsychological evaluation

Stimulation parameter settings

SUPPLEMENTARY RESULTS

Cognitive and emotional functions

Table e1. Effects of bilateral PPNa-DBS on cognitive and emotional functions

SUPPLEMENTARY REFERENCES

Confidential: For Review Only

SUPPLEMENTARY METHODS

Cognitive evaluation

Neuropsychological evaluation focused on executive functions, attention, memory and visuo-constructive abilities (1) with 1) global efficiency assessed by using the MDRS (2), 2) cognitive auto-activation abilities using the phonological fluency (P in 120 s), 3) reactive flexibility using the Trail Making Test (3), 4) inhibitory control using the Stroop Task, 4) sustained attention and impulsivity using the Continuous Performance Test (CPT) (4), 5) verbal learning with the Free and Cued Selective Reminding test (5) and visuoconstructive abilities and non verbal memory with the Rey-Osterrieth Complex Figure copy (6), visual agnosia being controlled with the overlapping figures. Lastly, emotional functions were examined using the recognition of facial expressions (happiness, surprise, fear, disgust and sadness) (7).

Stimulation parameter settings

During the early post-operative period, clinical effects of PPNa DBS were checked for each contact separately over the frequency range 5-130Hz with a 60µs pulse width, while progressively increasing the voltage. Stimulation parameters were optimised over a two month post-operative period to counteract gait disorders while lowering side effects by the treating neurologist (DG). The sequence of stimulation conditions ('Off' versus 'On') for the double-blind cross-over study phase was individually randomly assigned at the end of this period, with 2 periods of two months duration for each stimulation condition (Figure 1). During the cross-over period, the stimulation settings could be adjusted by the treating neurologist at regular visits scheduled by the study protocol, for both 'Off' and 'On' conditions of stimulation. Manipulations and brief (lasting a few minutes) transient activations of the stimulator beyond the side effects threshold were systematically performed during these visits. Stimulation parameters and medical treatments were kept stable for at least 4 weeks before each evaluation.

SUPPLEMENTARY RESULTS

Cognitive and emotional functions

Before surgery, a decrease in the verbal fluency score was observed in 3 patients, the reaction time and commissions of the CPT-II were increased in 2 patients, and one patient had a reduced total free recall score, and facial expression recognition of fear, anger and sadness was impaired in all patients, as previously reported in PD patients (1).

Confidential: For Review Only

After surgery, no significant change was observed for cognitive or emotional functions, whatever the PPNa stimulation condition (Table e1). In patients 4 and 6, the commissions score increased in the 'Off' PPNa-DBS condition in comparison to both the 'On' PPNa-DBS and the baseline assessment (before surgery).

Table e1. Effects of bilateral PPNa-DBS on cognitive and emotional functions

	Patient 2			Patient 3			Patient 4			Patient 6		
	Before	PPNa-DBS		Before	PPNa-DBS		Before	PPNa-DBS		Before	PPNa-DBS	
		OFF	ON		OFF	ON		OFF	ON		OFF	ON
Global efficiency (MDRS, /144)	140	132	140	129	132	135	141	135	141	139	141	142
Attention (CPT-II, mean RT (s)	476*	514*	489*	545*	567*	517*	440	454	448	344	321	391
Executive functions												
Phonological fluency (number)	18*	21*	18*	16*	18*	17*	19*	19*	24*	35	27	29
Trail Making Test B-A (s)	ND	ND	ND	72	141*	87	42	36	57	26	32	33
Stroop task interference score (T)	51	48	50	47	47	45	50	48	53	54	62	60
CPT-II Conners – Commissions (%)	44*	41*	39*	19	26	25	25	59*	36*	35*	69*	44*
Memory												
FCRT – total free recall (/48)	25*	26*	23*	28	32	28	38	36	37	38	36	25*
FCRT – cued reactivity (%)	87	100	88	95	100	95	100	100	100	100	92	78
Rey Figure reproduction (/36)	12	14	ND	22	16	12	23	15	17	32	31	27
Visuo-spatial functions												
Rey figure copy (/36)	32	32	34	32	26	30	36	32	34	34	34	36
Visual agnosia (/12)	11	10	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12
Facial expression recognition												
Fear (%)	50*	43*	ND	21*	14*	14*	43*	14*	14*	57*	64*	36*
Anger (%)	64*	36*	ND	64*	52*	52*	43*	64*	29*	79*	86	93
Disgust (%)	100	100	ND	79	100	100	71	86	93	86	86	79*
Sadness (%)	79*	86	ND	57*	71*	71*	43*	64*	29*	64*	71*	64*
Surprise (%)	100	93	ND	100	100	100	86	86	93	100	93	100
Happiness (%)	100	86	ND	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Before surgery, OFF: without PPNa stimulation after surgery, ON: with PPNa stimulation after surgery, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, CPT: Continuous Performance Task, RT: Reaction Time.
* values considered below the normative values

Confidential: For Review Only

REFERENCES

1. Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. Mov Disord 2002;17 Suppl 3:S116-122.
2. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. Neurology 1994;44:964-966.
3. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. . Percept Mot Skills 1958;8:271-276.
4. Conners' Continuous Performance Test II Computer program [program]. Toronto: Multi-Health Systems Inc., 2000.
5. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology 1988;38:900-903.
6. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique (psychological examination in cases of traumatic encephalopathy). Archives de Psychologie 1941;28:215-285.
7. Ekman P, Friesen WV. Pictures of facial affect: Palo Alto, 1976.

Confidential: For Review Only

Conclusion

Dans cette étude portant sur 4 patients avec stimulation du NPP, ce traitement a réduit le nombre d'épisodes de freezing de la marche et des chutes, pour 2 patients. Concernant l'initiation de la marche, la stimulation bilatérale du NPP induit une amélioration des paramètres posturaux (les APA et la phase de double appui) sans modification significative des paramètres locomoteurs (longueur et vitesse du pas). De façon intéressante, la longueur et la vitesse de marche étaient améliorées après la chirurgie, en l'absence de stimulation du NPP et/ou de traitement antiparkinsonien. Trois sur quatre patients notaient une amélioration de leur qualité de vie avec la stimulation du NPP. Ces données suggèrent que la stimulation du NPP pourrait être un traitement efficace des troubles de la marche et de l'équilibre chez certains patients. Les rôles de la forme de la maladie, des caractéristiques démographiques et de la localisation des électrodes, dans le résultat post-opératoire, restent à déterminer. Dans notre cohorte, le placement des électrodes était homogène, toutefois les délimitations anatomiques ne sont pas clairement définies et la région de la RLM qui permettrait le meilleur effet est inconnue : NPP versus NC?. Des données chez l'animal suggèrent que la locomotion serait plutôt contrôlée par le noyau cunéiforme alors que le NPP a un effet prédominant sur le tonus musculaire (Skinner and Garcia-Rill, 1984; Takakusaki et al., 2003). En accord avec ces données, la stimulation du NPP améliorerait les composantes posturales de l'initiation de la marche chez nos patients sans modification significative des paramètres locomoteurs (longueur et vitesse du pas). De plus, l'hétérogénéité des résultats peut aussi résulter de la variabilité phénoménologique des troubles de la marche et de l'équilibre chez ces patients. En effet, le freezing de la marche est un symptôme avec différents patterns : certains patients ont un freezing de la marche mobile avec tremblement des genoux induisant des chutes (Schaafsma et al., 2003b) et d'autres, un freezing de la marche akinétique (Bloem et al. 2004).

Finalement, la stimulation du NPP reste un traitement dont les effets cliniques sont faibles. Toutefois, la détermination des patients et du site optimal reste un enjeu pour les années à venir.

Partie III- Les troubles de la marche et de l'équilibre chez le sujet âgé : les « higher-level gait disorders »

Le freezing de la marche et les chutes ne sont pas des symptômes pathognomoniques de la maladie de Parkinson. Ils sont présents, à un stade précoce, chez les patients souffrant d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs, tels que la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'atrophie multisystématisée (AMS) ou la dégénérescence cortico-basale (DCB) (Müller et al., 2002). Ces symptômes moteurs touchant l'axe du corps sont aussi décrits dans la population âgée, sans qu'une dénervation dopaminergique de la voie nigrostriatale n'est pu être formellement identifiée, avec une absence de dopasensibilité de ces troubles (Huber-Mahlin et al., 2010). Le terme de 'astasie-abasie du sujet âgé' ou 'higher-level gait disorders' (HLGD) a ainsi été proposé pour décrire les troubles de la marche et de l'équilibre des sujets âgés, devant l'absence de lésions périphériques, motrices, sensitives, pyramidales ou cérébelleuses pouvant expliquer ces troubles (Nutt, 1994 ; Snijders, 2007).

I.A. L'épidémiologie et la classification clinique :

Les troubles de la marche et de l'équilibre représentent la seconde cause de handicap dans la population âgée (> 65 ans) et augmente avec l'âge du sujet (Baker, 1995). Après 85 ans, seuls 15-20% des sujets ont une marche normale (Bloem et al., 1992 ; Sudarsky, 2001). Les chutes sont la première cause de décès en lien avec un handicap chez les sujets de plus de 75 ans (Industry, 1993) et environ 10000 décès/an en France seraient reliés de façon directe ou indirecte aux chutes (Puisieux et al., 2001). L'impact de ces troubles est majeur tant sur le plan du handicap, de l'augmentation de la mortalité et de la morbidité avec le risque de fractures ou traumatismes, d'une désinsertion sociale avec une dégradation de la qualité de vie, que d'un point de vue économique avec un coût de santé publique estimé à près de 7000 euros/an et par patient.

Deux grands syndromes de type HLGD sont décrits chez ces patients : la marche akineto-rigide de type parkinsonienne et la marche de type précautionneuse. La première se caractérise par une marche hypokinéto-rigide avec une hauteur et une longueur de pas réduites

menant à une marche traînante, avec un élargissement de la base de sustentation (Elble, 2007; Snijders et al., 2007). Il existe souvent une réduction du ballant du bras à la marche avec un ralentissement du demi-tour, exécuté en bloc (Snijders, 2007). Une hésitation et un freezing de la marche, en particulier à l'initiation de la marche, sont communs chez ces patients (Elble, 2007; Snijders et al., 2007) ainsi qu'un déficit sévère du contrôle postural avec des chutes fréquentes, des synergies posturales et des réactions de protection absentes ou inappropriées et une peur de tomber (Giladi et al., 2005; Snijders et al., 2007). Les symptômes akinéto-rigides peuvent prédominer aux membres inférieurs sans signe d'ataxie (Youn et al., 2012). Les signes ou symptômes associés sont une incontinence urinaire partielle, des symptômes parkinsoniens non dopa-sensibles légers à modérés, des troubles cognitifs légers touchant en particulier les fonctions exécutives et la libération de certains réflexes frontaux (Giladi et al., 2005; Snijders et al., 2007). L'évolution des troubles est progressive sans changement soudain avec une dégradation marquée de la marche, de la mobilité et de l'indépendance 3 ans après le diagnostic est (Huber-Mahlin et al., 2010). Dans la forme précautionneuse, les patients ont une marche lente avec une augmentation de la base de support et des pas courts, peu de mouvements du tronc alors que les genoux et les coudes sont fléchis. La marche précautionneuse est commune dans la population âgée et liée en partie à la peur de tomber, allant parfois jusqu'à l'état de panique (Giladi et al., 2005). Il existe deux groupes : 1) la peur de tomber est excessive au regard du degré de handicap/d'instabilité, avec un examen clinique pratiquement normal chez certains, on peut alors de phobie de la chute et 2) la peur de tomber est justifiée par une histoire de chutes récentes récurrentes avec une sensation d'instabilité avec une atteinte infra-clinique (Giladi et al., 2005). La présence d'un freezing au demi-tour, de quelques signes akinéto-rigides et/ou d'une instabilité posturale sont possibles.

I.B. Les hypothèses physiopathologiques :

Peu d'études se sont intéressées à l'origine de ces troubles dans la population âgée, avec une attention particulière pour les lésions profondes de la substance blanche. Chez ces patients, des lésions profondes de la substance blanche périventriculaires sont retrouvées dans près de 50 % des cas (Huber-Mahlin et al., 2010). Dans la population âgée, la présence de ces lésions a été corrélée à la réduction de la vitesse de marche. Récemment, des anomalies des fibres au sein de la substance blanche, par la mesure de la fraction d'anisotropie en IRM, a permis de mettre en évidence une réduction de ce paramètre bilatéralement dans le NNP et le cortex prémoteur supérieur, le cortex orbito-frontal droit et l'AMS gauche chez ces patients

avec un freezing de la marche (Youn et al., 2012) (Figure 49). D'autres auteurs rapportent aussi une réduction de la fraction d'anisotropie dans le faisceau cortico-spinal et les pédoncules cérébelleux, mais aussi au sein de régions impliquées dans des processus cognitifs et émotionnels (bras antérieur de la capsule interne et corpus callosum) (Kafri et al., 2013) (Figure 49). Ces données ont mis en avant une hypothèse 'démyélinisante' de ce syndrome avec une atteinte préférentielle de la susbstance blanche et des faisceaux de fibres probablement par atteinte vasculaire, microangiopathique (Liston et al., 2003; Martin and O'Neill, 2004).

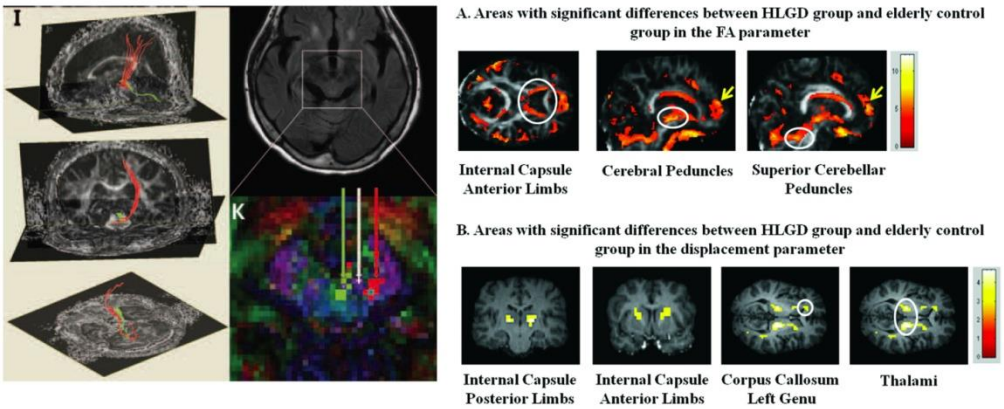


Figure 49 : Atteinte de la substance blanche et des faisceaux de fibres chez des patients avec HLGD.

A gauche : Anomalies des fibres de la substance blanche. A droite : Cartes statistiques des régions indiquant des différences entre le groupe contrôle et le groupe HLGD pour le paramètre d'anisotropie fractionnelle et de déplacement. Les cercles blancs indiquent une anisotropie fractionnelle diminuée et un déplaceement augmenté (Kafri et al., 2013).

Toutefois, certains patients avec HLGD n'ont pas de lésions de la substance blanche (Huber-Mahlin et al., 2010) (Huber-Mahlin, 2010) et certains sujets avec de larges lésions de la substance n'ont pas de troubles de la marche et de l'équilibre (Bloem et al., 2000; Kafri et al., 2013; Viswanathan and Sudarsky, 2011). Ceci suggère que ces lésions ne sont pas probablement pas suffisantes ou nécessaires pour induire de tels troubles (Giladi et al., 2005) et que d'autres lésions et/ou un dysfonctionnement au sein des circuits impliqués dans le contrôle du pattern locomoteur et de l'équilibre pourraient jouer un rôle. Finalement, l'origine de ces troubles est probablement multifactorielle, avec en particulier le rôle délétère de certains médicaments sur le contrôle postural dans cette population âgée tels que les traitements psychotropes (French et al., 2006).

Progamme de recherche 3. Les « higher-level gait disorders » chez le sujet âgé : une pathologie mésencéphalique ?

Introduction, questions et objectifs de l'étude :

Les troubles de la marche et de l'équilibre avec chutes sont un problème majeur de santé publique chez les personnes âgées. Parmi cette population, 10-20% ont des troubles de la marche et de l'équilibre dont l'origine reste inconnue, dénommés « Higher-Level Gait Disorders » (HLGD) (Nutt et al., 1993). Ces patients ont comme signes cardinaux, une marche précautionneuse avec des troubles fonctionnels de la mobilité, une grande peur de tomber et des réponses poturales anormales (Giladi et al., 2005). Le suivi révèle une dégradation progressive de ces troubles, en particulier du frezing de la marche suggérant un processus dégénératif (Giladi et al., 2007; Huber-Mahlin et al., 2010). On retrouve également une incontinence urinaire, des signes extrapyramidaux légers à modérés non dopasensibles tels que le freezing de la marche, un déficit cognitif modéré avec une altération des fonctions exécutives (Giladi et al., 2005). Des lésions profondes de la substance blanche sont retrouvées chez 40 % des patients. Toutefois, aucune lésion n'est retrouvée chez plus de la moitié des patients, ne permettant pas d'expliquer l'origine des troubles (Giladi et al., 2005). En lien avec la physiologie de la marche et de l'équilibre chez l'homme, de nombreuses combinaisons de dysfonctions corticales et d'interruption de connections entre les régions corticales et entre le cortex, les GB et le tronc cérébral pourraient perturber la marche et l'équilibre.

L'objectif de ce travail était de comprendre le rôle des lésions et/ou d'un dysfonctionnement cérébral(es) chez des patients souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre de type HLGD. Pour cela, nous avons étudié l'intiation de la marche, phase de transition d'une posture stable vers une position instable, chez des patients avec HLGD en comparaison à des sujets sains appariés en âge, en lien avec la symptomatologie clinique et l'anatomie cérébrale. Nous avons mesuré également par imagerie cérébrale, les changements structuraux de la substance grise et les lésions de la substance blanche afin de déterminer les corrélats neuronaux des troubles de la marche et de l'équilibre présents chez ces patients.

Higher-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease?
Journal of Neurology

J Neurol
DOI 10.1007/s00415-013-7174-x

ORIGINAL COMMUNICATION

High-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease?

Adèle Demain · G. W. Max Westby · Sara Fernandez-Vidal · Carine Karachi · Fabrice Bonneville · Manh Cuong Do · Christine Delmaire · Didier Dormont · Eric Bardinet · Yves Agid · Nathalie Chastan · Marie-Laure Welter

Received: 11 September 2013 / Revised: 21 October 2013 / Accepted: 22 October 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract The pathophysiology of gait and balance disorders in elderly people with 'higher level gait disorders' (HLGD) is poorly understood. In this study, we aimed to identify the brain networks involved in this disorder. Standardised clinical scores, biomechanical parameters of gait initiation and brain imaging data, including deep white matter lesions (DWML) and brain voxel-based morphometry analyses, were assessed in 20 HLGD patients in comparison to 20 age-matched controls. In comparison to controls, HLGD patients presented a near-normal preparatory phase of gait initiation, but a severe alteration of both locomotor and postural parameters of first-step execution, which was related to 'axial' hypokinetic-rigid signs. HLGD patients showed a significant grey matter reduction in the mesencephalic locomotor region (MLR) and the left primary motor cortex. This midbrain atrophy was related to the severity of clinical and neurophysiologically determined balance deficits. HLGD patients also showed a reduction in speed of gait, related to 'appendicular' hypokinetic-rigid signs and frontal-lobe-like cognitive deficits. These last two symptoms were correlated with the severity of DWML, found in 12/20 HLGD patients. In conclusion, these data suggest that the gait and balance deficits in HLGD mainly result from the lesion or

A. Demain · G. W. M. Westby · S. Fernandez-Vidal · C. Karachi · D. Dormont · E. Bardinet · Y. Agid · M.-L. Welter
Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épiniere (CRICM), Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMR-S975, Paris, France

A. Demain · G. W. M. Westby · S. Fernandez-Vidal · C. Karachi · D. Dormont · E. Bardinet · Y. Agid · M.-L. Welter
Inserm, U975, Paris, France

A. Demain · G. W. M. Westby · S. Fernandez-Vidal · C. Karachi · D. Dormont · E. Bardinet · Y. Agid · M.-L. Welter
CNRS, UMR 7225, Paris, France

S. Fernandez-Vidal · C. Delmaire · E. Bardinet
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Paris, France

F. Bonneville
Service de Neuroradiologie, Hôpital Rangueil, Toulouse, France

F. Bonneville
INSERM UMR 825, CHU Purpan, Toulouse, France

M. C. Do
UFR STAPS, Université de Paris Sud-11, Orsay, France

M. C. Do
Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique-ISIR, UPMC, Paris, France

C. Delmaire
Service de Neuroradiologie, CHRU, Lille, France

D. Dormont
Département de Neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

N. Chastan
Service de Neurophysiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Rouen, France

N. Chastan · M.-L. Welter
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Centre d'Investigation Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

M.-L. Welter (✉)
Département de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
e-mail: marie-laure.welter@psl.aphp.fr

Published online: 08 November 2013

dysfunction of the network linking the primary motor cortex and the MLR, brain regions known to be involved in the control of gait and balance, whereas cognitive and 'appendicular' hypokinetic-rigid signs mainly result from DWML that could be responsible for a dysfunction of the frontal cortico-basal ganglia loops.

Keywords Higher-level gait disorders · Gait initiation · MRI · Mesencephalic locomotor region

Introduction

Gait and balance disorders represent a major health problem in the elderly population [1]. The term higher-level gait disorders (HLGD) has been proposed when no specific disease can be identified [2, 3]. HLGD patients show slow gait with shorter strides, poor balance with falls, and gait initiation problems, including freezing of gait [4, 5]. Frontal release and hypokinetic-rigid signs are present, suggesting a dysfunction of the frontal cortex and the basal ganglia [3]. Deep white matter brain lesions (DWML) are observed in about half of cases [5]. In the elderly population, the presence of such lesions has been related to gait disorders and/or falls [6], which has led some authors to propose a vascular origin for this syndrome [1, 7]. However, half of HLGD patients have no DWML [5] and about 20 % of patients with large DWML show neither gait nor balance disorders [1, 8]. These contradictory clinical reports raise the question of the physiological basis of gait and balance disorders in HLGD patients, and suggest the presence of brain lesions or dysfunction in addition to DWML [3, 9].

In mammals, the control of gait and balance involves several brain structures, in particular, the frontal cortico-basal ganglia network, which includes the primary motor cortex, premotor and supplementary motor areas and the basal ganglia. As a key structure, the importance of the midbrain mesencephalic locomotor region (MLR), comprising the pedunculopontine (PPN) and cuneiform nuclei (CN) [9], has recently been highlighted with respect to Parkinson's disease (PD). Indeed, gait and balance disorders unresponsive to levodopa treatment in parkinsonian patients have been related to midbrain atrophy and loss of PPN cholinergic neurons [10–12], with an improvement of falls with low frequency deep brain stimulation of the PPN area [13]. In healthy volunteers, the MLR has been shown to be activated during both real and imaginary gait and postural control [12, 14–20]. In animals, MLR electrical stimulation modulates muscle tone and elicits treadmill locomotion [21], and specific lesions of the cholinergic PPN neurons in monkeys induce gait and postural deficits [10].

Taking all these data into account, we hypothesised that lesion or dysfunction of the MLR region could induce the gait and balance disorders presented by HLGD patients [4, 5].

In the present study, we used a multidisciplinary approach with clinical assessments, brain imaging, and biomechanical and neurophysiological recordings to better understand the neural substrate of gait and balance disorders in HLGD patients, with the MLR, the basal ganglia and the frontal cortex seen as the most likely candidates.

Methods

Subjects

Thirty patients referred to the Neurology Department of the Pitié-Salpêtrière Hospital for levodopa-unresponsive hypokinetic-rigid gait and balance disorders were included in the study (14F/16M, mean age [SD]: 75.5 [9.8] years; mean disease duration [SD]: 4.2 [2.4] years). Inclusion criteria for HLGD were gait and balance disorders with no evidence of rheumatological, orthopaedic or neurological disease that could explain the signs [4, 5]. Exclusion criteria were: motor or sensory lower limb deficit or pyramidal spasticity, cerebellar ataxia, oculomotor palsy, vestibular deficit, pain during walking, resting tremor, parkinsonian symptoms responsive to dopaminergic treatment, orthostatic hypotension, limb apraxia, history of stroke, encephalitis, head injury, loss of consciousness, use of dopamine receptor blocking agents or dementia. Patients with focal brain lesions other than a single lacunar infarct or with possible chronic hydrocephalus were also excluded. All subjects gave informed written consent and the study was approved by the local ethical committee (University Paris VI, INSERM: RBM: 02-60, ClinicalTrials.gov Registration: NCT00139321).

All patients performed the test procedure at the time of inclusion (see below), but after a prospective follow-up of more than 4 years, 20 were diagnosed with HLGD (9F/11M, mean age [SD]: 77.0 [6.8] years; mean disease duration [SD]: 3.9 [2.9] years) and compared to 20 age-matched controls (10F/10M; mean age [SD]: 76.1 [6.6] years). Ten patients were finally excluded because they developed PD ($n = 2$), multiple system atrophy (MSA) ($n = 3$), progressive supranuclear palsy (PSP) ($n = 1$), frontotemporal dementia ($n = 1$), cerebellar ataxia ($n = 2$) or vascular parkinsonism ($n = 1$).

Test procedure

Clinical evaluation

Gait and balance disorders were assessed by both patient interview and objective clinical examination, using the

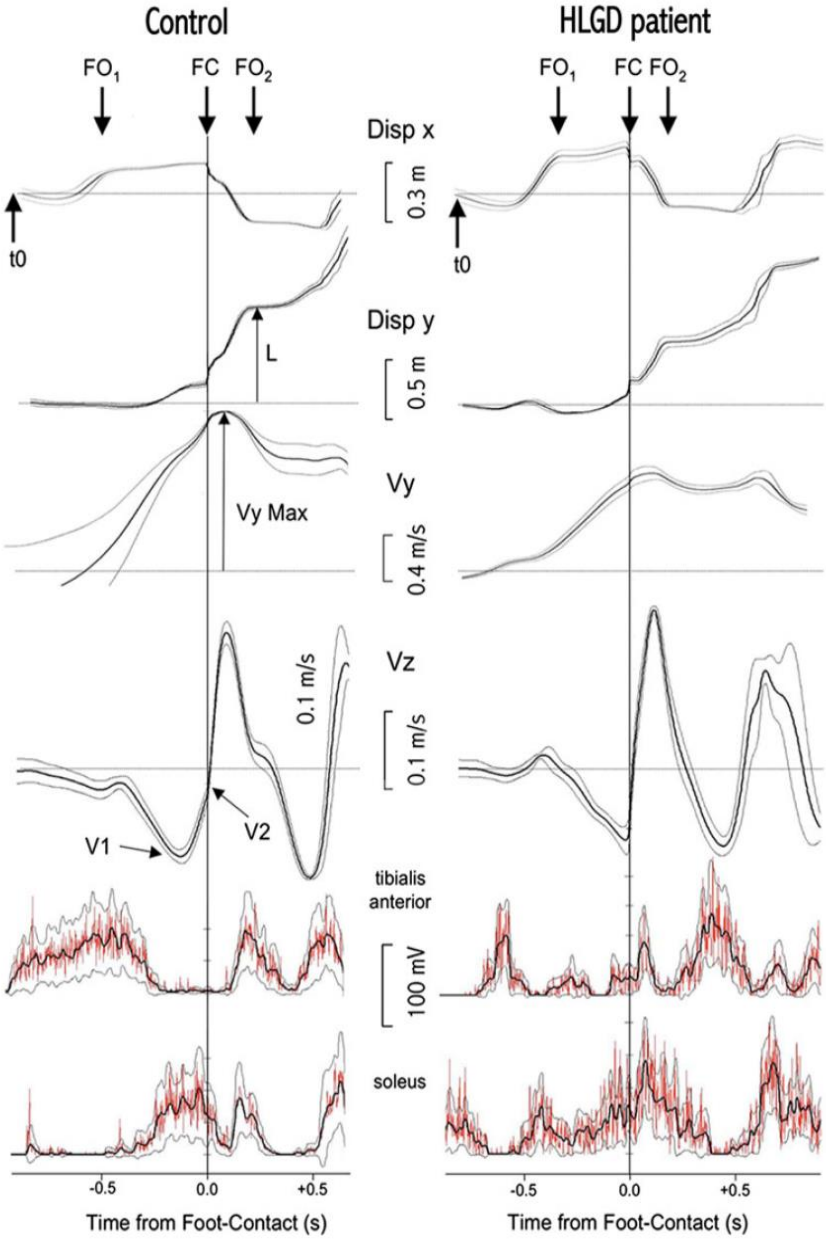


Fig. 1 Biomechanical parameters and leg muscle activity during gait initiation in an individual control subject and an HLGD patient in the fast gait condition. From *top* to *bottom*, *curves* represent the smoothed mean of ten trials (Tukey algorithm, ± its 95 % confidence limits) and show the mediolateral (Disp X) and anteroposterior (Disp y) CP displacements, antero-posterior CP velocity (*Vy*) and vertical CG velocity (*Vz*). The smoothed and rectified electromyography (EMG) activity of the anterior tibialis and soleus muscles of the stance leg is shown at the bottom with its 95 % confidence limits (large black trace) superimposed on the unsmoothed mean rectified EMG. The mediolateral (x) displacement of the CP enables the measurement of the lateral displacement of the CP before foot-off (mediolateral APAs) and the step width. The anteroposterior (y) displacement of the CP enables the measurement of the posterior displacement of the CP before the foot-off (anteroposterior APAs), the step length (L), and the speed of the execution of the gait initiation (L/(*t*FC-*t*FO1)). With the anteroposterior velocity of the CG, the maximum forward velocity (*Vy*) was measured at the end of the first step. The CG vertical velocity curve enables us to measure the position of V1 (negative peak of the CG vertical velocity) and V2 (CG vertical velocity at the time of foot-contact) and the braking index ((V1−V2)/V1 × 100). In the control subject shown here, the vertical velocity of the CG describes a V shape indicating a fall in the CG (V1). Just before foot-contact, active braking occurs and the vertical velocity increases (V2). The HLGD patient shows no active braking (V1 = V2). *t0* time of the first biomechanical event, *FO1* foot-off of the swing leg, *FC* foot-contact of the swing leg, *FO2* foot-off of the stance leg

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III) [22] and the Rating Scale for Gait Evaluation (RSGE) [23]. Individual interview items of particular interest were freezing episodes and falls (items 13 and 14 of the UPDRS, respectively). Objective examination included the assessment of hypokinetic-rigid signs by calculating the 'axial' (UPDRS III items: 18-speech + 22a-nuchal rigidity + 28-posture + 29-gait + 30-postural stability, range 0–20) and 'appendicular' (UPDRS III total less the 'axial', range 0–88) scores [22]. Cerebellar, autonomic, pyramidal and oculomotor functions were also assessed clinically [24]. Cognitive function was examined using the mini-mental status examination (MMSE) and the frontal assessment battery (FAB) [25].

Gait initiation walking test

The gait initiation process was specifically studied, as this requires simultaneous forward movement (locomotion) and balance control in order to maintain stability and prevent falling. Locomotion was characterised by the measures of step length (L) and velocity (Vm), and balance control by the measure of both anticipatory postural adjustments (APAs, the period between the first biomechanical event [*t*0] and foot-off of the swing leg [FO1]), that occur before leg lifting, and of the vertical acceleration of the centre of gravity (CG) during the execution of the first step. The vertical velocity of the CG enables us to measure the braking index ([V1−V2]/V1 × 100, where a value below 25 % is considered abnormal) (Fig. 1) [11, 26, 27].

Biomechanical parameters of gait initiation were recorded using a force platform (0.9 × 1.8 m, AMT Inc LG6-4-1). Subjects, barefoot and standing upright, were instructed to commence walking for 5 m following an auditory cue under two conditions: 'natural' (usual walking pace) and 'fast' (walking as fast as possible taking large steps), with ten trials being performed in each condition. The accelerations and velocities of the CG and centre of foot pressure (CP) displacement of the first two steps were calculated, and the lower limb EMG was concomitantly recorded (Fig. 1) [11].

Image acquisition and processing

Among the 40 subjects, 16 HLGD patients were recruited for the magnetic resonance imaging (MRI) study (8F/8M, mean age: 75.7 [5.7] years), because MRI acquisition or processing problems preventing further analysis occurred for four patients. These were compared to 16 controls (8F/7M, mean age: 69.2 [5.9] years). Images were acquired using a standard head coil on a 1.5 T General Electric Signa^{TM} magnet [11]. First, MRI scans were examined for any signal abnormalities (leukoaraiosis or lacunar infarctions) in the white matter. The extent of leukoaraiosis was graded from none (grade 0) to severe (grade 4) [28]. Second, three morphometric analyses were performed: (1) measurement, by manual delineation, of the mesencephalic surface area on T2 images, normalised by division with the brain parenchymal volume (automatically measured on T1 images using the fslstats function, FMRIB's Software Library) [11]; (2) calculation of the magnetic resonance parkinsonism index (MRPI), as previously described [29], shown to predict the progression of clinically unclassified parkinsonism towards PSP phenotypes [30]; and (3) a voxel-based morphometry (VBM) analysis of T1 images to examine the changes in the grey and white matter concentration with the Statistical Parametric Mapping 8 software package (SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). Anatomical locations of the resulting map at the cortical level were identified with the TalairachClient 2.4.2 [31, 32]. Because of our a priori hypothesis, we also used a small volume correction (SVC), comprising the basal ganglia structures and brain stem (which includes the midbrain, the pons and the superior and middle cerebellar peduncles) by designing two masks. To precisely determine the location of the differences in the VBM analysis, we used a validated three-dimensional (3D) histological and deformable atlas of the basal ganglia and midbrain area that includes the PPN and the CN [13, 20, 33].

Statistical analysis

Ten-trial averages were calculated for each gait initiation parameter, and mean values and standard deviations were calculated for each condition.

For biomechanical parameters of gait initiation, comparison of HLGD patients with controls was performed using the non-parametric Mann–Whitney *U*-test. The Wilcoxon Signed-Ranks test was used to compare the natural and fast gait conditions parameters, in both patients and controls. To determine the relationship between clinical, biomechanical and imaging data, we first performed a univariate Spearman correlation test, followed by a stepwise multiple regression analysis for variables found to be significant.

For the imaging data, the SPM8 factorial design specification was used in order to establish the statistical global linear model (*t*-tests) that allows us to compare the two groups. An analysis of covariance (ANCOVA) was designed to investigate focal grey and white matter volume differences between subject groups. Age and intracranial volume were also incorporated as covariates. The level of statistical significance was set as $P < 0.001$ throughout the whole brain, and clusters were ultimately considered significant at $P < 0.05$, corrected (family-wise error-FWE) for multiple comparisons.

Results

Clinical features

Twelve out of 20 HLGD patients and 9/20 controls had cardiovascular risk factors (HLGD patients: hypertension: $n = 8$; cardiac infarct: $n = 2$; dyslipidemia: $n = 4$; diabetes: $n = 1$; Controls: hypertension: $n = 5$; dyslipidemia: $n = 3$, diabetes: $n = 1$).

All 20 HLGD patients had hypokinetic-rigid symptoms with mainly 'axial' involvement (mean ± SD 'axial hypokinetic-rigid' score = 6.5 ± 3.1, RSGE score = 25.5 ± 9.8) and fewer 'appendicular' motor signs (mean ± SD 'appendicular hypokinetic-rigid score' = 11.1 ± 8.1). Five patients showed a slow decrease in vertical ocular pursuit in the up ($n = 5$) or down direction ($n = 2$) and/or a slow unlimited horizontal pursuit deficit ($n = 2$). Four patients had significant urinary incontinence, one following prostatic surgery. None of the patients displayed pyramidal syndromes, cerebellar ataxia or symptomatic orthostatic hypotension.

Neuropsychological assessment

The MMSE showed no significant difference between HLGD patients (mean ± SD = 27.6 ± 2.5) and controls (mean ± SD = 28.9 ± 1.2, $P = 0.06$). Conversely, the FAB score was below 15 in 11/20 patients and significantly lower than controls (mean ± SD in HLGD patients = 13.2 ± 3.7 and controls = 17.5 ± 0.6, $P < 0.01$).

Gait initiation parameters (Table 1)

The mean duration of the APAs and posterior and lateral CP displacements showed no significant difference between HLGD patients and controls. During gait initiation execution, the mean width, length and maximum anteroposterior velocity of the first step were all significantly lower in HLGD patients than controls (Table 1).

In the natural gait initiation condition, 16/20 patients had step lengths below 35 cm; therefore, a small fall in the CG occurred and no braking was necessary [11]. In the four remaining patients, the braking index was significantly lower than controls. In the fast gait initiation condition, 13/20 patients showed a step length > 35 cm with a persistent decrease in the braking index compared to controls. In patients with impaired braking, leg muscle activation timing was altered, with a delayed activation of the soleus of the stance leg and a concomitant activation of both anterior tibialis and soleus muscles (Fig. 1). The mean gait initiation execution and braking durations ([*t*FC–*t*FO1] and [*t*FC–*t*V1], respectively) showed no significant difference between HLGD patients and controls, but the double-stance duration (*t*FC–*t*FO2) was significantly higher in HLGD patients.

Table 1 Biomechanical characteristics of gait initiation in 20 HLGD patients and 20 age-matched controls

	Natural gait		*P* value	Fast gait		*P* value
	Control group	HLGD group		Control group	HLGD group	
Anticipatory postural adjustments (*t*0–*t*FO1)						
Lateral CP displacement, mean (SD) (cm)	3.11 (0.67)	3.45 (4.89)	0.23	3.21 (0.56)	3.81 (2.18)	0.001
Posterior CP displacement, mean (SD) (cm)	−4.28 (1.60)	−4.39 (4.56)	0.83	−6.73 (1.63)	−4.94 (2.14)	0.57
APA duration (*t*0–*t*FO1), mean (SD) (ms)	0.60 (0.15)	0.58 (0.14)	0.27	0.59 (0.09)	0.58 (0.18)	0.34
Gait initiation execution (*t*FO1–*t*FC)						
Step width–W, mean (SD) (m)	0.17 (0.04)	0.07 (0.02)	<0.001	0.18 (0.03)	0.08 (0.03)	<0.001
Step length–L, mean (SD) (m)	0.53 (0.08)	0.28 (0.10)	<0.001	0.69 (0.11)	0.42 (0.15)	<0.001
Maximum AP velocity of the CG–Vm, mean (SD) (m/s)	0.87 (0.17)	0.49 (0.17)	<0.001	1.29 (0.22)	0.76 (0.27)	<0.001
CG Fall–V1, mean (SD) (m/s)	−0.11 (0.04)	−0.06 (0.03)	<0.001	−0.21 (0.04)	−0.11 (0.05)	<0.001
CG vertical velocity at foot-contact–V2, mean (SD) (m/s)	−0.06 (0.03)	−0.05 (0.02)	0.07	−0.10 (0.05)	−0.07 (0.05)	0.16
[V1−V2], mean (SD) (m/s)	0.05 (0.03)	0.02 (0.02)	<0.001	0.11 (0.04)	0.03 (0.03)	<0.001
Braking of CG fall, mean (SD) (%)	44.4 (19.5)	28.6 (≈12.9)	0.02	52.8 (19.8)	39.5 (29.4)[a]	0.01
Braking of CG fall duration, mean (SD) (ms)	83.7 (38.2)	98.0 (≈39.8)	0.09	94.0 (20.9)	88.1 (63.8)[a]	0.14
Double stance duration (ΔtFC–*t*FO2) (ms)	231.6 (47.3)	286.1 (70.3)	0.02	176.7 (17.8)	221.7 (65.0)	0.02

[a] Values were calculated for the four patients with a step length > 35 cm in the natural gait condition and for the 13 patients with a step length > 35 cm in the fast gait condition

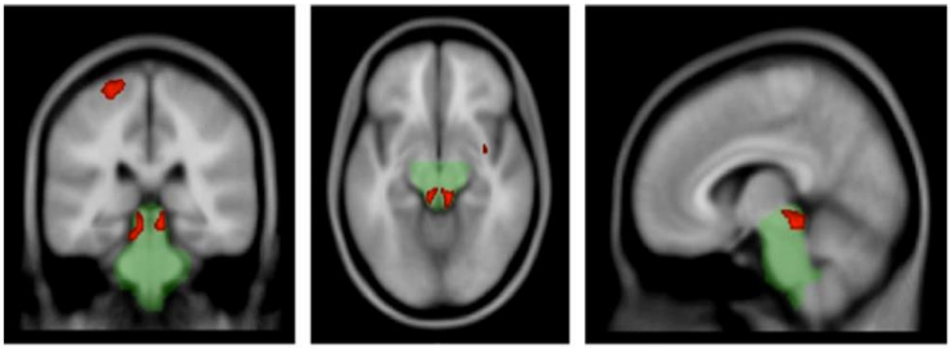
AP anteroposterior, *APA* anticipatory postural adjustments, *CG* centre of gravity, *FC* foot-contact, *FO* foot-off, *ML* mediolateral

In the fast compared to the natural gait condition, all the gait initiation parameters were higher, except for the duration of APAs, step width, braking index and duration, in both HLGD patients and controls (Table 1).

Brain lesions and morphometric abnormalities

Single lacunae were found in eight patients (putamen, $n = 5$; pons; $n = 2$, cerebral peduncle, $n = 1$) and four controls (putamen, $n = 2$; pons, $n = 1$; cerebral peduncle, $n = 1$). Lesions in the periventricular white matter were found in 12 HLGD patients (mean grade: 1.3 [1.1]) and six controls (mean grade: 0.6 [0.8], $P = 0.05$). Six patients and three controls also showed small white matter lesions in the pons (mean grade: 0.7 [1.0] and 0.2 [0.4], respectively, $P = 0.07$).

A significant decrease in grey matter density of the left primary motor cortex and bilaterally in the midbrain was found in HLGD patients using VBM measurement with SVC (Fig. 2). The grey matter decrease was located bilaterally in the posterior region of the midbrain and involved parts of both the CN and the PPN (Fig. 2). No significant difference in grey matter density was found in the pons, superior and middle cerebellar peduncles (Fig. 2), the basal ganglia or the thalamus. No significant difference in white matter density was found between HLGD patients



Anatomical label	Cluster size	Hemisphere	Z-value	P-value	X	Y	Z
Primary motor cortex	486	L	4,05	0,025	-20	-24	65
Posterior midbrain*	114	L	4,15	0,014	7	-29	-17
Posterior midbrain*	122	R	4,17	0,013	-10	-28	-17

Results are thresholded at p< 0.001 (clusters were considered significant at p< 0.05 FWE corrected); * with small volume correction. All coordinates given in Talairach space.

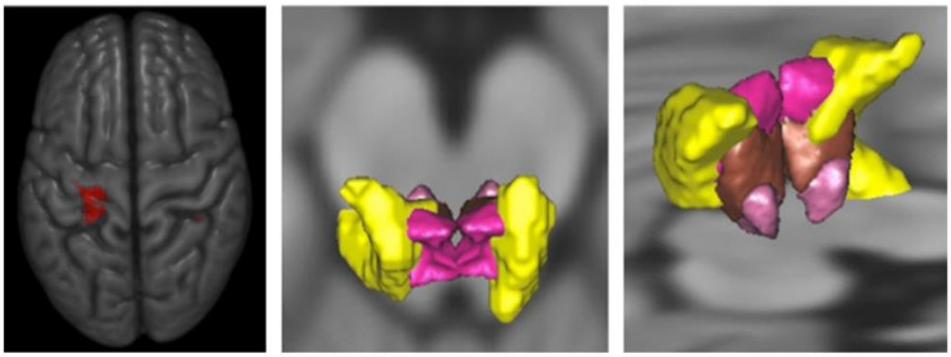


Fig. 2 Brain voxel-based morphometry analysis in HLGD patients as compared to controls. *Top* Statistical parametric map of reduced grey matter (*red*) in the left primary motor cortex and MLR superimposed on the MNI152 template. *Left* frontal, *centre* axial and *right* sagittal views. The mask used for the MLR small volume correction analysis is shown in *green*. *Centre* Significant reduction in VBM grey matter analysis in HLGD patients compared to controls. *Bottom* 3D representations of the SPM reduced grey matter. *Left* Anatomical location of the high intensity region of the cortex (*red*). *Centre* and *right*: Anatomical location of the high intensity region of the midbrain (*yellow*) verified using the 3D histological and deformable YeB atlas [20, 33]. This atlas was mapped onto the MNI template through a validated intensity-based deformation procedure adapted for subcortical structures. The structures shown are (from *top* to *bottom*): cuneiform nucleus (*pink*), dorsal PPN (*brown*) and ventral PPN (*purple*)

Table 2 Correlation coefficients for cognitive status, clinical and biomechanical characteristics of gait and brain imaging data in HLGD patients

	'Axial' hypokinetic-rigid signs[a]					'Appendicular' hypokinetic-rigid signs[a]	Brain imaging data	
	Freezing of gait	Falls	Axial score	Gait	Postural stability		*N*-mesencephalon surface area	DWML
Cognition (FAB score)	−0.03	−0.36	−0.42	−0.24	**−0.52**[b]	**−0.72**[b,c]	0.03	−0.45
Gait initiation parameters								
Anticipatory postural adjustments								
Lateral CP displacement	**0.48**[b]	**0.49**[b]	**0.67**[b, c]	**0.52**[b]	**0.49**[b]	0.43	**−0.52**[b]	−0.15
Posterior CP displacement	**−0.48**[b]	**−0.52**[b]	**−0.60**[b,c]	**−0.58**[b]	**−0.51**[b]	−0.21	**0.48**[b]	0.15
Gait initiation execution								
Step width	**−0.52**[b]	−0.15	−0.39	**−0.59**[b,c]	−0.40	−0.44	−0.11	−0.11
Step length	−0.06	0.29	−0.37	−0.31	−0.23	−0.16	0.14	0.25
Maximum AP velocity of the CG	−0.03	0.17	−0.42	**−0.48**[b]	−0.34	**−0.52**[b]	−0.08	**−0.49**[b]
Braking of the CG fall	−0.37	0.19	−0.20	−0.02	**−0.48**[b,c]	−0.39	**0.49**[b]	0.33
Double stance duration	−0.20	−0.11	0.26	0.19	0.15	0.15	**−0.50**[b]	−0.17
Brain imaging data								
N-mesencephalon surface area	−0.23	**−0.61**[b,c]	0.20	−0.18	**−0.48**[b]	−0.22	–	–
Deep white matter lesions (DWML)	**0.59**[b]	−0.09	0.41	0.43	0.42	**0.73**[b,c]	0.06	–

FAB frontal assessment battery, *AP* anteroposterior, *CG* centre of gravity, *CP* centre of foot pressure, *DWML* deep white matter lesions, *N-mesencephalon* normalised-mesencephalon

[a] See "Patients and methods".

Entries in bold = [b]: $P < 0.05$ after univariate analysis (non-parametric Spearman correlation) and [c] $P < 0.05$ after multivariate analysis (stepwise multiple regression analysis)

and controls (not shown). The MRP index was 6.4 ± 2.3 in HLGD patients and 5.9 ± 1.4 in healthy controls ($P = 0.72$), with no patient having an MRP index greater than 13.55.

Relationship between clinical, neurophysiological and imaging data in HLGD patients

The FAB score was significantly correlated to the postural stability and 'appendicular' hypokinetic-rigid signs and scores (Table 2) and with the maximum AP-CG velocity ($r = 0.48$, $P = 0.04$, not shown). Age and MMSE scores were not found to be significantly related to any clinical or biomechanical parameters of gait (not shown).

The severity of 'axial' hypokinetic-rigid signs, freezing of gait, falls, and postural instability were significantly correlated to the lateral and posterior displacements of the CP during the APAs (Table 2). The freezing of gait score was also significantly related to the step width, the gait score to the step width and the maximum AP-CG velocity, and the postural stability score to the braking index (Table 2). The severity of 'appendicular' hypokinetic-rigid signs was only related to the maximum AP-CG velocity (Table 2).

The N-mesencephalon surface area was significantly negatively correlated with the falls and postural stability score, the lateral and posterior displacements of the CP during the APAs, the braking index, and double-stance duration (Table 2, Fig. 3a). The severity of DWML was significantly correlated with the severity of freezing of gait and 'appendicular' hypokinetic-rigid signs and with the maximum AP-CG velocity (Table 2; Fig. 3b). The severity of DWML also tended to be related to the FAB score (Table 2; Fig. 3b).

Multiple step-wise regression analysis showed that the severity of falls was dependent upon the N-mesencephalon surface area, whereas the severity of 'appendicular' hypokinetic-rigid signs was dependent upon the severity of DWML (Table 2).

Discussion

In this selected group of elderly HLGD patients, we found a disruption of gait initiation execution with poor postural control, mainly related to bilateral focal atrophy of the MLR. The cognitive deficit and 'appendicular' hypokinetic-rigid signs observed in these patients were found to be mainly related to deep periventricular white matter lesions.

HLGD patients were carefully selected using validated criteria [4]. They all displayed a hypokinetic-rigid syndrome with mild frontal-type cognitive disorders [3–5], which are implicated, in part, with the slow gait

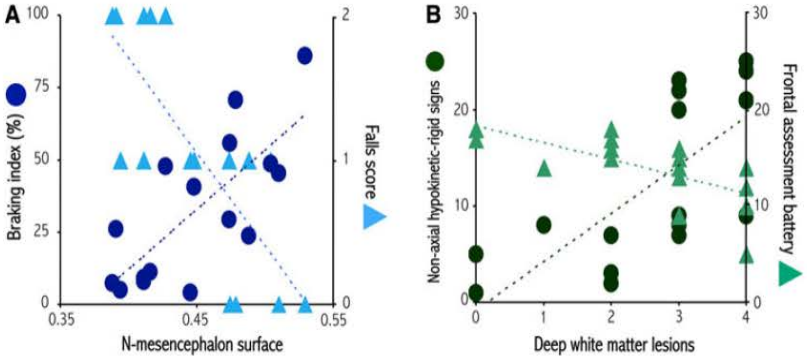


Fig. 3 Relationship between biomechanical parameters of gait initiation, clinical gait and balance disorders and brain lesions and atrophy. The *graphs* represent the relationship between **a** the N-mesencephalon surface area and the braking index (*blue circles*) and the falls score (*blue triangles*), **b** deep white matter lesions and 'appendicular' hypokinetic-rigid signs (*green circles*) and the frontal assessment battery score (*green triangles*)

characteristics of the elderly [34]. These clinical signs suggest that the HLGD patients had suffered a dysfunction of the basal ganglia and/or its output structures, with a striatal dopaminergic denervation, as reported in healthy elderly adults with reduced gait speed [35]. Since neither DAT-Scans nor neuropathological analyses were performed, the possibility of a striatal dopaminergic denervation or a known neurodegenerative parkinsonian syndrome, such as PD, a PSP or MSA, cannot be totally excluded. However, our results suggest that this is unlikely to be the case, because: (1) despite a disease duration > 8 years, no patient developed clinical oculomotor supranuclear palsy, cerebellar deficits or dysautonomia [36]; (2) the gait initiation parameters were different from those reported in neurodegenerative parkinsonian syndromes with no deficit in the preparatory phase [37, 38] and little reduction in postural control [39]; (3) imaging analysis showed no basal ganglia, pons, middle and superior cerebellar peduncles, cerebellum or cortical damage typically seen in such patients with neurodegenerative disorders [30, 40, 41].

Role of midbrain atrophy in gait and balance disorders of HLGD patients

In our study, gait and balance disorders of HLGD patients, in particular falls and braking deficit, were found to be related to midbrain atrophy. In comparison to controls, HLGD patients showed a significant bilateral reduction in grey matter density of the midbrain area involving both the CN and the PPN. Interestingly, we found a disrupted coupling of preparatory postural adjustments (almost normal) and step execution (severely altered) in our HLGD patients, which could be responsible for falling. In healthy adults, the integrated neural networks for posture and locomotion are activated in parallel, to generate a postural command (for segmental orientation and balance) and a step command [42, 43]. Little is known about the brain regions involved in this integration in humans, however. The MLR would appear to be an ideal candidate to support this physiological function, as its two nuclei, the PPN and the CN, are known to control principally posture and locomotion, respectively [21]. The MLR is also part of a complex network: it receives large inhibitory inputs from the basal ganglia and pontomedullary reticular formation, but also from the spinal cord sensory afferents; it projects in turn excitatory ascending afferents to the basal ganglia and descending projections to several midbrain, pontine and reticular formation nuclei, deep cerebellar nuclei and spinal cord [44]. Lesion or dysfunction of this region could lead to the defective coupling of the postural adjustment-locomotion process found in our patients. Consistent with this idea, patients with focal MLR lesions and parkinsonian patients with a decrease in the grey matter density of the midbrain surface area show similar deficits in the gait initiation process and balance control [11, 12, 45, 46]. In line with these clinical data, experimental lesions of the PPN cholinergic neurons in aged monkeys induce postural and gait deficits [10]. Finally, this suggests that the atrophy of the MLR found in HLGD patients could be the major explanation for the marked alteration of step execution with the loss of coupling between postural adjustment and locomotion.

Role of deep brain white matter lesions in gait and balance disorders and cognitive deficit of HLGD patients

As previously reported, HLGD patients presented periventricular supratentorial white matter lesions, usually considered to correspond to leukoarariosis [5, 47], that could be related to the cardiovascular risk factors we

observed. In our patients, the severity of DWML was significantly related to the 'appendicular' hypokinetic-rigid signs and tended to be related to the frontal-lobe–like cognitive deficit (Table 2). This suggests that these symptoms mainly result from a dysfunction and/or disconnection of the loops linking the basal ganglia and the cortical prefrontal areas, as previously reported in elderly subjects with mild hypokinetic-rigid signs [48, 49]. The reduction in gait velocity was also related to the extent of such lesions, as reported in the elderly population [1, 6, 7], suggesting that DWML play a role, at least in part, in the gait velocity reduction observed in these patients [6]. However, the fact that DWML were not found in all patients [5] and that healthy older persons may have DWML without gait or balance disorders [50] indicates that these lesions are not sufficient to provoke HLGD.

Role of the cortical lesions in gait and balance disorders of HLGD patients

HLGD patients showed a near normal preparatory phase of the gait initiation process (in amplitude and duration), but a severe alteration of gait initiation execution. Nevertheless, patients were able to increase the length and velocity of the first step when asked to, although to a lesser degree than controls. These results suggest that step length and velocity reductions observed in HLGD patients may be related to a decrease in muscle strength, or more specifically, to a defective internal generation of adaptive step length [26, 51]. Nevertheless, a peripheral process could not be totally ruled out, such a strength deficit could be the consequence of the atrophy of the medial primary cortex found in our HLGD patients, as suggested by the presence of an underactivation of the primary motor cortex during walking in PD patients presenting such a deficit [12]. It has also been shown by means of imaging, near-infrared spectroscopic [14, 15, 18, 20] and excitatory transcranial magnetic stimulation [52] techniques that in healthy subjects, this cortical region is involved in gait initiation execution. In addition, HLGD patients have postural control deficits, which may also result, at least in part, from the atrophy seen in the primary motor cortex. Consistent with this hypothesis, TMS activation of the primary motor cortex has been shown to be facilitated by an upright standing position as compared to a supported standing condition [19], but also induced by a signalled postural perturbation [17]. This suggests that the atrophy of the medial primary cortex found in HLGD patients may contribute not only to the reduction of step length [42] and velocity, but also to the balance deficit. Even if the observation of nervous system atrophy does not necessarily reflect the existence of neurodegeneration, as the motor cortex projects directly to the MLR, the atrophy at this level may result from retrograde degeneration [21, 53], leading to a dysfunction of this specific network in HLGD patients. Another explanation for this cortical involvement could be the presence of others neurodegenerative processes, such as β-Amyloid deposition, as reported in healthy older adults [54] and recently shown to be related to postural instability and gait disorders in PD patients [55].

In conclusion, our results indicate that HLGD patients may suffer a neurodegenerative disease that particularly affects the MLR, in combination with DWML. Future longitudinal studies, using new imaging techniques (diffusion tensor imaging, resting state analysis, position emission tomography) and neuropathological examination would be required to further explore the physiopathology of gait and balance disorders of the ageing population.

Acknowledgments This study was supported by the Institut National de la Recherche Médicale, the 'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière' (ICM) Foundation, the 'Régie Autonome des Transports Parisiens' (RATP), the Agence Nationale de la Recherche Programme for Young Researchers (R05121DS) and ANR-06-NEURO-006-01. We extend our deepest thanks to all the patients who participated in this research with great dedication.

Conflicts of interest A Demain was in receipt a grant from the ICM Foundation. E Bardinet received grants from Medtronic for the development of the 3D atlas of the basal ganglia. ML Welter received research support from the ICM Foundation and the Agence Nationale de la Recherche, and consulting fees from Medtronic and Teva-Lundbeck. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Viswanathan A, Sudarsky L (2012) Balance and gait problems in the elderly. Handb Clin Neurol 103:623–634
2. Nutt JG, Marsden CD, Thompson MD (1993) Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. Neurology 43:268–279
3. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem B (2007) Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. Lancet Neurol 6:63–74
4. Giladi N, Herman T, Reider G II, Gurevich T, Hausdorff JM (2005) Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin. J Neurol 252:300–306
5. Huber-Mahlin V, Giladi N, Herman T, Perez C, Gurevich T, Hausdorff JM (2010) Progressive nature of a higher level gait disorder: a 3-year prospective study. J Neurol 257:1279–1286
6. Callisaya ML, Beare R, Phan TG et al (2013) Brain structural change and gait decline: a longitudinal population-based study. J Am Geriatr Soc 61:1074–1079
7. Blahak C, Baezner H, Pantoni L et al (2009) Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyper intensities are associated with

falls: cross sectional results from the LADIS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:608–613
8. Bloem BR, Gussekloo J, Lagaay AM, Remarque EJ, Haan J, Westendorp RG (2000) Idiopathic senile gait disorders are signs of subclinical disease. J Am Geriatr Soc 48:1098–1101
9. Nutt JG, Horak FB, Bloem BR (2011) Milestones in gait, balance, and falling. Mov Disord 26:1166–1174
10. Karachi C, Grabli D, Bernard FA et al (2010) Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. J Clin Invest 120:2745–2754
11. Chastan N, Do MC, Bonneville F et al (2009) Gait and balance disorders in Parkinson's disease: impaired active braking of the fall of centre of gravity. Mov Disord 24:188–195
12. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M et al (2011) Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. Brain 134:59–72
13. Ferraye MU, Debu B, Fraix V et al (2010) Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. Brain 133:205–214
14. Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuzaki S et al (1997) Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. Neurosci Lett 228:183–186
15. Miyai I, Tanabe HC, Sase I et al (2001) Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. Neuroimage 14:1186–1192
16. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T (2004) Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 22:1722–1731
17. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K, Sakoda S (2008) Role of the prefrontal cortex in human balance control. Neuroimage 43:329–336
18. la Fougere C, Zwergal A, Rominger A et al (2010) Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. Neuroimage 50:1589–1598
19. Tokuno CD, Taube W, Cresswell AG (2009) An enhanced level of motor cortical excitability during the control of human standing. Acta Physiol (Oxf) 195:385–395
20. Karachi C, Andre A, Bertasi E, Bardinet E, Lehericy S, Bernard FA (2012) Functional parcellation of the lateral mesencephalus. J Neurosci 32:9396–9401
21. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T (2003) 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 119:293–308
22. Fahn S, Elton RL, Members of UPDRS Development Commitee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Macmillan FP (ed) Recent Developments in Parkinson's disease. London, 1987:153–163
23. Martinez-Martin P, Garcia Urra D, del Ser Quijano T et al (1997) A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 20:183–194
24. Payan CA, Viallet F, Landwehrmeyer BG et al (2011) Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validation of the NNIPPS–Parkinson plus scale. PLoS One 6:e22293
25. Pillon B, Ardouin C, Damier P et al (2000) Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. Neurology 55:411–418
26. Crenna P, Frigo C (1991) A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. J Physiol 437:635–653
27. Winter DA (1995) Human balance and posture control during standing and walking. Gait Posture 3:193–214
28. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y (2002) Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. Stroke 33:1536–1540
29. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D et al (2008) MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. Radiology 246:214–221
30. Morelli M, Arabia G, Novellino F et al (2011) MRI measurements predict PSP in unclassifiable Parkinsonism's: a cohort study. Neurology 77:1042–1047
31. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM et al (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. Hum Brain Mapp 10:120–131
32. Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, Wang LE, Zilles K, Fox PT (2009) Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. Hum Brain Mapp 30:2907–2926
33. Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D et al (2009) 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 110:208–219
34. Holtzer R, Verghese J, Xue X, Lipton RB (2006) Cognitive processes related to gait velocity: results from the Einstein aging study. Neuropsychology 20:215–223
35. Cham R, Studenski SA, Perera S, Bohnen NI (2008) Striatal dopaminergic denervation and gait in healthy adults. Exp Brain Res 185:391–398
36. Litvan I, Campbell G, Mangone CA et al (1997) Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. Brain 120:65–74
37. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA (1997) Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. Mov Disord 12:206–215
38. Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB (2009) Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. Eur J Neurol 16:1028–1034
39. Welter ML, Do MC, Chastan N et al (2007) Control of vertical components of gait during initiation of walking in normal adults and patients with progressive supranuclear palsy. Gait Posture 26:393–399
40. Rolland Y, Vérin M, Payan CA et al (2011) A new MRI rating scale for progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validity and reliability. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82:1025–1032
41. Zwergal A, la Fougere C, Lorenzl S et al (2011) Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. Neurology 77:101–109
42. Massion J (1992) Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. Prog Neurobiol 38:35–56
43. MacKinnon CD, Bissig D, Chiusano J et al (2007) Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping. J Neurophysiol 97:4368–4379
44. Pahapill PA, Lozano AM (2000) The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. Brain 123:1767–1783
45. Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, Tavoulareas G (1994) Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. Ann Neurol 35:619–621
46. Kuo SH, Kenney C, Jankovic J (2008) Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. Mov Disord 23:616–619
47. Whitman GT, DiPatre PL, Lopez IA et al (1999) Neuropathology in older people with disequilibrium of unknown cause. Neurology 53:375–382

48. Buchman AS, Leurgans SE, Nag S, Bennett DA, Schneider JA (2011) Cerebrovascular disease pathology and parkinsonian signs in old age. Stroke 42:3183–3189
49. de Laat KF, van Norden AG, Gons RA et al (2012) Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. Stroke 43:2574–2579
50. Srikanth V, Beare R, Blizzard L et al (2009) Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. Stroke 40:175–180
51. Lepers R, Breniere Y (1995) The role of anticipatory postural adjustments and gravity in gait initiation. Exp Brain Res 107:118–124
52. Hiraoka K, Abe K (2007) Cortical and spinal control of ankle joint muscles before and during gait initiation. Somatosens Mot Res 24:127–133
53. Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJ (1979) Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. Brain Res 175:191–217
54. Mielke MM, Wiste HJ, Weigand SD et al (2012) Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly. Neurology 79:1570–1577
55. Muller ML, Frey KA, Petrou M et al (2013) β-Amyloid and postural instability and gait difficulty in Parkinson's disease at risk for dementia. Mov Disord 28:296–301

Conclusions

Les patients âgés avec troubles de la marche et de l'équilibre de type HLGD présentent une dégradation sélective de l'exécution du premier pas sans atteinte de la phase de préparation posturale (APA). En imagerie structurale, les patients HLGD présentent une atrophie focale bilatérale de la RLM et du cortex moteur primaire gauche, l'atrophie bilatérale de la RLM étant corrélée à la sévérité des troubles de l'équilibre. Par ailleurs, ces patients présentent une diminution de la vitesse de marche corrélée aux troubles cognitifs (de type frontal) et aux symptômes parkinsoniens segmentaires qui sont corrélés à la sévérité des lésions profondes de la substance blanche périventriculaire. L'ensemble de ces données suggère une lésion et/ou un dysfonctionnemment du réseau reliant le cortex moteur primaire à la RLM qui participe à la survenue des troubles de la marche et de l'équilibre chez ces patients. Les lésions profondes de la substance blanche seraient impliquées préférentiellement dans la survenue des troubles cognitifs et des symptômes hypokinéto-rigides segmentaires, peut être par dysfonctionnement des boucles cortico-GB. Ces données sont en accord avec l'observation récente, d'anomalies de connectivité dans le NPP, la voie corticospinale et les pédoncules cérébraux chez ces patients (Kafri et al., 2013; Youn et al., 2012). L'ensemble confirme le rôle d'une lésion et/ou d'un dysfonctionnement de la RLM, du NPP en particulier, et de la connectivité cortex moteur-NPP dans l'apparition des troubles de la marche et de l'équilibre dans la pathologie neurodégénérative parkinsonienne (Karachi et al., 2010; Pahapill and Lozano, 2000).

Conclusions et Perspectives

Dans ce travail de recherche, nous avons tenté de comprendre la physiopathologie des troubles de la marche et de l'équilibre, avec une référence particulière pour le circuit GB-RLM, chez les patients souffrant d'un syndrome parkinsonien avec une démarche couplant évaluation clinique, neurophysiologique et radiologique. Deux objectifs sous-tendaient ce travail, l'un clinique dans un souci de santé publique et l'autre fondamental basé sur des méthodes expérimentales en lien avec la recherche clinique et la compréhension des dysfonctionnements et/ou des lésions des circuits cortico-sous-corticaux dans la survenue de ces symptômes moteurs.

Nous avons ainsi pu examiner avec précision les effets de la stimulation du noyau pédunculopontin sur les paramètres locomoteurs et posturaux de l'initiation de la marche chez les patients avec la maladie de Parkinson. Nous avons montré que la stimulation à basse fréquence du NPP induit une amélioration des paramètres posturaux de l'initiation du pas sans effet significatif sur les paramètres locomoteurs. D'un point de vue clinique, 2 patients sur 4 présentaient une amélioration de leur freezing de la marche et des chutes, avec un bénéfice en termes de qualité de vie pour 3 patients. Ces résultats suggèrent que ce traitement peut être efficace (Ferraye et al., 2010; Moro et al., 2010; Plaha and Gill, 2005; Stefani et al., 2007; Thevathasan et al., 2012a), en particulier pour améliorer le contrôle postural. Le rôle des différents facteurs dans l'amélioration induite par ce traitement reste toutefois à déterminer. En effet, la forme de la maladie (prédominance du freezing ou de l'instabilitié posturale), l'âge au moment de la chirurgie et la durée d'évolution des troubles, le choix des critères d'évaluation/d'efficacité pour des troubles moteurs qui sont transitoires et difficilement évaluables dans les conditions de laboratoire, et surtout le choix de la cible anatomique sont des paramètres à définir dans l'avenir afin de mieux déterminer les patients et la cible chirurgicale qui permettraient d'obtenir le meilleur bénéfice. Une des étapes obligatoire dans cette perspective est la description histologique et anatomique précise de la région locomotrice mésencéphalique chez l'homme, mais aussi des voies afférentes et efférentes, et de déterminer les effets différentiels de la stimulation du NPP et de la formation réticulée plus profondément située (Thevathasan et al., 2011; 2012a). En effet, dans une étude randomisée menée chez 7 patients parkinsoniens, la stimulation appliquée plus profondément dans la

région caudale au NPP a entraîné une amélioration significative du freezing de la marche, en particulier au demi-tour et de la cadence (Thevathassan et al., 2012). Ces données laissent penser que la stimulation du NPP aurait un effet préférentiel sur le tonus postural et une stimulation plus ventrale sur le pattern locomoteur. Cette comparaison sera l'objet d'un projet à venir (soumission Michael J Fox Foundation) qui devrait inclure 8 patients parkinsoniens souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre. La première étape de ce programme consistera à construire un atlas du tronc cérébral chez l'homme, numérisé en 3D, adaptable et déformable à l'échelle individuelle comme cela a déjà été réalisé dans notre centre pour les ganglions de la base (Bardinet et al., 2009; Yelnik et al., 2007).

D'autre part, de façon préliminaire, nous avons pu montrer que chez les patients parkinsoniens, le noyau sous-thalamique est impliqué dans le processus d'initiation de la marche avec une activité oscillatoire dans les bandes de fréquence alpha qui précède la mise en jeu des ajustements posturaux. Chez un patient avec un freezing de la marche (Off traitement), l'enregistrement du NST a révélé une activité alpha soutenue qui s'interrompt au moment où le sujet a pu décoller le pied. Alors que le rôle du NST dans la motricité segmentaire, en particulier la préparation et l'initiation du mouvement, a été plus largement explorée et démontrée, pour part, ces données suggèrent que le NST participe au contrôle de la motricité axiale et que des phénomènes oscillatoires dans les basses fréquences pourraient participer à l'émergence du freezing de la marche, dans certaines circonstances, chez les patients. Ainsi la modulation de cette activité de basse fréquence par la stimulation électrique pourrait avoir un effet bénéfique sur ces troubles. Le rôle de la modification de l'activité et de la cohérence fonctionnelle au sein des structures corticales (motrices et prémotrices) mais aussi sous-corticales, dans le NPP en particulier, dans l'émergence de ces phénomènes oscillatoires dans le NST n'est pas connu. Dans cette perspective, nous réalisons actuellement un projet de recherche clinique chez les patients parkinsoniens avec ou sans freezing de la marche afin d'étudier les modifications de l'activité cortico-sous-corticale (couplage EEG-LFP et IRMf) et les effets de la modulation différentielle de l'activité du NST par la SCP sur les paramètres de l'initiation du pas (projet RBM-C11-40, promotion INSERM).

Enfin, nous avons montré que les troubles de la marche et les chutes du sujet âgé de type HLGD, en l'absence d'autres pathologies avérées, résulteraient de l'atteinte de la région locomotrice mésencéphalique, incluant le NPP, et du cortex moteur, ces deux régions étant par ailleurs interconnectées. Le rôle des lésions de la substance blanche semblant moindres, en particulier pour la survenue des chutes. Des données récentes obtenues sur une plus grande

cohorte de patients avec HLGD confirment le rôle de l'atteinte du NPP avec une réduction bilatérale des connections neuronales du NPP, de l'AMS, du cortex orbitofrontal et prémoteur supérieur chez les patients souffrant d'un freezing de la marche (Youn et al., 2012). L'ensemble suggère un processus neurodégénératif impliquant en particulier les neurones de la RLM. Il n'existe aucune donnée, à notre connaissance, permettant de confirmer cette hypothèse. C'est l'objet d'un programme de recherche à venir visant à étudier de façon prospective et longitudinale l'anatomie cérébrale (en imagerie multimodale de type TEP-IRM) en lien avec l'apparition des troubles de la marche et de l'équilibre chez ces patients par une évaluation précise de ces symptômes.

Références bibliographiques

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67(4): 492-6.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study.Neurology 2001; 56(6): 730-6.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol 2003; 60(3): 387-92.

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2005; 20(10): 1255-63.

Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. Neurology 2010; 75(12): 1062-9.

Aarsland D, Påhlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. Nat Rev Neurol 2011; 8(1): 35-47.

Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, et al.
Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. Neuron 2000; 25(1): 239-52.

Agid Y, Blin J. Nerve cell death in degenerative diseases of the central nervous system: clinical aspects. Ciba Found Symp 1987; 126: 3-29.

Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. Lancet 1991; 337(8753): 1321-4.

Ahlskog JE, Uitti RJ. Rasagiline. Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? Neurology 2010; 74(14): 1143-8.

Akaike T. Neuronal organization of the vestibulospinal system in the cat. Brain Res 1983; 259(2): 217-27.

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989; 12(10): 366-75.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 1986; 9: 357-81.

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing.Trends Neurosci 1990a; 13(7): 266-71.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions.Prog Brain Res 1990b; 85: 119-46.

Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(5): 513-8.

Alonso A, Rodríguez LA, Logroscino G, Hernán MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(6): 671-4.

Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Brain 2006; 129(7): 1748-57.

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(3): 395-400.

Amos A, Armstrong DM, Marple-Horvat DE. Changes in the discharge patterns of motor cortical neurones associated with volitional changes in stepping in the cat. Neurosci Lett 1990; 109(1-2): 107-12.

Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. J Neurophysiol 2003; 89(2): 1150-60.

Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol 2005; 62(4): 554-60.

Andersson O, Forssberg H, Grillner S, Wallén P. Peripheral feedback mechanisms acting on the central pattern generators for locomotion in fish and cat. Can J Physiol Pharmacol 1981; 59(7): 713-26.

Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Jiménez F. A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment ofParkinson's disease. J Clin Neurosci 2009; 16(7): 877-81.

Androulidakis AG, Kühn AA, Chen CC, Blomstedt P, Kempf F, Kupsch A, et al. Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. Brain 2007; 130(2): 457-68.

Androulidakis AG, Mazzone P, Litvak V, Penny W, Dileone M, Gaynor LM, et al. Oscillatory activity in the pedunculopontine area of patients with Parkinson's disease. Exp Neurol 2008; 211(1): 59-66.

Andujar JE, Lajoie K, Drew T. A contribution of area 5 of the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion: limb-specific and limb-independent effects. J Neurophysiol 2010; 103(2): 986-1006.

Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. Mov Disord 2007; 22(12): 1722-8.

Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, Carlin JM, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. Arch Gen Psychiatry 2007; 64(12): 1385-92.

Armstrong DM, Drew T. Discharges of pyramidal tract and other motor cortical neurones during locomotion in the cat. J Physiol 1984; 346: 471-95.

Armstrong DM, Edgley SA, Lidierth M. Complex spikes in Purkinje cells of the paravermal part of the anterior lobe of the catcerebellum during locomotion. J Physiol 1988; 400: 405-14.

Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. Neurology 2000; 55(2): 281-8.

Asanuma C, Thach WR, Jones EG. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. Brain Res 1983a; 286(3): 267-97.

Asanuma C, Thach WT, Jones EG. Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei. Brain Res 1983b; 286(3): 299-322.

Asanuma C, Thach WT, Jones EG. Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. Brain Res 1983c; 286(3): 237-65.

Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2006; 21(11): 1856-63.

Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21(12): 2068-72.

Avila I, Parr-Brownlie LC, Brazhnik E, Castañeda E, Bergstrom DA, Walters JR. Beta frequency synchronization in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat. Exp Neurol 2010; 221(2): 307-19.

Azher SN, Jankovic J. Camptocormia: pathogenesis, classification, and response to therapy. Neurology 2005; 65(3): 355-9.

Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. Brain 1999; 122 (1): 111-20.

Azulay JP, Mesure S, Blin O. Influence of visual cues on gait in Parkinson's disease: contribution to attention or sensorydependence? J Neurol Sci 2006; 248(1-2): 192-5.

Babb RS, Waters RS, Asanuma H. Corticocortical connections to the motor cortex from the posterior parietal lobe (areas 5a, 5b, 7) in the cat demonstrated by the retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. Exp Brain Res 1984; 54(3): 476-84.

Bächlin M, Plotnik M, Roggen D, Giladi N, Hausdorff JM, Tröster G. A wearable system to assist walking of Parkinson s disease patients. Methods Inf Med 2010; 49(1): 88-95.

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(9): 1092-9.

Bakker M, De Lange FP, Helmich RC, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait. Neuroimage 2008; 41(3): 998-1010.

Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence inmen. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology 2000; 55(9): 1358-63.

Bankiewicz KS, Oldfield EH, Chiueh CC, Doppman JL, Jacobowitz DM, Kopin IJ. Hemiparkinsonism in monkeys after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Life Sci 1986; 39(1): 7-16.

Barbeau H, Rossignol S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. Brain Res 1987; 412(1): 84-95.

Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schüpbach 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(2): 208-19.

Barrière G, Frigon A, Leblond H, Provencher J, Rossignol S. Dual spinal lesion paradigm in the cat: evolution of the kinematic locomotor pattern. J Neurophysiol 2010; 104(2): 1119-33.

Bartels AL, de Jong BM, Giladi N, Schaafsma JD, Maguire RP, Veenma L, et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. Mov Disord 2006; 21(9): 1326-32.

Barthe JY, Clarac F. Modulation of the spinal network for locomotion by substance P in the neonatal rat. Exp Brain Res 1997; 115(3): 485-92.

Basmajian JV, Gopal DN, Ghista DN. Electrodiagnostic model for motor unit action potential (MUAP) generation. Am J Phys Med 1985; 64(6): 279-94.

Baudrexel S, Witte T, Seifried C, von Wegner F, Beissner F, Klein JC, et al. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity inParkinson's disease. Neuroimage 2011; 55(4): 1728-38.

Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. Eur J Neurol 2011; 18(3): 448-53.

Beckley DJ, Bloem BR, van Dijk JG, Roos RA, Remler MP. Electrophysiological correlates of postural instability in Parkinson's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 81(4): 263-8.

Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? Neurology 1997; 49(6): 1564-9.

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(5): 595-600.

Beloozerova IN, Sirota MG. Activity of neurons of the motosensory cortex during natural locomotion in the cat. Neirofiziologiia 1985; 17(3): 406-8.

Beloozerova IN, Sirota MG. The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat. J Physiol 1993; 461: 27-46.

Beloozerova IN, Sirota MG. Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. J Neurophysiol 2003; 90(2): 961-71.

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(1-6): 344-6.

Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Curr Opin Neurobiol 2003; 13(6): 696-706.

Benatru I, Vaugoyeau M, Azulay JP. Postural disorders in Parkinson's disease. Neurophysiol Clin 2008; 38(6): 459-65.

Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17 Suppl 3: S145-9.

Bence NF, Sampat RM, Kopito RR. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. Science 2001; 292(5521): 1552-5.

Berger K, Breteler MM, Helmer C, Inzitari D, Fratiglioni L, Trenkwalder C, et al. Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54(11 Suppl 5): S24-7.

Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol 1994; 72(2): 507-20.

Billington J, Field DT, Wilkie RM, Wann JP. An fMRI study of parietal cortex involvement in the visual guidance of locomotion. J Exp Psychol Hum Percept Perform 2010; 36(6): 1495-507.

Bjursten LM, Norrsell K, Norrsell U. Behavioural repertory of cats without cerebral cortex from infancy. Exp Brain Res 1976; 25(2): 115-30.

Błaszczyk JW, Orawiec R, Duda-Kłodowska D, Opala G. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. Exp Brain Res 2007; 183(1): 107-14.
Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Bonneville F, Etchepare F, Welter ML, et al. Parkinson's disease with camptocormia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(11): 1223-8.

Bloem BR, Van Dijk JG, Beckley DJ, Roos RA, Remler MP, Bruyn GW. Altered postural reflexes in Parkinson's disease: a reverse hypothesis. Med Hypotheses 1992a; 39(3): 243-7.

Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 1992b; 94 Suppl: S41-5.

Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 1996; 11(5): 509-21.

Bloem BR, Gussekloo J, Lagaay AM, Remarque EJ, Haan J, Westendorp RG. Idiopathic senile gait disorders are signs of subclinical disease. J Am Geriatr Soc 2000; 48(9): 1098-101.

Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. J Neurol 2001; 248(11): 950-8.

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(8): 871-84.

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. Arch Neurol 2003; 60(12): 1745-8.

Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, Giordani B, Albin RL, Frey KA, et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. J Nucl Med 2011; 52(6): 848-55.

Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MR, Gilman S, et al. Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. J Cereb Blood Flow Metab 2012; 32(8): 1609-17.

Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. Neurology 2013; 81(18): 1611-6.

Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. Arch Neurol 1984; 41(5): 485-90.

Bonifácio MJ, Palma PN, Almeida L, Soares-da-Silva P. Catechol-O-methyltransferase and its inhibitors in Parkinson's disease. CNS Drug Rev 2007; 13(3): 352-79.

Bonneville F, Bloch F, Kurys E, du Montcel ST, Welter ML, Bonnet AM, et al. Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging. Eur Radiol 2008; 18(8): 1710-9.

Bonuccelli U, Del Dotto P, Rascol O. Role of dopamine receptor agonists in the treatment of early Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15 Suppl 4: S44-53.

Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C. Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. Brain Res 1998; 787(1): 157-60.

Boraud T, Bezard E, Stutzmann JM, Bioulac B, Gross CE. Effects of riluzole on the electrophysiological activity of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkey. Neurosci Lett 2000; 281(2-3): 75-8.

Bosboom JL, Stoffers D, Wolters EC. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. J Neural Transm 2004; 111(10-11): 1303-15.

Bosco G, Poppele RE. Proprioception from a spinocerebellar perspective. Physiol Rev 2001; 81(2): 539-68.

Bötzel K, Schulze S. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement ofregional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. Brain 1996; 119 (3): 1045-8.

Bové J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. Neuroscience 2012; 211: 51-76.

Braak H, Braak E. Neuronal types in the striatum of man. Cell Tissue Res 1982; 227(2): 319-42.

Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural Transm 2003; 110(5): 517-36.

Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. Mov Disord 2006; 21(12): 2042-51.

Brazhnik E, Cruz AV, Avila I, Wahba MI, Novikov N, Ilieva NM, et al. State-dependent spike and local field synchronization between motor cortex and substantia nigra in hemiparkinsonian rats. J Neurosci 2012; 32(23): 7869-80.

Breit S, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL, Benazzouz A. 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): 1833-42.

Breit S, Bouali-Benazzouz R, Popa RC, Gasser T, Benabid AL, Benazzouz A. Effects of 6-hydroxydopamine-induced severe or partial lesion of the nigrostriatal pathway on the neuronal activity of pallido-subthalamic network in the rat. Exp Neurol 2007; 205(1): 36-47.

Breit S, Martin A, Lessmann L, Cerkez D, Gasser T, Schulz JB. Bilateral changes in neuronal activity of the basal ganglia in the unilateral 6-hydroxydopamine rat model. J Neurosci Res 2008; 86(6): 1388-96.

Brenière Y, Do MC, Sanchez J. A biomechanical study of gait initiation process. Journal of Biophysics and Nuclear Medicine 1981; 5: 197-205.

Brodal P, Bjaalie JG. Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway. Prog Brain Res 1997; 114: 227-49.

Brodal P, Bjaalie JG. Organization of the pontine nuclei. Neurosci Res 1992; 13(2): 83-118.

Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner LM. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. Brain 2002; 125(9): 2100-14.

Brooke JD, Cheng J, Collins DF, McIlroy WE, Misiaszek JE, Staines WR. Sensori-sensory afferent conditioning with leg movement: gain control in spinal reflex and ascending paths. Prog Neurobiol 1997; 51(4): 393-421.

Brotchie P, Iansek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. Brain 1991; 114 (4): 1667-83.

Brown LL, Markman MH, Wolfson LI, Dvorkin B, Warner C, Katzman R. A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. Science 1979; 206(4425): 1416-8.

Brown P, Marsden CD. Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. Mov Disord 1999; 14(3): 423-9.

Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum inParkinson's disease. J Neurosci 2001; 21(3): 1033-8.

Brown P, Kupsch A, Magill PJ, Sharott A, Harnack D, Meissner W. Oscillatory local field potentials recorded from the subthalamic nucleus of the alert rat. Exp Neurol 2002; 177(2): 581-5.

Brown RG, Jahanshahi M, Limousin-Dowsey P, Thomas D, Quinn NP, Rothwell JC. Pallidotomy and incidental sequence learning in Parkinson's disease. Neuroreport 2003; 14(1): 21-4.

Brustein E, Rossignol S. Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. J Neurophysiol 1998; 80(3): 1245-67.

Buchanan JT, Grillner S. Newly identified 'glutamate interneurons' and their role in locomotion in the lamprey spinal cord. Science 1987; 236(4799): 312-4.

Buot A, Welter ML, Karachi C, Pochon JB, Bardinet E, Yelnik J, et al. Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84(12): 1331-8.

Burbaud P, Bonnet B, Guehl D, Lagueny A, Bioulac B. Movement disorders induced by gamma-aminobutyric agonist and antagonist injections into the internal globus pallidus and substantia nigra pars reticulata of the monkey. Brain Res 1998; 780(1): 102-7.

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(2): 206-15.

Bussel B, Roby-Brami A, Azouvi P, Biraben A, Yakovleff A, Held JP. Myoclonus in a patient with spinal cord transection. Possible involvement of the spinal stepping generator. Brain 1988; 111 (5): 1235-45.

Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. Mov Disord 2007; 22 Suppl 17: S358-66.

Cangiano L, Grillner S. Mechanisms of rhythm generation in a spinal locomotor network deprived of crossedconnections: the lamprey hemicord. J Neurosci. 2005 Jan 26;25(4):923-35.

Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. Brain 2002; 125(Pt 6): 1235-46.

Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, Sabbagh MN, Hentz JG, Noble B, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22(9): 1272-7.

Cazalets JR, Sqalli-Houssaini Y, Clarac F. Activation of the central pattern generators for locomotion by serotonin and excitatory amino acids in neonatal rat. J Physiol 1992; 455: 187-204.

Chang JY, Shi LH, Luo F, Woodward DJ. Neural responses in multiple basal ganglia regions following unilateral dopamine depletion in behaving rats performing a treadmill locomotion task. Exp Brain Res 2006; 172(2): 193-207.

Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology 2002; 59(6): 932-4.

Chase MH, Morales FR. The atonia and myoclonia of active (REM) sleep. Annu Rev Psychol 1990; 41: 557-84.

Chastan N, Debono B, Maltête D, Weber J. Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. Mov Disord 2008; 23(3): 366-72.

Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, et al. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. Brain 2009; 132(1): 172-84.

Chastan N, Do MC, Bonneville F, Torny F, Bloch F, Westby GW, 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): 188-95.

Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N, Iansek R. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. Brain 2009; 132(8): 2151-60.

Chen CC, Chen TF, Hwang YC, Wen YR, Chiu YH, Wu CY, et al. Different prevalence rates of Parkinson's disease in urban and rural areas: a population-based study in Taiwan. Neuroepidemiology 2009; 33(4): 350-7.

Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. Neurology 2010; 75(14): 1263-9.

Clendenin M, Ekerot CF, Oscarsson O. The lateral reticular nucleus in the cat. III. Organization of component activated from ipsilateral forelimb tract. Exp Brain Res 1974a; 21(5): 501-13.

Clendenin M, Ekerot CF, Oscarsson O, Rosén I. Functional organization of two spinocerebellar paths relayed through the lateral reticular nucleus in the cat. Brain Res 1974b; 69(1): 140-3.

Clower DM, West RA, Lynch JC, Strick PL. The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. J Neurosci 2001; 21(16): 6283-91.

Cohen AH, Guan L, Harris J, Jung R, Kiemel T. Interaction between the caudal brainstem and the lamprey central pattern generator for locomotion. Neuroscience 1996; 74(4): 1161-73.

Cohen RG, Chao A, Nutt JG, Horak FB. Freezing of gait is associated with a mismatch between motor imagery and motor execution in narrow doorways, not with failure to judge doorway passability. Neuropsychologia 2011a; 49(14): 3981-8.

Cohen RG, Nutt JG, Horak FB. Errors in postural preparation lead to increased choice reaction times for step initiation in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011b; 66(6): 705-13.

Collier TJ, Lipton J, Daley BF, Palfi S, Chu Y, Sortwell C, et al. Aging-related changes in the nigrostriatal dopamine system and the response to MPTP in non-human primates: diminished compensatory mechanisms as a prelude to parkinsonism. Neurobiol Dis 2007; 26(1): 56-65.

Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. Nat Rev Neurosci 2011; 12(6): 359-66.

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(6): 780-7.

Contarino MF, Bour LJ, Bot M, van den Munckhof P, Speelman JD, Schuurman PR, et al. Tremor-specific neuronal oscillation pattern in dorsal subthalamic nucleus of parkinsonian patients. Brain Stimul 2012; 5(3): 305-14.

Contin M, Riva R, Martinelli P, Cortelli P, Albani F, Baruzzi A. A levodopa kinetic-dynamic study of the rate of progression in Parkinson's disease. Neurology 1998; 51(4): 1075-80.

Contreras A, Grandas F. Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2012; 320(1-2): 66-71.

Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. Brain 1991; 114 (5): 2095-122.

Cowie D, Limousin P, Peters A, Hariz M, Day BL. Doorway-provoked freezing of gait in Parkinson's disease. Mov Disord 2012; 27(4): 492-9.

Crémers J, D'Ostilio K, Stamatakis J, Delvaux V, Garraux G. Brain activation pattern related to gait disturbances in Parkinson's disease. Mov Disord 2012; 27(12): 1498-505.

Crenna P, Frigo C. A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. J Physiol 1991; 437: 635-53.

Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Lanotte M, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. Exp Brain Res 2006; 172(4): 519-32.

Cuervo AM1, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy. Science 2004; 305(5688): 1292-5.

Culebras A, Moore JT. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. Neurology 1989; 39(11): 1519-23.

Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. Neuropsychologia 2002; 40(13): 2257-67.

Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D(28K) immunohistochemistry. Brain 1999a; 122 (8): 1421-36.

Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain 1999b; 122 (8): 1437-48.

Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. Vision Res 2005; 45(10): 1285-96.

Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108(5): 461-4.

Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science 2003; 302(5646): 819-22.

Defebvre L, Bourriez JL, Dujardin K, Derambure P, Destée A, Guieu JD. Spatiotemporal study of Bereitschaftspotential and event-related desynchronization during voluntary movement in Parkinson's disease. Brain Topogr 1994; 6(3): 237-44.

Defebvre LJ, Krystkowiak P, Blatt JL, Duhamel A, Bourriez JL, Périna M, et al. Influence of pallidal stimulation and levodopa on gait and preparatory postural adjustments in Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17(1): 76-83.

Delcomyn F. Neural basis of rhythmic behavior in animals. Science 1980; 210(4469): 492-8.

Deliagina TG, Zelenin PV, Fagerstedt P, Grillner S, Orlovsky GN. Activity of reticulospinal neurons during locomotion in the freely behaving lamprey. J Neurophysiol 2000; 83(2): 853-63.

DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 2007; 64(1): 20-4.

Delval A, Snijders AH, Weerdesteyn V, Duysens JE, Defebvre L, Giladi N, et al. Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25(11): 1684-93.

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 population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54(11 Suppl 5): S21-3.

Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, Bruley des Varannes S, Neunlist M, De Giorgio R. Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts. Neurology 2011; 77(19): 1761-7.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355(9): 896-908.

Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD, et al. Effect of L-Dopa on the pattern of movement-related (de)synchronisation in advanced Parkinson's disease. Neurophysiol Clin 2003; 33(5): 203-12.

Devos D, Szurhaj W, Reyns N, Labyt E, Houdayer E, Bourriez JL, et al. Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. Clin Neurophysiol 2006; 117(10): 2315-27.

Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(5): 470-5.

Dick JP, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Day BL, et al. The Bereitschaftspotential, L-DOPA and Parkinson's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987; 66(3): 263-74.

Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Gompf B. Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1984; 57(2): 134-42.

Dietz V, Berger W, Horstmann GA. Posture in Parkinson's disease: impairment of reflexes and programming. Ann Neurol 1988; 24(5): 660-9.

Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, Merims D, Melamed E. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease--characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. Mov Disord 1999; 14(3): 443-7.

Djamshidian A, Averbeck BB, Lees AJ, O'Sullivan SS. Clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2011; 310(1-2): 183-8.

Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. Arch Neurol 2005; 62(9): 1377-81.

Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2011; 10(6): 538-49.

Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. Arch Neurol 1992; 49(3): 305-7.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007; 68(5): 384-6.

Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. J Neurophysiol 2000; 84(1): 570-4.

Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. Mov Disord 2002; 17 Suppl 3: S63-8.

Doyle LM, Kühn AA, Hariz M, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Levodopa-induced modulation of subthalamic beta oscillations during self-paced movements in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2005; 21(5): 1403-12.

Drew T, Dubuc R, Rossignol S. Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained catswalking on a treadmill. J Neurophysiol 1986; 55(2): 375-401.

Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. J Neurophysiol 1993; 70(1): 179-99.

Drew T, Jiang W, Widajewicz W. Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. Brain Res Brain Res Rev 2002; 40(1-3): 178-91.

Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. Neurology 2003; 61(3): 422-3.

Dubois B, Danzé F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. Ann Neurol 1987; 22(1): 26-30.

Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol 1997; 244(1): 2-8.

Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(16): 2391-7.

Dum RP, Strick PL. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. J Neurophysiol 2003; 89(1): 634-9.

Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. Neurorehabil Neural Repair 2012; 26(2): 132-43.

Duysens J, Van de Crommert HW. Neural control of locomotion; The central pattern generator from cats to humans. Gait Posture 1998; 7(2): 131-141.

Earhart GM, Bastian AJ. Selection and coordination of human locomotor forms following cerebellar damage. J Neurophysiol 2001; 85(2): 759-69.

Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A, et al. Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT®BIG study. Mov Disord 2010; 25(12): 1902-8.

Edgley SA, Lidierth M. Step-related discharges of Purkinje cells in the paravermal cortex of the cerebellar anterior lobe in the cat. J Physiol 1988; 401: 399-415.

Edley SM, Graybiel AM. The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. J Comp Neurol 1983; 217(2): 187-215.

Eidelberg E, Yu J. Effects of corticospinal lesions upon treadmill locomotion by cats. Exp Brain Res 1981; 43(1): 101-3.

Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J Clin Epidemiol 2002; 55(1): 25-31.

Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. Arch Neurol 2003; 60(1): 91-6.

Elble RJ, Moody C, Leffler K, Sinha R. The initiation of normal walking. Mov Disord 1994; 9(2): 139-46.

Elble RJ. Gait and dementia: moving beyond the notion of gait apraxia. J Neural Transm 2007; 114(10): 1253-8.

Engberg I, Lundberg A. An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion. Acta Physiol Scand 1969; 75(4): 614-30.

Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, Gaines L, Vaughan JE, Maddux BN, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. Neurology 2011; 76(14): 1256-62.

Espay AJ, Fasano A, van Nuenen BF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. "On" state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. Neurology 2012; 78(7): 454-7.

Etlin A, Blivis D, Ben-Zwi M, Lev-Tov A. Long and short multifunicular projections of sacral neurons are activated by sensory input to produce locomotor activity in the absence of supraspinal control. J Neurosci 2010; 30(31): 10324-36.

Evarts EV, Teräväinen H, Calne DB. Reaction time in Parkinson's disease. Brain 1981; 104(1): 167-86.

Factor SA. Current status of symptomatic medical therapy in Parkinson's disease. Neurotherapeutics 2008a; 5(2): 164-80.

Factor SA. The clinical spectrum of freezing of gait in atypical parkinsonism. Mov Disord 2008b; 23 Suppl 2: S431-8.

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351(24): 2498-508.

Fahn S. Parkinson's disease: 10 years of progress, 1997-2007. Mov Disord 2010; 25 Suppl 1: S2-14.

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(8): 1590-600.

Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. Mov Disord 2003; 18(11): 1312-6.

Faull RL, Laverty R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. Exp Neurol 1969; 23(3): 332-40.

Fawcett AP, Dostrovsky JO, Lozano AM, Hutchison WD. Eye movement-related responses of neurons in human subthalamic nucleus. Exp Brain Res 2005; 162(3): 357-65.

Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 1991; 114 (5): 2283-301.

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. Brain 2000; 123 (4): 733-45.

Fernandez HH, Lannon MC, Trieschmann ME, Friedman JH. Botulinum toxin type B for gait freezing in Parkinson's disease. Med Sci Monit 2004; 10(7): 282-4.

Fernandez KM, Roemmich RT, Stegemöller EL, Amano S, Thompson A, Okun MS, et al. Gait initiation impairments in both Essential Tremor and Parkinson's disease. Gait Posture 2013; 38(4): 956-61.

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(4): 517-27.

Ferrarin M, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Crenna P. Unilateral and bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: effects on EMG signals of lower limb muscles during walking. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2007; 15(2): 182-9.

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardès S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. Neurology 2008; 70(2): 1431-7.

Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. Brain 2010; 133(1): 205-14.

Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. Brain Res 1991; 547(1): 142-51.

Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Horak FB. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. Brain 2013; 136(8): 2405-18.

Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. Brain 2003; 126(10): 2153-63.

Fok P, Farrell M, McMeeken J. The effect of dividing attention between walking and auxiliary tasks in people with Parkinson's disease. Hum Mov Sci 2012; 31(1): 236-46.

Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010; 362(22): 2077-91.

Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55(3): 259-72.

Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J, Rossignol S. The locomotion of the low spinal cat. II. Interlimb coordination. Acta Physiol Scand 1980; 108(3): 283-95.

Fox SH, Brotchie JM. The MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. Past, present, and future. Prog Brain Res 2010; 184: 133-57.
Fraix V, Houeto JL, Lagrange C, Le Pen C, Krystkowiak P, Guehl D, et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(4): 443-9.

Fraix V, Bastin J, David O, Goetz L, Ferraye M, Benabid AL, et al. Pedunculopontine nucleus area oscillations during stance, stepping and freezing in Parkinson's disease. PLoS One 2013; 8(12): e83919.

François C, Yelnik J, Tandé D, Agid Y, Hirsch EC. Dopaminergic cell group A8 in the monkey: anatomical organization and projections to the striatum. J Comp Neurol 1999; 414(3): 334-47.

François C, Grabli D, McCairn K, Jan C, Karachi C, Hirsch EC, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. Brain 2004; 127(9): 2055-70.

Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. Neural Netw 2006; 19(8): 1120-36.

French DD, Campbell R, Spehar A, Cunningham F, Bulat T, Luther SL. Drugs and falls in community-dwelling older people: a national veterans study. Clin Ther 2006; 28(4): 619-30.

Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart H. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. Mov Disord. 2009; 24(3): 377-85.

Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuzaki S, Nagahama Y, Yamauchi H, Ogawa M, et al. Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. Neurosci Lett 1997; 228(3): 183-6.

Futami T, Takakusaki K, Kitai ST. Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. Neurosci Res 1995; 21(4): 331-42.

Galati S, Mazzone P, Fedele E, Pisani A, Peppe A, Pierantozzi M, et al. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2006; 23(11): 2923-8.

Garcia-Rill E, Skinner RD, Fitzgerald JA. Chemical activation of the mesencephalic locomotor region. Brain Res 1985; 330(1): 43-54.

Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W, Woodward DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. Brain Res Bull 1987a; 18(6): 731-8.

Garcia-Rill E, Skinner RD. The mesencephalic locomotor region. I. Activation of a medullary projection site. Brain Res 1987b; 411(1): 1-12.

Garcia-Rill E, Skinner RD. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. Neuroscience. 1988; 27(2): 639-54.

Garcia-Rill E, Kinjo N, Atsuta Y, Ishikawa Y, Webber M, Skinner RD. Posterior midbrain-induced locomotion. Brain Res Bull 1990; 24(3): 499-508.

Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. Prog Neurobiol 1991; 36(5): 363-89.

Garcia-Ruiz PJ. Gait disturbances in Parkinson disease. Did freezing of gait exist before levodopa? Historical review. J Neurol Sci 2011; 307(1-2): 15-7.

Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. Ann Neurol 1991; 30(3): 365-74.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. Lancet 2006; 367(9518): 1262-70.

Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. J Neurosci 1983; 3(8): 1586-98.

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(5): 713-8.

Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. Neurology 1992; 42(2): 333-9.

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(1): 53-61.

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(12): 1712-21.

Giladi N, Herman T, Reider-Groswasser II, Gurevich T, Hausdorff JM. Clinical characteristics of elderly patients with a cautious gait of unknown origin. J Neurol 2005; 252(3): 300-6.

Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2006; 248(1-2): 173-6.

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(10): 1349-53.

Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. Mov Disord 2008; 23 Suppl 2: S482-8.

Glickstein M, Gerrits N, Kralj-Hans I, Mercier B, Stein J, Voogd J. Visual pontocerebellar projections in the macaque. J Comp Neurol 1994; 349(1): 51-72.

Glickstein M. How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? Trends Neurosci 2000; 23(12): 613-7.

Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. Nat Rev Neurosci 2001; 2(7): 492-501.

Golomer E, Dupui P, Bessou P. Spectral frequency analysis of dynamic balance in healthy and injured athletes. Arch Int Physiol Biochim Biophys 1994; 102(3): 225-9.

Goodman RR, Kim B, McClelland S, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, et al. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(1): 12-7.

Gossard JP. Control of transmission in muscle group IA afferents during fictive locomotion in the cat. J Neurophysiol 1996; 76(6): 4104-12.

Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Féger J, François C, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. Brain 2004; 127(9): 2039-54.

Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. Curr Opin Neurobiol 2005; 15(6): 638-44.

Grillner S, Lund S. A descending pathway with monosynaptic action on flexor motoneurones. Experientia 1966; 22(6): 390.

Grillner S, Zangger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? Brain Res 1975; 88(2): 367-71.

Grillner S, Zangger P. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. Acta Physiol Scand 1984; 120(3): 393-405.

Grillner S, Deliagina T, Ekeberg O, el Manira A, Hill RH, Lansner A, et al. Neural networks that co-ordinate locomotion and body orientation in lamprey. Trends Neurosci 1995; 18(6): 270-9.

Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 2003; 4(7): 573-86.

Guertin P, Angel MJ, Perreault MC, McCrea DA. Ankle extensor group I afferents excite extensors throughout the hindlimb during fictive locomotion in the cat. J Physiol 1995; 487 (1): 197-209.

Gulley JM, Kuwajima M, Mayhill E, Rebec GV. Behavior-related changes in the activity of substantia nigra pars reticulata neurons in freely moving rats. Brain Res 1999; 845(1): 68-76.

Guo Y, Rubin JE, McIntyre CC, Vitek JL, Terman D. Thalamocortical relay fidelity varies across subthalamic nucleus deep brain stimulation protocols in a data-driven computational model. J Neurophysiol 2008; 99(3): 1477-92.

Guo S, Zhuang P, Zheng Z, Zhang Y, Li J, Li Y. Neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus in patients with akinetic-rigid-type Parkinson's disease. J Clin Neurosci 2012; 19(10): 1404-7.

Gupta A, Dawson VL, Dawson TM. What causes cell death in Parkinson's disease? Ann Neurol 2008; 64 Suppl 2: S3-15.

Gurevich T, Peretz C, Moore O, Weizmann N, Giladi N. The effect of injecting botulinum toxin type a into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease: a double blind placebo-controlled pilot study. Mov Disord 2007; 22(6): 880-3.

Gwin JT, Gramann K, Makeig S, Ferris DP. Electrocortical activity is coupled to gait cycle phase during treadmill walking. Neuroimage 2011; 54(2): 1289-96.

Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. J Neurosci 2000; 20(6): 2369-82.

Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat 2003; 26(4): 317-30.

Hacker CD, Perlmutter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. Brain 2012; 135(12): 3699-711.

Hackney ME, Kantorovich S, Levin R, Earhart GM. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. J Neurol Phys Ther 2007; 31(4): 173-9.

Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. Gait Posture 2008; 28(3): 456-60.

Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. J Rehabil Med 2009; 41(6): 475-81.

Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on balance and gait in severe Parkinson disease: a case study. Disabil Rehabil 2010a; 32(8): 679-84.

Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. Neurorehabil Neural Repair 2010b; 24(4): 384-92.

Hall JM, Shine JM, Walton CC, Gilat M, Kamsma YP, Naismith SL, et al. Early phenotypic differences between Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20(6): 604-7.

Hallett M, Massaquoi SG. Physiologic studies of dysmetria in patients with cerebellar deficits. Can J Neurol Sci 1993; 20 Suppl 3: S83-92.

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(1): 8-14.

Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. Neurosurgery 2005; 56(6): 1313-21; discussion 1321-4.

Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. Brain 1999a; 122 (7): 1271-82.

Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. Ann Neurol 1999b; 45(3): 329-36.

Hanna JP, Frank JI. Automatic stepping in the pontomedullary stage of central herniation. Neurology 1995; 45(5): 985-6.

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.

Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31(11): 2473-5.

Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci 2003; 23(5): 1916-23.

Hassani OK, Féger J. Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study. Neuroscience 1999; 92(2): 533-43.

Hassani OK, Mouroux M, Bohme GA, Stutzmann JM, Féger J. Riluzole reduces hyperactivity of subthalamic neurons induced by unilateral 6-OHDA lesion in the rat brain. Mov Disord 2001; 16(6): 1110-4.

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 2003a; 149(2): 187-94.

Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 2003b; 16(1): 53-8.

Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(4): 564-73.

Haynes WI, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. J Neurosci 2013; 33(11): 4804-14.

Heimer G, Bar-Gad I, Goldberg JA, Bergman H. Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. J Neurosci 2002; 22(18): 7850-5.

Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. Cereb Cortex 2010; 20(5): 1175-86.

Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord 2008; 23(6): 837-44.

Henderson JM, Stanic D, Tomas D, Patch J, Horne MK, Bourke D, Finkelstein DI. Postural changes after lesions of the substantia nigra pars reticulata in hemiparkinsonian monkeys. Behav Brain Res 2005; 160(2): 267-76.

Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. J Int Neuropsychol Soc 2004; 10(4): 608-22.

Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM. Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? Mov Disord 2014; 29(1): 134-9.

Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, Videen TO, et al. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. Neurology 2003; 61(6): 816-21.

Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Pötter M, Pinsker MO, Bartussek J, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. Brain 2007; 130(6): 1608-25.

Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA. Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. J Clin Exp Neuropsychol 2005; 27(4): 516-28.

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(16): 5976-80.

Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. Nature 1988; 334(6180): 345-8.

Hirschmann J, Özkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Hartmann CJ, et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. Neuroimage 2011; 55(3): 1159-68.

Hirschmann J, Hartmann CJ, Butz M, Hoogenboom N, Ozkurt TE, Elben S, et al. A direct relationship between oscillatory subthalamic nucleus-cortex coupling and rest tremor in Parkinson's disease. Brain 2013; 136(12): 3659-70.

Honda T, Semba K. Serotonergic synaptic input to cholinergic neurons in the rat mesopontine tegmentum. Brain Res 1994; 647(2): 299-306.

Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. J Neurophysiol 1986; 55(6): 1369-81.

Horak FB, Diener HC. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. J Neurophysiol 1994; 72(2): 479-93.

Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. Neurology 1998; 51(2 Suppl 2): S2-9.

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 2000a; 55(5): 728-30.

Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. Arch Neurol 2000b; 57(4): 461-5.

Hovestadt A, de Jong GJ, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. Neurology 1987; 37(3): 485-7.

Huber-Mahlin V, Giladi N, Herman T, Perez C, Gurevich T, Hausdorff JM. Progressive nature of a higher level gait disorder: a 3-year prospective study. J Neurol 2010; 257(8): 1279-86.

Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacherjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. Neurology 2000; 54(8): 1596-602.

Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Lang AE, Dostrovsky JO. Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. Exp Brain Res 1997; 113(3): 557-63.

Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. Ann Neurol 1998; 44(4): 622-8.

Iansek R, Huxham F, McGinley J. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? Mov Disord 2006; 21(9): 1419-24.

Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64(4): 533-5.

Iseki K, Hanakawa T, Shinozaki J, Nankaku M, Fukuyama H. Neural mechanisms involved in mental imagery and observation of gait. Neuroimage 2008; 41(3): 1021-31.

Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2006; 113(4): 211-20.

Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. J Neurosci 2008; 28(28): 7209-18.

Ito M, Nisimaru N, Yamamoto M. Pathways for the vestibulo-ocular reflex excitation arising from semicircular canals of rabbits. Exp Brain Res 1976; 24: 257-71.

Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. Neuroscience 1983; 10(3): 725-65.

Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16(9): 576-81.

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(2): 334-41.

Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. Brain 1995; 118 (4): 913-33.

Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 2004; 22(4): 1722-31.

Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, et al. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. Neuroimage 2008a; 39(2): 786-92.

Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Kalla R, Hüfner K, Wagner J, et al. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. Prog Brain Res 2008b; 171: 353-62.

Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2003; 15(3): 126-31.

Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. J Geriatr Psychiatry Neurol 2005; 18(3): 149-54.

Jech R, Urgosík D, Tintera J, Nebuzelský A, Krásenský J, Liscák R, et al. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2001; 16(6): 1126-32.

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(3): 319-28.

Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. Neurodegeneration 1995; 4(2): 131-7.

Jiang Y, Norman KE. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. Clin Rehabil 2006; 20(1): 36-45.

Jöbges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(12): 1682-7.

Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. Neuroscience 2000; 96(3): 451-74.

Johnsen EL, Mogensen PH, Sunde NA, Østergaard K. Improved asymmetry of gait in Parkinson's disease with DBS: gait and postural instability in Parkinson's disease treated with bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. Mov Disord 2009; 24(4): 590-7.

Johnson MD, McIntyre CC. Quantifying the neural elements activated and inhibited by globus pallidus deep brain stimulation. J Neurophysiol 2008; 100(5): 2549-63.

Jordan LM, Liu J, Hedlund PB, Akay T, Pearson KG. Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals. Brain Res Rev 2008; 57(1): 183-91.

Joseph J. The graphic representation of movement. I. Electromyography of postural muscles. Ann Phys Med 1960; 5: 185-6.

Joundi RA, Brittain JS, Green AL, Aziz TZ, Brown P, Jenkinson N. Oscillatory activity in the subthalamic nucleus during arm reaching in Parkinson's disease. Exp Neurol 2012; 236(2): 319-26.

Kafri M, Sasson E, Assaf Y, Balash Y, Aiznstein O, Hausdorff JM, et al. High-level gait disorder: associations with specific white matter changes observed on advanced diffusion imaging. J Neuroimaging 2013; 23(1): 39-46.

Karachi C, François C, Parain K, Bardinet E, Tandé D, Hirsch E, et al. Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. J Comp Neurol 2002; 450(2): 122-34.

Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. J Clin Invest 2010; 120(8): 2745-54.

Karachi C, André A, Bertasi E, Bardinet E, Lehéricy S, Bernard FA. Functional parcellation of the lateral mesencephalus. J Neurosci 2012; 32(27): 9396-401.

Karlsen KH, Tandberg E, Arsland D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69(5): 584-9.

Katz PS. Intrinsic and extrinsic neuromodulation of motor circuits. Curr Opin Neurobiol 1995; 5(6): 799-808.

Kempf F, Kühn AA, Kupsch A, Brücke C, Weise L, Schneider GH, et al. Premovement activities in the subthalamic area of patients with Parkinson's disease and their dependence on task. Eur J Neurosci 2007; 25(10): 3137-45.

Kemps E, Szmalec A, Vandierendonck A, Crevits L. Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. Parkinsonism Relat Disord 2005; 11(3): 181-6.

Khan S, Mooney L, Plaha P, Javed S, White P, Whone AL, et al. Outcomes from stimulation of the caudal zona incerta and pedunculopontine nucleus in patients with Parkinson's disease. Br J Neurosurg 2011; 25(2): 273-80.

Kim YE, Yun JY, Jeon BS. Effect of intravenous amantadine on dopaminergic-drug-resistant freezing of gait. Parkinsonism Relat Disord 2011; 17(6): 491-2.

Kim YE, Yun JY, Yang HJ, Kim HJ, Gu N, Yoon SH, et al. Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial. PLoS One 2012; 7(11): e48890.

Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. Neurology 2006; 67(1): 33-8.

Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. N Engl J Med 1988; 318(14): 876-80.

Kiziltan G, Ozekmekçi S, Ertan S, Ertan T, Erginöz E. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. J Neurol 2007; 254(4): 448-52.

Klein DA, Patino A, Tresch MC. Flexibility of motor pattern generation across stimulation conditions by the neonatal rat spinal cord. J Neurophysiol 2010; 103(3): 1580-90.

Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. J Neurosurg 2003; 99(3): 489-95.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, 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, Babić T. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. Eur J Neurol 2008; 15(2): 128-33.

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(2): 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(2): 111-4.

Kopito RR. Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. Trends Cell Biol 2000; 10(12): 524-30.

Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. Neurology 1991; 41(2 (1): 202-5.

Kostic V, Agosta F, Pievani M, Stefanova E, Jecmenica-Lukic M, Scarale A, et al. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. Neurology 2012; 78(6): 409-16.

Kotchabhakdi N, Walberg F. Primary vestibular afferent projections to the cerebellum as demonstrated by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. Brain Res 1978; 142(1): 142-6.

Kovacs GG, Klöppel S, Fischer I, Dorner S, Lindeck-Pozza E, Birner P, et al. Nucleus-specific alteration of raphe neurons in human neurodegenerative disorders. Neuroreport 2003; 14(1): 73-6.

Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Kayama Y. State-dependent activity of neurons in the perifornical hypothalamic area during sleep and waking. Neuroscience 2003; 119(4): 1209-19.

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(2): 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 (3): 451-7.

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(20): 1925-34.

Krüger R, Kuhn W, Müller T, Woitalla D, Graeber M, Kösel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. Nat Genet 1998; 18(2): 106-8.

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(11): 944-9.

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(1): 80-4.

Kuhn RA. Functional capacity of the isolated human spinal cord. Brain 1950; 73(1): 1-51.

Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. Brain 2004; 127(4): 735-46.

Kühn AA, Hariz MI, Silberstein P, Tisch S, Kupsch A, Schneider GH, et al. Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. Neurology 2005; 65(5): 707-13.

Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2006; 23(7): 1956-60.

Kühn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brücke C, Kupsch A, et al. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. Exp Neurol 2009; 215(2): 380-7.

Kulkantrakorn K, Jirapramukpitak T. A prospective study in one year cumulative incidence of depression after ischemic stroke and Parkinson's disease: a preliminary study. J Neurol Sci 2007; 263(1-2): 165-8.

Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Neurology 1998; 51(3): 850-5.

Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. Mov Disord 2008; 23(4): 616-9.

Kwak Y, Peltier S, Bohnen NI, Müller ML, Dayalu P, Seidler RD. Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. Front Syst Neurosci 2010; 4: 143.

LaBella LA, Niechaj A, Rossignol S. Low-threshold, short-latency cutaneous reflexes during fictive locomotion in the "semi-chronic" spinal cat. Exp Brain Res 1992; 91(2): 236-48.

Lachaux JP, Lutz A, Rudrauf D, Cosmelli D, Le Van Quyen M, Martinerie J, et al. Estimating the time-course of coherence between single-trial brain signals: an introduction to wavelet coherence. Neurophysiol Clin 2002; 32(3): 157-74.

la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, Förster S, Fesl G, Dieterich M, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. Neuroimage 2010; 50(4): 1589-98.

Lai YY, Siegel JM. Medullary regions mediating atonia. J Neurosci 1988; 8(12): 4790-6.

Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. J Neurosci 1990; 10(8): 2727-34.

Lai YY, Siegel JM. Pontomedullary glutamate receptors mediating locomotion and muscle tone suppression. J Neurosci 1991; 11(9): 2931-7.

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(3): 2339-54.

Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Iliceto G, Tronci P, et al. Freezing gait in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997; 38(4): 297-301.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998; 339(15): 1044-53.

Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. Mov Disord 2002; 17 Suppl 3: S94-101.

Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. Mov Disord 2006; 21 Suppl 14: S171-96.

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: 423-32.

Lavoie B, Smith Y, Parent A. Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. J Comp Neurol 1989; 289(1): 36-52.

Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. J Comp Neurol 1994; 344(2): 210-31.

Leblois A, Meissner W, Bezard E, Bioulac B, Gross CE, Boraud T. Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. Eur J Neurosci 2006; 24(4): 1201-8.

Lee HJ, Rye DB, Hallanger AE, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic vs. noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. J Comp Neurol 1988; 275(4): 469-92.

Lee JI, Shin HJ, Nam DH, Kim JS, Hong SC, Shin HJ, et al. Increased burst firing in substantia nigra pars reticulata neurons and enhanced response to selective D2 agonist in hemiparkinsonian rats after repeated administration of apomorphine. J Korean Med Sci 2001; 16(5): 636-42.

Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS, et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(12): 1803-10.

Lee JY, Jeon BS, Kim HJ, Park SS. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18(1): 76-8.

Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. Arch Neurol 1990; 47(12): 1290-8.

Leiguarda R, Cerquetti D, Tenca E, Merello M. Globus pallidus internus firing rate modification after motor-imagination in three Parkinson's disease patients. J Neural Transm 2009; 116(4): 451-5.

LePen C, Wait S, Moutard-Martin F, Dujardin M, Ziégler M. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. Pharmacoeconomics 1999; 16(1): 59-69.

Lepers R, Brenière Y. The role of anticipatory postural adjustments and gravity in gait initiation. Exp Brain Res 1995; 107(1): 118-24.

Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, Pardessus V, Maurage CA, Ferriby D, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77(11): 1229-34.

Lestienne F, Caillier P. Role of the monkey substantia nigra pars reticulata in orienting behaviour and visually triggered arm movements. Neurosci Lett 1986; 64(1): 109-15.

Levin BE, Llabre MM, Reisman S, Weiner WJ, Sanchez-Ramos J, Singer C, Brown MC. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Neurology 1991; 41(3): 365-9.

Levin BE, Tomer R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. Neurol Clin 1992; 10(2): 471-85.

Lev-Tov A, Etlin A, Blivis D. Sensory-induced activation of pattern generators in the absence of supraspinal control. Ann N Y Acad Sci 2010; 1198: 54-62.

Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. J Neurosci 2000; 20(20): 7766-75.

Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE, Sime E, Hutchison WD, Lozano AM. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. J Neurophysiol 2001; 86(1): 249-60.

Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. Brain 2002a; 125(6): 1196-209.

Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. J Neurosci 2002b; 22(7): 2855-61.

Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cereb Cortex 2006; 16(7): 916-28.

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(6): 823-32.

Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. N Engl J Med 2012; 366(6): 511-9.

Lieberman A. Are freezing of gait (FOG) and panic related? J Neurol Sci 2006; 248(1-2): 219-22.

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(16): 1105-11.

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(3): 289-96.

Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell 1999; 98(3): 365-76.

Lintas A, Silkis IG, Albéri L, Villa AE. Dopamine deficiency increases synchronized activity in the rat subthalamic nucleus. Brain Res 2012; 1434: 142-51.

Liston R, Mickelborough J, Bene J, Tallis R. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. Age Ageing 2003; 32(3): 252-8.

Litvak V, Jha A, Eusebio A, Oostenveld R, Foltynie T, Limousin P, et al. Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. Brain 2011; 134(2): 359-74.

Litvak V, Eusebio A, Jha A, Oostenveld R, Barnes G, Foltynie T, et al. Movement-related changes in local and long-range synchronization in Parkinson's disease revealed by simultaneous magnetoencephalography and intracranial recordings. J Neurosci 2012; 32(31): 10541-53.

Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. Mov Disord 2011; 26(10): 1814-24.

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(8): 503-8.

Lohnes CA, Earhart GM. The impact of attentional, auditory, and combined cues on walking during single and cognitive dual tasks in Parkinson disease. Gait Posture 2011; 33(3): 478-83.

López-Azcárate J, Tainta M, Rodríguez-Oroz MC, Valencia M, González R, Guridi J, et al. Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. J Neurosci 2010; 30(19): 6667-77.

Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Perozzo P, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. Neurology 2001; 56(4): 552-4.

Lourens MA, Meijer HG, Contarino MF, van den Munckhof P, Schuurman PR, van Gils SA, et al. Functional neuronal activity and connectivity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2013; 124(5): 967-81.

Low KA, Miller J, Vierck E. Response slowing in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis of premotor and motor processes. Brain 2002; 125(9): 1980-94.

Lynd-Balta E, Haber SN. Primate striatonigral projections: a comparison of the sensorimotor-related striatum and the ventral striatum. J Comp Neurol 1994; 345(4): 562-78.

Lyoo CH, Jeong Y, Ryu YH, Rinne JO, Lee MS. Cerebral glucose metabolism of Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. Eur Neurol 2010; 64(2): 65-73.

Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. Mov Disord 2007; 22(7): 953-6.

Macia F, Perlemoine C, Coman I, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. Mov Disord 2004; 19(2): 206-12.

MacLellan MJ, Patla AE. Adaptations of walking pattern on a compliant surface to regulate dynamic stability. Exp Brain Res 2006; 173(3): 521-30.

Maekawa K, Kimura M. Mossy fiber projections to the cerebellar flocculus from the extraocular muscle afferents. Brain Res 1980; 191(2): 313-25.

Magariños-Ascone CM, Figueiras-Mendez R, Riva-Meana C, Córdoba-Fernández A. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2000; 12(7): 2597-607.

Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. Neuroscience 2000; 96(3): 549-64.

Mak MK. Reduced step length, not step length variability is central to gait hypokinesia in people with Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2013; 115(5): 587-90.

Malkani R1, Zadikoff C, Melen O, Videnovic A, Borushko E, Simuni T. Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease. Clin Neuropharmacol 2012; 35(6): 266-8.

Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(25): 10661-6.

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(1): 47-62.

Maltête D, Jodoin N, Karachi C, Houeto JL, Navarro S, Cornu P, et al. Subthalamic stimulation and neuronal activity in the substantia nigra in Parkinson's disease. J Neurophysiol 2007; 97(6): 4017-22.

Manaye KF, Zweig R, Wu D, Hersh LB, De Lacalle S, Saper CB, et al. Quantification of cholinergic and select non-cholinergic mesopontine neuronal populations in the human brain. Neuroscience 1999; 89(3): 759-70.

Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. Eur J Neurol 2009; 16(9): 1028-34.

Marceglia S, Fumagalli M, Priori A. What neurophysiological recordings tell us about cognitive and behavioral functions of the human subthalamic nucleus? Expert Rev Neurother 2011; 11(1): 139-49.

Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. Mov Disord 2003; 18(6): 652-8.

Margraf NG, Wrede A, Rohr A, Schulz-Schaeffer WJ, Raethjen J, Eymess A, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. Mov Disord 2010; 25(5): 542-51.

Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. J Neurosci 1988; 8(8): 2804-15.

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 (2): 489-514.

Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. Neurology 2004; 63(2): 293-300.

Martin MP, O'Neill D. Vascular higher-level gait disorders--a step in the right direction? Lancet 2004; 363(9402): 8.

Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O. Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. J Neurophysiol 1992; 67(6): 1615-32.

Matsumura M. The pedunculopontine tegmental nucleus and experimental parkinsonism. A review. J Neurol 2005; 252 Suppl 4: IV5-IV12.

Maurer C, Mergner T, Xie J, Faist M, Pollak P, Lücking CH. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. Brain 2003; 126(5): 1146-63.

Mauritz KH, Dichgans J, Hufschmidt A. Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. Brain 1979; 102(3): 461-82.

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(17): 1877-81.

McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. Neurology 1992; 42(9): 1813-4.

McCrone P. Capturing the costs of end-of-life care: comparisons of multiple sclerosis, Parkinson's disease, and dementia. J Pain Symptom Manage 2009; 38(1): 62-7.

McKee KE, Hackney ME. The effects of adapted tango on spatial cognition and disease severity in Parkinson's disease. J Mot Behav 2013; 45(6): 519-29.

McKinlay A, Kaller CP, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ, Fink J, et al. Planning in Parkinson's disease: a matter of problem structure? Neuropsychologia. 2008; 46(1): 384-9.

McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. Nat Rev Neurosci 2001; 2(8): 589-94.

McNeely ME, Earhart GM. Medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation similarly improve balance and complex gait in Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord 2013; 19(1): 86-91.

McVea DA, Pearson KG. Long-lasting memories of obstacles guide leg movements in the walking cat. J Neurosci 2006; 26(4): 1175-8.

McVea DA, Taylor AJ, Pearson KG. Long-lasting working memories of obstacles established by foreleg stepping in walking cats require area 5 of the posterior parietal cortex. J Neurosci 2009; 29(29): 9396-404.

McVey MA, Stylianou AP, Luchies CW, Lyons KE, Pahwa R, Jernigan S, et al. Early biomechanical markers of postural instability in Parkinson's disease. Gait Posture 2009; 30(4): 538-42.

Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. Brain 2005; 128(10): 2372-82.

Mesulam MM, Mash D, Hersh L, Bothwell M, Geula C. Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, and red nucleus. J Comp Neurol 1992; 323(2): 252-68.

Mickelborough J, van der Linden ML, Tallis RC, Ennos AR. Muscle activity during gait initiation in normal elderly people. Gait Posture 2004; 19(1): 50-7.

Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. Neuron 2005; 46(5): 787-98.

Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog Neurobiol 1996; 50(4): 381-425.

Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. Neuroimage 2001; 14(5): 1186-92.

Mizuno Y, Kondo T, Takubo H, Yokochi F. A long-term clinical effect of selegiline hydrochloride on Parkinson's disease. No To Shinkei 1996; 48(5): 467-72.

Moore ST, MacDougall HG, Ondo WG. Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. J Neurosci Methods 2008; 167(2): 340-8.

Moratalla R, Quinn B, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW, Graybiel AM. Differential vulnerability of primate caudate-putamen and striosome-matrix dopamine systems to the neurotoxic effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89(9): 3859-63.

Moreau C, Defebvre L, Bleuse S, Blatt JL, Duhamel A, Bloem BR, et al. Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. J Neural Transm 2008a; 115(10): 1431-6.

Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology 2008b; 71(2): 80-4.

Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11(7): 589-96.

Mori S, Sakamoto T, Ohta Y, Takakusaki K, Matsuyama K. Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. Brain Res 1989; 505(1): 66-74.

Moriizumi T, Nakamura Y, Tokuno H, Kitao Y, Kudo M. Topographic projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta of the cat with special reference to pallidal projection. Exp Brain Res 1988; 71(2): 298-306.

Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, Hutchison WD, et al. Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. Brain 2010; 133(1): 215-24.

Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994a; 57(12): 1532-4.

Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. Brain 1994b; 117 (5): 1169-81.

Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. Brain 1996; 119 (2): 551-68.

Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. Arch Neurol 2001; 58(3): 397-405.

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(1): 40-50.

Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. J Epidemiol 2009; 19(6): 281-93.

Müller J, Seppi K, Stefanova N, Poewe W, Litvan I, Wenning GK. Freezing of gait in postmortem-confirmed atypical parkinsonism. Mov Disord 2002; 17(5): 1041-5.

Murer MG, Riquelme LA, Tseng KY, Pazo JH. Substantia nigra pars reticulata single unit activity in normal and 60HDA-lesioned rats: effects of intrastriatal apomorphine and subthalamic lesions. Synapse 1997a; 27(4): 278-93.

Muthane UB, Swamy HS, Satishchandra P, Subhash MN, Rao S, Subbakrishna D. Early onset Parkinson's disease: are juvenile- and young-onset different? Mov Disord 1994; 9(5): 539-44.

Naismith SL, Shine JM, Lewis SJ. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25(8): 1000-4.

Nallegowda M, Singh U, Handa G, Khanna M, Wadhwa S, Yadav SL, et al. Role of sensory input and muscle strength in maintenance of balance, gait, and posture in Parkinson's disease: a pilot study. Am J Phys Med Rehabil 2004; 83(12): 898-908.

Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. J Neurosci 1996; 16(8): 2671-83.

Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurophysiol 2000; 84(1): 289-300.

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(2): 170-4.

Nantel J, McDonald JC, Tan S, Bronte-Stewart H. Deficits in visuospatial processing contribute to quantitative measures of freezing of gait in Parkinson's disease. Neuroscience 2012; 221: 151-6.

Nathan PW. Effects on movement of surgical incisions into the human spinal cord. Brain 1994; 117 (2): 337-46.

Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(1): 17-22.

Ni Z, Bouali-Benazzouz R, Gao D, Benabid AL, Benazzouz A. Changes in the firing pattern of globus pallidus neurons after the degeneration of nigrostriatal pathway are mediated by the subthalamic nucleus in the rat. Eur J Neurosci 2000; 12(12): 4338-44.

Ni ZG, Bouali-Benazzouz R, Gao DM, Benabid AL, Benazzouz A. Time-course of changes in firing rates and firing patterns of subthalamic nucleus neuronal activity after 6-OHDA-induced dopamine depletion in rats. Brain Res 2001; 899(1-2): 142-7.

Nielsen JB. How we walk: central control of muscle activity during human walking. Neuroscientist 2003; 9(3): 195-204.

Nieuwboer A, Dom R, De Weerdt 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(6): 1066-75.

Nieuwboer A, Dom R, De Weerdt 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(7): 1650-60.

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 2007; 78(2): 134-40.

Nieuwboer A, Chavret F, Willems AM, Desloovere K. Does freezing in Parkinson's disease change limb coordination? A kinematic analysis. J Neurol 2007; 254(9): 1268-77.

Nishino S. The hypocretin/orexin system in health and disease. Biol Psychiatry 2003; 54(2): 87-95.

Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. Psychol Med 1987; 17(4): 899-904.

Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, Marchese R, Girtler N, Dessi B, et al. Amnestic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. Mov Disord 2009; 24(3): 414-21.

Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. Neurology 1993; 43(2): 268-79.

Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. Lancet Neurol 2011; 10(8): 734-44.

O'Shea S, Morris ME, Iansek R. Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. Phys Ther 2002; 82(9): 888-97.

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(6): 900-6.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. Neurology 2000; 55(11 Suppl 4): S13-20; discussion S21-3.

Oertel WH, Mugnaini E. Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems. Neurosci Lett 1984; 47(3): 233-8.

Okumura T, Takeuchi S, Motomura W, Yamada H, Egashira Si S, Asahi S, et al. Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation. Biochem Biophys Res Commun 2001; 280(4): 976-81.

Olanow CW. Can we achieve neuroprotection with currently available anti-parkinsonian interventions? Neurology 2009; 72(7 Suppl): S59-64.

Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. Mov Disord 2011; 26(6): 1056-71.

Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Hillebrand A, et al. Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study. Neuroimage Clin 2013; 2: 612-9.

Ondo WG, Almaguer M, Cohen H. Computerized posturography balance assessment of patients with bilateral ventralis intermedius nuclei deep brain stimulation. Mov Disord 2006; 21(12): 2243-7.

Orioli PJ, Strick PL. Cerebellar connections with the motor cortex and the arcuate premotor area: an analysis employing retrograde transneuronal transport of WGA-HRP. J Comp Neurol 1989; 288(4): 612-26.

Orlovsky GN. Activity of rubrospinal neurons during locomotion. Brain Res 1972a; 46: 99-112.

Orlovsky GN. The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. Brain Res 1972b; 40(2): 359-71.

Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P, et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? Mov Disord 2007; 22(10): 1457-63.

Oswal A, Brown P, Litvak V. Movement related dynamics of subthalmo-cortical alpha connectivity in Parkinson's disease. Neuroimage 2013; 70: 132-42.

Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. Neuroscientist 2004; 10(6): 525-37.

Özkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Vesper J, Wojtecki L, et al. High frequency oscillations in the subthalamic nucleus: a neurophysiological marker of the motor state in Parkinson's disease. Exp Neurol 2011; 229(2): 324-31.

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(1): 249-53.

Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. J Neurosurg 2003; 99(1): 71-7.

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(2-3): 80-3.

Palliyath S, Hallett M, Thomas SL, Lebiedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia. Mov Disord 1998; 13(6): 958-64.

Pan HS, Walters JR. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway decreases the firing rate and alters the firing pattern of globus pallidus neurons in the rat. Synapse 1988; 2(6): 650-6.

Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J. Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. J Neurol 2005; 252(10): 1223-8.

Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. Trends Neurosci 1990; 13(7): 254-8.

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. Brain Res Brain Res Rev 1995; 20(1): 128-54.

Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurol 2006; 5(7): 578-88.

Pavlova EL, Deliagina TG. Responses of reticulospinal neurons in intact lamprey to pitch tilt. J Neurophysiol 2002; 88(3): 1136-46.

Pearson KG. Common principles of motor control in vertebrates and invertebrates. Annu Rev Neurosci 1993; 16: 265-97.

Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009a; 80(11): 1279-82.

Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. Parkinsonism Relat Disord 2009b; 15(4): 295-9.

Peppe A, Pierantozzi M, Chiavalon C, Marchetti F, Caltagirone C, Musicco M, et al. Deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmentum and subthalamic nucleus: effects on gait in Parkinson's disease. Gait Posture 2010; 32(4): 512-8.

Pereira JB, Junqué C, Martí MJ, Ramirez-Ruiz B, Bargalló N, Tolosa E. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(8): 1193-9.

Perlmutter JS, Mink JW, Bastian AJ, Zackowski K, Hershey T, Miyawaki E, et al. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. Neurology 2002; 58(9): 1388-94.

Pessiglione M, Guehl D, Jan C, François C, Hirsch EC, Féger J, et al. Disruption of self-organized actions in monkeys with progressive MPTP-induced parkinsonism: II. Effects of reward preference. Eur J Neurosci 2004; 19(2): 437-46.

Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. Arch Neurol 2009; 66(12): 1447-55.

Petersen TH, Willerslev-Olsen M, Conway BA, Nielsen JB. The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. J Physiol 2012; 590(10): 2443-52.

Peterson DS, Plotnik M, Hausdorff JM, Earhart GM. Evidence for a relationship between bilateral coordination during complex gait tasks and freezing of gait in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18(9): 1022-6.

Peterson DS, Pickett KA, Duncan R, Perlmutter J, Earhart GM. Gait-related brain activity in people with Parkinson disease with freezing of gait. PLoS One 2014; 9(3): e90634.

Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998; 18(23): 9996-10015.

Phibbs FT, Arbogast PG, Davis TL. 60-Hz Frequency effect on gait in Parkinson's disease with subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neuromodulation 2013.

Piallat B, Chabardès 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(4): 1201-5.

Piallat B, Polosan M, Fraix V, Goetz L, David O, Fenoy A, et al. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. Ann Neurol 2011; 69(5): 793-802.

Pillon B, Czernecki V, Dubois B. Dopamine and cognitive function. Curr Opin Neurol 2003; 16 Suppl 2: S17-22.

Pinter MM, Alesch F, Murg M, Seiwald M, Helscher RJ, Binder H. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for control of extrapyramidal features in advanced idiopathic parkinson's disease: one year follow-up. J Neural Transm 1999; 106(7-8): 693-709.

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(6): 958-63.

Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. Neuroreport 2005; 16(17): 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(5): 656-63.

Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2008a; 27(8): 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 2008b; 23 Suppl 2: S444-50.

Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. Exp Brain Res 2011; 210(3-4): 529-38.

Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73(6): 636-42.

Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Mov Disord 2002; 17 Suppl 3: S155-61.

Pollok B, Krause V, Martsch W, Wach C, Schnitzler A, Südmeyer M. Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. J Physiol 2012; 590(13): 3203-12.

Pollok B, Kamp D, Butz M, Wojtecki L, Timmermann L, Südmeyer M, et al. Increased SMA-M1 coherence in Parkinson's disease - Pathophysiology or compensation? Exp Neurol 2013; 247: 178-81.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997; 276(5321): 2045-7.

Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(9): 1333-8.

Presacco A, Goodman R, Forrester L, Contreras-Vidal JL. Neural decoding of treadmill walking from noninvasive electroencephalographic signals. J Neurophysiol 2011; 106(4): 1875-87.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, Bianchi A, Chiesa V, Baselli G, et al. Movement-related modulation of neural activity in human basal ganglia and its L-DOPA dependency: recordings from deep brain stimulation electrodes in patients with Parkinson's disease. Neurol Sci 2002; 23 Suppl 2: S101-2.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. Exp Neurol 2004; 189(2) :369-79.

Przedborski S, Levivier M, Jiang H, Ferreira M, Jackson-Lewis V, Donaldson D, et al. Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. Neuroscience 1995; 67(3): 631-47.

Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, et al. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. Eur Neurol 2001; 46(3): 115-20.

Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. Behav Neurol 2008; 19(3): 127-36.

Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23(5): 281-8.

Rampello L, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. The SSRI, citalopram, improves bradykinesia in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. Clin Neuropharmacol 2002; 25(1): 21-4.

Ravina B, Elm J, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, et al. The course of depressive symptoms in early Parkinson's disease. Mov Disord 2009; 24(9): 1306-11.

Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. J Neurosci 2000; 20(22): 8559-71.

Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. Nat Rev Neurosci 2010; 11(11): 760-72.

Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23(2): 183-9.

Remple MS, Bradenham CH, Kao CC, Charles PD, Neimat JS, Konrad PE. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression. Mov Disord 2011; 26(9): 1657-62.

Ricchi V, Zibetti M, Angrisano S, Merola A, Arduino N, Artusi CA, et al. Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: a 15 months follow-up study. Brain Stimul 2012; 5(3): 388-92.

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(3): 267-74.

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, Mancini M, Carlson-Kuhta P, Gross A, Horak FB. Step initiation in Parkinson's disease: influence of initial stance conditions. Neurosci Lett 2006; 406(1-2): 128-32.

Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. J Neurosurg 2012; 117(6): 1141-9.

Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. Brain 2001; 124(9): 1777-90.

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(10): 2240-9.

Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL, et al. Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. Gait Posture 2012; 36(3): 340-3.

Rolland AS, Tandé D, Herrero MT, Luquin MR, Vazquez-Claverie M, Karachi C, et al. Evidence for a dopaminergic innervation of the pedunculopontine nucleus in monkeys, and its drastic reduction after MPTP intoxication. J Neurochem 2009; 110(4): 1321-9.

Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. Neurology 2013; 80(16): 1476-84.

Rosin R, Topka H, Dichgans J. Gait initiation in Parkinson's disease. Mov Disord 1997; 12(5): 682-90.

Rossignol S, Barrière G, Alluin O, Frigon A. Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury. Physiology (Bethesda) 2009; 24: 127-39.

Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fénelon G, et al. Head tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21(8): 1245-8.

Ruskin DN, Bergstrom DA, Walters JR. Nigrostriatal lesion and dopamine agonists affect firing patterns of rodent entopeduncular nucleus neurons. J Neurophysiol 2002; 88(1): 487-96.

Rye DB, Saper CB, Lee HJ, Wainer BH. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. J Comp Neurol 1987; 259(4): 483-528.

Ryu SB, Bae EK, Hwang YS, Lee HJ, Im C, Chang JW, et al. A quantitative comparison of basal ganglia neuronal activities of normal and Parkinson's disease model rats. Neurosci Lett 2011; 505(2): 113-8.

St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. Neurology 2010; 75(14): 1292-9.

Saitoh K, Hattori S, Song WJ, Isa T, Takakusaki K. Nigral GABAergic inhibition upon cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. Eur J Neurosci 2003; 18(4): 879-86.

Sakai K. Physiological properties and afferent connections of the locus coeruleus and adjacent tegmental neurons involved in the generation of paradoxical sleep in the cat. Prog Brain Res 1991; 88: 31-45.

Sakurai T. Roles of orexins in the regulation of feeding and arousal. Sleep Med 2002; 3 Suppl 2: S3-9.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. Brain 1997; 120 (6): 963-76.

Sanderson P, Mavoungou R, Albe-Fessard D. Changes in substantia nigra pars reticulata activity following lesions of the substantia nigra pars compacta. Neurosci Lett 1986; 67(1): 25-30.

Sauleau P, Eusebio A, Vandenberghe W, Nuttin B, Brown P. Deep brain stimulation modulates effects of motivation in Parkinson's disease. Neuroreport 2009a; 20(6): 622-6.

Sauleau P, Eusebio A, Thevathasan W, Yarrow K, Pogosyan A, Zrinzo L, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in engagement with behaviourally relevant stimuli. Eur J Neurosci 2009b; 29(5): 931-42.

Scatton B, Dennis T, L'Heureux R, Monfort JC, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Degeneration of noradrenergic and serotonergic but not dopaminergic neurones in the lumbar spinal cord of parkinsonian patients. Brain Res 1986; 380(1): 181-5.

Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2003; 10(4): 391-8.

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(1-2): 47-53.

Schalow G, Blanc Y, Jeltsch W, Zäch GA. Electromyographic identification of spinal oscillator patterns and recouplings in a patient with incomplete spinal cord lesion: oscillator formation training as a method to improve motor activities. Gen Physiol Biophys 1996; 15 Suppl 1: 121-220.

Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology 1996; 46(2): 388-93.

Scherman D, Desnos C, Darchen F, Pollak P, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. Ann Neurol 1989; 26(4): 551-7.

Scholz E, Diener HC, Noth J, Friedemann H, Dichgans J, Bacher M. Medium and long latency EMG responses in leg muscles: Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50(1): 66-70.

Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, Blahak C, Bäzner H, Lütjens G, et al. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. Neurology 2011; 77(5): 483-8.

Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. Brain 2000; 123 (11): 2297-305.

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(12): 1640-4.

Schüpbach MW, Welter ML, Bonnet AM, Elbaz A, Grossardt BR, Mesnage V, et al. Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus. Mov Disord 2007; 22(2): 257-61.

Schuurman PR, de Bie RM, Majoie CB, Speelman JD, Bosch DA. A prospective comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ventriculography for target-coordinate determination in frame-based functional stereotactic neurosurgery. J Neurosurg 1999; 91(6): 911-4.

Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Mov Disord 2008; 23(8): 1146-53.

Schwartz AB, Ebner TJ, Bloedel JR. Responses of interposed and dentate neurons to perturbations of the locomotor cycle. Exp Brain Res 1987; 67(2): 323-38.

Seniuk NA, Tatton WG, Greenwood CE. Dose-dependent destruction of the coeruleus-cortical and nigral-striatal projections by MPTP. Brain Res 1990; 527(1): 7-20.

Sharott A1, Magill PJ, Harnack D, Kupsch A, Meissner W, Brown P. Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. Eur J Neurosci 2005; 21(5): 1413-22.

Shi LH, Luo F, Woodward DJ, Chang JY. Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. Exp Brain Res 2004; 157(3): 303-14.

Shibasaki H, Fukuyama H, Hanakawa T. Neural control mechanisms for normal versus parkinsonian gait. Prog Brain Res 2004; 143: 199-205.

Shik ML, Orlovsky GN. Neurophysiology of locomotor automatism. Physiol Rev 1976; 56(3): 465-501.

Shimamoto SA, Larson PS, Ostrem JL, Glass GA, Turner RS, Starr PA. Physiological identification of the human pedunculopontine nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(1): 80-6.

Shin S, Sommer MA. Activity of neurons in monkey globus pallidus during oculomotor behavior compared with that in substantia nigra pars reticulata. J Neurophysiol 2010; 103(4): 1874-87.

Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Gilat M, Pearson M, et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. Brain 2013a; 136(4): 1204-15.

Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. Brain 2013b; 136(12): 3671-81.

Shine JM, Matar E, Ward PB, Bolitho SJ, Pearson M, Naismith SL, et al. Differential neural activation patterns in patients with Parkinson's disease and freezing of gait in response to concurrent cognitive and motor load. PLoS One 2013c; 8(1): e52602.

Shivitz N, Koop MM, Fahimi J, Heit G, Bronte-Stewart HM. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not. Mov Disord 2006; 21(8): 1088-97.

Shoulson I. DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. Parkinson Study Group. Deprenyl And Tocopherol Antioxidative Therapy Of Parkinsonism. Ann Neurol 1998; 44(3 Suppl 1): S160-6.

Shoulson I, Oakes D, Fahn S, Lang A, Langston JW, LeWitt P, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. Ann Neurol 2002; 51(5): 604-12.

Sidiropoulos C, Walsh R, Meaney C, Poon YY, Fallis M, Moro E. Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease. J Neurol 2013; 260(9): 2306-11.

Siemers ER, Shekhar A, Quaid K, Dickson H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. Mov Disord 1993; 8(4): 501-6.

Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, Hurtig HI, Colcher A, Siderowf AD, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. J Neurosurg 2002; 96(4): 666-72.

Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. Lancet 1995; 346(8979): 861-4.

Singh A, Levin J, Mehrkens JH, Bötzel K. Alpha frequency modulation in the human basal ganglia is dependent on motor task. Eur J Neurosci 2011; 33(5): 960-7.

Sinkjaer T, Andersen JB, Ladouceur M, Christensen LO, Nielsen JB. Major role for sensory feedback in soleus EMG activity in the stance phase of walking in man. J Physiol 2000; 523 (3): 817-27.

Sinnamon HM. Preoptic and hypothalamic neurons and the initiation of locomotion in the anesthetized rat. Prog Neurobiol 1993; 41(3): 323-44.

Skinner RD, Garcia-Rill E. The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. Brain Res 1984; 323(2): 385-9.

Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. J Comp Neurol 1990; 294(2): 306-23.

Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. Brain Res 1988; 453(1-2): 353-6.

Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. Lancet Neurol 2007; 6(1): 63-74.

Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. Mov Disord 2008; 23 Suppl 2: S468-74.

Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. Brain 2011; 134(Pt 1): 59-72.

Snow BJ, Vingerhoets FJ, Langston JW, Tetrud JW, Sossi V, Calne DB. Pattern of dopaminergic loss in the striatum of humans with MPTP induced parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68(3): 313-6.

Snyder H, Mensah K, Theisler C, Lee J, Matouschek A, Wolozin B. Aggregated and monomeric alpha-synuclein bind to the S6' proteasomal protein and inhibit proteasomal function. J Biol Chem 2003; 278(14): 11753-9.

Solano SM, Miller DW, Augood SJ, Young AB, Penney JB Jr. Expression of alpha-synuclein, parkin, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 mRNA in human brain: genes associated with familial Parkinson's disease. Ann Neurol 2000; 47(2): 201-10.

Spann BM, Grofova I. Nigropedunculopontine projection in the rat: an anterograde tracing study with phaseolus vulgaris-leucoagglutinin (PHA-L). J Comp Neurol 1991; 311(3): 375-88.

Spildooren J, Vercruysse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. Mov Disord 2010; 25(15): 2563-70.

Spuler S, Krug H, Klein C, Medialdea IC, Jakob W, Ebersbach G, et al. Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. Mov Disord 2010; 25(5): 552-9.

Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(5): 377-82.

Starr PA, Rau GM, Davis V, Marks WJ Jr, Ostrem JL, Simmons D, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. J Neurophysiol 2005; 93(6): 3165-76.

Stefani A, Stanzione P, Bassi A, Mazzone P, Vangelista T, Bernardi G. Effects of increasing doses of apomorphine during stereotaxic neurosurgery in Parkinson's disease: clinical score and internal globus pallidus activity. Short communication. J Neural Transm 1997; 104(8-9): 895-904.

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(Pt 6): 1596-607.

Stefanova ED1, Kostic VS, Ziropadja LJ, Ocic GG, Markovic M. Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects. J Clin Exp Neuropsychol 2001; 23(5): 581-91.

Stein RB, Capaday C. The modulation of human reflexes during functional motor tasks. Trends Neurosci 1988; 11(7): 328-32.

Stoffers D, Bosboom JL, Deijen JB, Wolters EC, Berendse HW, Stam CJ. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. Brain 2007; 130(7): 1847-60.

Stone LS, Lisberger SG. Visual responses of Purkinje cells in the cerebellar flocculus during smooth-pursuit eye movements in monkeys. II. Complex spikes. J Neurophysiol 1990; 63(5): 1262-75.

Sudarsky L. Gait disorders: prevalence, morbidity, and etiology. Adv Neurol 2001; 87: 111-7.

Sugimoto T, Hattori T. Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. Brain Res 1983a; 267(2): 335-9.

Sugimoto T, Hattori T, Mizuno N, Itoh K, Sato M. Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. J Comp Neurol 1983b; 214(2): 209-16.

Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. Neuroimage 2008; 39(2): 600-7.

Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, Takada M, Nambu A. Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. Eur J Neurosci 2011; 34(9): 1470-84.

Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. FASEB J 2003; 17(13): 1820-30.

Takakusaki K, Shimoda N, Matsuyama K, Mori S. Discharge properties of medullary reticulospinal neurons during postural changes induced by intrapontine injections of carbachol, atropine and serotonin, and their functional linkages to hindlimb motoneurons in cats. Exp Brain Res 1994; 99(3): 361-74.

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(3): 345-61.

Takakusaki K, Kohyama J, Matsuyama K, Mori S. Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: parallel inhibitory mechanisms acting on motoneurons and on interneuronal transmission in reflex pathways. Neuroscience 2001; 103(2): 511-27.

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(1): 293-308.

Takakusaki K, Habaguchi T, Saitoh K, Kohyama J. Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. Neuroscience 2004a; 124(2): 467-80.

Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. Neurosci Res 2004b; 50(2): 137-51.

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.
Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. Mov Disord 2013; 28(11): 1483-91.

Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Iansek R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2011a; 92(7): 1159-65.

Tan T, Almeida QJ, Rahimi F. Proprioceptive deficits in Parkinson's disease patients with freezing of gait. Neuroscience 2011b; 192: 746-52.

Tanaka Y, Engelender S, Igarashi S, Rao RK, Wanner T, Tanzi RE, et al. Inducible expression of mutant alpha-synuclein decreases proteasome activity and increases sensitivity to mitochondria-dependent apoptosis. Hum Mol Genet 2001; 10(9): 919-26.

Tang JK, Moro E, Lozano AM, Lang AE, Hutchison WD, Mahant N, et al. Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington's and Parkinson's disease patients. Exp Brain Res 2005; 166(2): 230-6.

Tang JK, Moro E, Mahant N, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, et al. Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. J Neurophysiol 2007; 98(2): 720-9.

Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin 1992; 10(2): 317-29.

Tattersall TL, Stratton PG, Coyne TJ, Cook R, Silberstein P, Silburn PA, et al. Imagined gait modulates neuronal network dynamics in the human pedunculopontine nucleus. Nat Neurosci 2014; 17(3): 449-54.

Tessitore A, Amboni M, Cirillo G, Corbo D, Picillo M, Russo A, et al. Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. AJNR Am J Neuroradiol 2012a; 33(9): 1804-9.

Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. Parkinsonism Relat Disord 2012b; 18(6): 781-7.

Thach WT. Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey. J Neurophysiol 1968; 31(5): 785-97.

Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. Neuron 2000; 27(3): 469-74.

Thelen E, Cooke DW. Relationship between newborn stepping and later walking: a new interpretation. Dev Med Child Neurol 1987; 29(3): 380-93.

Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, Kerr G, Jenkinson N, Aziz TZ, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. Neurosurgery 2011; 69(6): 1248-53; discussion 1254.

Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain JS, et al. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. Brain 2012a; 135(5): 1446-54.

Thevathasan W, Pogosyan A, Hyam JA, Jenkinson N, Foltynie T, Limousin P, et al. Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. Brain 2012b; 135(1): 148-60.

Timmann D, Horak FB. Perturbed step initiation in cerebellar subjects. 1. Modifications of postural responses. Exp Brain Res 1998; 119(1): 73-84.

Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, Ottaviani D, Camerota F, Defazio G, et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(2): 145-8.

Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. Acta Neurol Scand 1994; 90(2): 111-5.

Tison F, Barberger-Gateau P, Dubroca B, Henry P, Dartigues JF. Dependency in Parkinson's disease: a population-based survey in nondemented elderly subjects. Mov Disord 1997; 12(6): 910-5.

Toledo JB, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, Guridi J, Valencia M, Artieda J, et al. High beta activity in the subthalamic nucleus and freezing of gait in Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2014; 64: 60-5.

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(1-2): 99-103.

Tretiakoff C. Contribution à l'Etude de l'Anatomie Pathologique du Locus Niger. Thèse de Paris, N° 293.

Tröster AI. A précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. J Int Neuropsychol Soc 2011; 17(3): 393-406.

Tsang EW, Hamani C, Moro E, Mazzella F, Poon YY, Lozano AM, et al. Involvement of the human pedunculopontine nucleus region in voluntary movements. Neurology 2010; 75(11): 950-9.

Tseng KY, Kargieman L, Gacio S, Riquelme LA, Murer MG. Consequences of partial and severe dopaminergic lesion on basal ganglia oscillatory activity and akinesia. Eur J Neurosci 2005; 22(10): 2579-86.

Tsiokos C, Hu X, Pouratian N. 200-300Hz movement modulated oscillations in the internal globus pallidus of patients with Parkinson's Disease. Neurobiol Dis 2013; 54: 464-74.

Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18(1): 19-31.

Udo M, Kamei H, Matsukawa K, Tanaka K. Interlimb coordination in cat locomotion investigated with perturbation. II. Correlates in neuronal activity of Deiter's cells of decerebrate walking cats. Exp Brain Res 1982; 46(3): 438-47.

Ukmar M, Furlan C, Moretti R, Garbin G, Torre P, Longo R, et al. Functional MRI in the assessment of cortical activation in subjects with Parkinson's disease. Radiol Med 2006; 111(1): 104-15.

Ullén F, Deliagina T, Orlovsky G, Grillner S. Spatial orientation in the lamprey. I. Control of pitch and roll. J Exp Biol 1995; 198(3): 665-73.

Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, Siderowf AD, Colcher A, Stern MB, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. J Neurosurg 2003; 98(4): 779-84.

Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. Eur J Pharmacol 1968; 5(1): 107-10.

Valkovic P, Krafczyk S, Saling M, Benetin J, Bötzel K. Postural reactions to neck vibration in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21(1): 59-65.

Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruysse S, Nieuwboer A, et al. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. Neurorehabil Neural Repair 2011; 25(8): 765-73.

Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Zeischka P, Spildooren J, Vercruysse S, et al. Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. Neuroscience 2012; 206: 144-54.

Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruysse S, et al. Impaired implicit sequence learning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. Neuropsychology 2013; 27(1): 28-36.

Vaugoyeau M, Viallet F, Mesure S, Massion J. Coordination of axial rotation and step execution: deficits in Parkinson's disease. Gait Posture 2003; 18(3): 150-7.

Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(11): 1182-7.

Vercruysse S, Spildooren J, Heremans E, Vandenbossche J, Levin O, Wenderoth N, et al. Freezing in Parkinson's disease: a spatiotemporal motor disorder beyond gait. Mov Disord 2012; 27(2): 254-63.

Vidailhet M, Stocchi F, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Brooks DJ, et al. The Bereitschaftspotential preceding simple foot movement and initiation of gait in Parkinson's disease. Neurology 1993; 43(9): 1784-8.

Vila M, Périer C, Féger J, Yelnik J, Faucheux B, Ruberg M, et al. Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. Eur J Neurosci 2000; 12(1): 337-44.

Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. Neurology 2002; 58(3): 396-401.

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 2008; 157(4): 798-812.

Visser JE, Oude Nijhuis LB, Janssen L, Bastiaanse CM, Borm GF, Duysens J, et al. Dynamic posturography in Parkinson's disease: diagnostic utility of the "first trial effect". Neuroscience 2010; 168(2): 387-94.

Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spincemaille G, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. Parkinsonism Relat Disord 2005; 11(3): 157-65.

Viswanathan, A and Sudarsky L. Balance and Gait Problems in the Elderly. Handbook of Clinical Neurology 2011; 103: 623–34.

Vitek JL, Zhang J, Hashimoto T, Russo GS, Baker KB. External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulates neuronal activity throughout the basal ganglia thalamic network. Exp Neurol 2012; 233(1): 581-6.

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(6): 953-61.

Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. Neurology 2001; 56(4): 548-51.

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(6): 871-5.

Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13 Suppl 3: S462-5.

Voogd J, Glickstein M. The anatomy of the cerebellum. Trends Neurosci 1998; 21(9): 370-5.

Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. Neurology 2006a; 67(7): 1254-7.

Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. Mov Disord 2006b; 21 Suppl 14: S305-27.

Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. Arch Neurol 2007; 64(8): 1089-96.

Walker HC, Lyerly M, Cutter G, Hagood J, Stover NP, Guthrie SL, et al. Weight changes associated with unilateral STN DBS and advanced PD. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15(9): 709-11.

Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. Postgrad Med J 2001; 77(904): 89-93.

Wang C, Wai Y, Kuo B, Yeh YY, Wang J. Cortical control of gait in healthy humans: an fMRI study. J Neural Transm 2008; 115(8): 1149-58.

Wang Y, Zhang QJ, Liu J, Ali U, Gui ZH, Hui YP, et al. Changes in firing rate and pattern of GABAergic neurons in subregions of the substantia nigra pars reticulata in rat models of Parkinson's disease. Brain Res 2010; 1324: 54-63.

Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. Adv Neurol 1990; 53: 245-9.

Weinberger M, Hamani C, Hutchison WD, Moro E, Lozano AM, Dostrovsky JO. Pedunculopontine nucleus microelectrode recordings in movement disorder patients. Exp Brain Res 2008; 188(2): 165-74.

Weinberger M, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO. Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients. J Neurophysiol 2009; 101(2): 789-802.

Weinberger M, Hutchison WD, Alavi M, Hodaie M, Lozano AM, Moro E, et al. Oscillatory activity in the globus pallidus internus: comparison between Parkinson's disease and dystonia. Clin Neurophysiol 2012; 123(2): 358-68.

Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. Cogn Behav Neurol 2004; 17(4): 195-200.

Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010; 67(5): 589-95.

Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. Brain 2013; 136(7): 2098-108.

Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18(6): 646-51.

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(3): 575-83.

Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. Arch Neurol 2004; 61(1): 89-96.

Welter ML, Schüpbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Neurology 2014; 82(15): 1352-61.

Whitehouse PJ. Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Adv Neurol 1987; 45: 393-7.

Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. J Neurophysiol 1994; 72(2): 494-506.

Wichmann T, Kliem MA. Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. J Neurophysiol 2004; 91(2): 815-27.

Widajewicz W, Kably B, Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. II. Cells related to the hindlimbs. J Neurophysiol 1994; 72(5): 2070-89.

Wieler M, Camicioli R, Jones CA, Martin WR. Botulinum toxin injections do not improve freezing of gait in Parkinson disease. Neurology 2005; 65(4): 626-8.

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(11): 721-8.

Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, et al. Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. Mov Disord 2007; 22(13): 1871-8.

Willems PA, Schepens B, Detrembleur C. Marche normale. Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation [26-007-B-75].

Williams ZM, Neimat JS, Cosgrove GR, Eskandar EN. Timing and direction selectivity of subthalamic and pallidal neurons in patients with Parkinson disease. Exp Brain Res 2005a; 162(4): 407-16.

Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. Lancet Neurol 2005b; 4(10): 605-10.

Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79(6): 652-5.

Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain 2007; 130(7): 1787-98.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256(3): 240-6.

Winslow AR, Rubinsztein DC. The Parkinson disease protein α-synuclein inhibits autophagy. Autophagy 2011; 7(4): 429-31.

Winter DA. Foot trajectory in human gait: a precise and multifactorial motor control task. Phys Ther 1992; 72(1): 45-53; discussion 54-6.

Winter DA. 1995. Human Balance and Posture Control during Standing and Walking. Gait & Posture 3: 193–214.

Winter DA, Eng P. Kinetics: our window into the goals and strategies of the central nervous system. Behav Brain Res 1995; 67(2): 111-20.

Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. Brain Res Bull 1986; 16(5): 603-37.

Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. Brain 2005; 128(10): 2250-9.

Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K, Chan P. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. Neurosci Lett 2009; 460(1): 6-10.

Wu T, Long X, Wang L, Hallett M, Zang Y, Li K, et al. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. Hum Brain Mapp 2011; 32(9): 1443-57.

Xie J, Krack P, Benabid AL, Pollak P. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. J Neurol 2001; 248(12): 1068-72.

Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83(10): 1015-7.

Yazawa S, Shibasaki H, Ikeda A, Terada K, Nagamine T, Honda M. Cortical mechanism underlying externally cued gait initiation studied by contingent negative variation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 105(5): 390-9.

Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. Neuroscience 1979; 4(11): 1717-43.

Yelnik J, François C, Percheron G, Tandé D. Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. J Comp Neurol 1991; 313(2): 273-94.

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé 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(2): 618-38.

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(5): 1248-56.

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(1): 41-7; discussion 47-9.

Youn J, Cho JW, Lee WY, Kim GM, Kim ST, Kim HT. Diffusion tensor imaging of freezing of gait in patients with white matter changes. Mov Disord 2012; 27(6): 760-4.

Yu J, Eidelberg E. Recovery of locomotor function in cats after localized cerebellar lesions. Brain Res 1983; 273(1): 121-31.

Yu R, Liu B, Wang L, Chen J, Liu X. Enhanced functional connectivity between putamen and supplementary motor area in Parkinson's disease patients. PLoS One 2013; 8(3): e59717.

Zaidel A, Spivak A, Shpigelman L, Bergman H, Israel Z. Delimiting subterritories of the human subthalamic nucleus by means of microelectrode recordings and a Hidden Markov Model. Mov Disord 2009; 24(12): 1785-93.

Zaidel A, Spivak A, Grieb B, Bergman H, Israel Z. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. Brain 2010; 133(7): 2007-21.

Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. Ann Neurol 2004; 55(2): 164-73.

Zec RF, Landreth ES, Fritz S, Grames E, Hasara A, Fraizer W, et al. A comparison of phonemic, semantic, and alternating word fluency in Parkinson's disease. Arch Clin Neuropsychol 1999; 14(3): 255-64.

Zelenin PV, Grillner S, Orlovsky GN, Deliagina TG. Heterogeneity of the population of command neurons in the lamprey. J Neurosci 2001; 21(19): 7793-803.

Zelenin PV, Grillner S, Orlovsky GN, Deliagina TG. The pattern of motor coordination underlying the roll in the lamprey. J Exp Biol 2003; 206(15): 2557-66.

Zhang ZX, Román GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuroepidemiology 1993; 12(4): 195-208.

Zhang QJ, Liu J, Wang Y, Wang S, Wu ZH, Yan W, et al. The firing activity of presumed cholinergic and non-cholinergic neurons of the pedunculopontine nucleus in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an in vivo electrophysiological study. Brain Res 2008; 1243: 152-60.

Zizak VS, Filoteo JV, Possin KL, Lucas JA, Rilling LM, Davis JD, et al. The ubiquity of memory retrieval deficits in patients with frontal-striatal dysfunction. Cogn Behav Neurol 2005; 18(4): 198-205.

Zwergal A, Linn J, Xiong G, Brandt T, Strupp M, Jahn K. Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. Neurobiol Aging 2012; 33(6): 1073-84.

Zhang QJ, Liu J, Wang Y, Wang S, Wu ZH, Yan W, et al. The firing activity of presumed cholinergic and non-cholinergic neurons of the pedunculopontine nucleus in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an in vivo electrophysiological study. Brain Res 2008; 1243: 152-60.