



HAL
open science

Approches thérapeutiques non pharmacologiques des troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec maladie de Parkinson : stimulation cérébrale profonde et réalité virtuelle

Saoussen Cherif

► To cite this version:

Saoussen Cherif. Approches thérapeutiques non pharmacologiques des troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec maladie de Parkinson : stimulation cérébrale profonde et réalité virtuelle. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS596 . tel-04496334

HAL Id: tel-04496334

<https://theses.hal.science/tel-04496334v1>

Submitted on 8 Mar 2024

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.

Sorbonne Université

Ecole doctorale n°158 Cerveau, Cognition, Comportement ED3C

Thèse de doctorat en Neurosciences

*Approches thérapeutiques non
pharmacologiques des troubles de la
marche et de l'équilibre des patients
avec maladie de Parkinson :
stimulation cérébrale profonde et
réalité virtuelle*

Par Saoussen CHERIF

Dirigée par le Pr. Marie-Laure WELTER

Présentée et soutenue publiquement le 4 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Dr Brigitte PIALLAT	Maître de conférences et professeurs des universités	Rapporteuse
Pr. Anaick PERROCHON	Professeur des Universités	Rapporteur
Dr Annabelle COUILLANDRE	Professeur agrégé, Directrice d'université	Examinatrice
Pr. Jean-Luc HOUETO	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Président, examinateur
Pr. Marie-Laure WELTER	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Directrice de thèse

« Pour conclure, je dirais qu'il y a ceux qui regardent la montagne en disant qu'elle est haute, ceux qui affirment allongés dans l'herbe qu'un jour ils la graviront et ceux qui s'y collent, qui grimpent, pas à pas »

Charlotte Valandrey

Résumé

Les troubles de la marche, incluant le freezing de la marche (FoG) et l'instabilité posturale représentent les troubles moteurs les plus invalidants chez les patients avec maladie de Parkinson (MP). Leur sévérité progresse avec l'évolution de la maladie et les traitements antiparkinsoniens perdent de leur efficacité sur ces signes axiaux, avec une augmentation de la morbidité-mortalité, des coûts de santé et une dégradation de la qualité de vie. Leur origine est multifactorielle, en partie liée à l'atteinte du système dopaminergique nigro-striatal avec des altérations du fonctionnement des ganglions de la base, dont le noyau sous-thalamique (NST), et des voies cortico-sous-corticales frontales et préfrontales, mais aussi par atteinte d'autres systèmes non-dopaminergiques, en particulier mésencéphalique dans la région locomotrice mésencéphalique (RLM) et cérébelleux. Plusieurs approches non pharmacologiques sont disponibles pour tenter de traiter ces signes axiaux : la stimulation cérébrale profonde du NST (SCP-NST) et la rééducation. La SCP-NST permet une amélioration des troubles moteurs et non moteurs, mais son efficacité sur le FoG et les chutes reste variable d'un sujet à un autre. Les données récentes suggèrent que la SCP-NST appliquée dans la région centrale du NST permettrait de mieux réduire la sévérité du FoG (*hotspot FoG*), en lien avec une modulation préférentielle des cortex sensori-moteurs. Concernant la rééducation, toutes les approches permettent une amélioration de la vitesse de marche avec des effets bénéfiques sur le contrôle postural, à condition qu'elle soit pratiquée de façon régulière, soutenue et maintenue dans le temps. L'ajout de la réalité virtuelle permettrait de maintenir la motivation des patients avec des bénéfices supplémentaires, en lien avec la modulation des réseaux exécutifs et sensorimoteurs. Ainsi dans ce travail, nous avons évalué les effets de 2 approches non pharmacologiques innovantes pour traiter les troubles de la marche et l'instabilité posturale des patients avec MP évoluée : 1) la SCP-NST directionnelle pour viser spécifiquement le *hotspot-FoG* et 2) la rééducation par l'utilisation du jeu vidéo « Toap Run » à domicile. Ainsi, nous avons mené 2 études cliniques randomisées contrôlées. Pour la SCP-NST directionnelle, nous avons évalué les troubles de la marche et de l'équilibre de 10 patients avec MP à l'aide d'échelles cliniques et d'un enregistrement cinématique de la marche, dans 5 conditions de SCP réalisées dans un ordre randomisé : 1) ring-mode, 2) *hotspot FoG*, 3) sensorimoteur NST, 4) ventral NST et 5) OFF DBS. La stimulation *hotspot*

FoG a permis d'obtenir un meilleur bénéfice sur les paramètres locomoteurs et posturaux comparé à la stimulation appliquée dans la région sensorimotrice. Ces effets positifs pourraient être liés à la modulation préférentielle des réseaux préfrontaux, en particulier Aire Motrice Supplémentaire-NST, mais aussi des voies descendantes NST-RLM, dont les connexions sont localisées préférentiellement dans les régions plus antérieures du NST. Concernant l'entraînement par le jeu « Toap Run », 50 patients avec MP inclus ont été randomisés en 1) groupe Actif, les patients jouant en réalisant des mouvements des 4 membres et du tronc, et 2) groupe Contrôle, en jouant sur un clavier d'ordinateur. Après 18 séances d'entraînement, il n'existait pas de changement dans le temps de réalisation du stand-walk-sit-test (critère d'évaluation principal), quel que soit le groupe. Par contre, les patients du groupe Actif avaient une réduction significative de la sévérité de leurs troubles de la marche et de l'équilibre, avec pour les patients du groupe Contrôle une amélioration préférentielle des troubles anxio-dépressifs. Ainsi, ces résultats confirment les bénéfices et la nécessité de développer/améliorer les nouvelles technologies pour traiter les troubles de la marche et de l'équilibre, mais aussi peut-être non-moteurs des patients même à des stades avancés de la MP.

Abstract

Gait and balance disorders, including freezing of gait (FoG) and postural instability, represent the most disabling motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). They worsen along the progression of the disease, and anti-Parkinsonian treatments lose the effectiveness on these axial signs, leading to increased morbidity, mortality, healthcare costs, and a decline in the quality of life. The origins of these symptoms are multifactorial. They partly involve the nigro-striatal dopaminergic system with alterations in the functioning of the basal ganglia, including the subthalamic nucleus (STN), and the fronto-prefrontal cortico-subcortical pathways. Other non-dopaminergic systems are also affected, particularly within the mesencephalic locomotor region (MLR) and the cerebellum. Several non-pharmacological approaches are available to treat these symptoms, including deep brain stimulation of the STN (STN-DBS) and rehabilitation.

STN-DBS can lead to improvements in both motor and non-motor symptoms, but its effectiveness on FoG and falls remain variable from one individual to another. Recent data suggest that STN-DBS applied in the central region of the STN may better reduce the severity of FoG (FoG hotspot) - possibly due to the modulation of the sensorimotor cortex. Regarding rehabilitation, all approaches lead to improved gait velocity with beneficial effects on postural control when performed regularly and consistently over time. The addition of virtual reality can help maintain patients' motivation and provide additional benefits by modulating executive and sensorimotor networks. Here, we evaluated the effects of two innovative non-pharmacological approaches to treat gait disorders and postural instability in advanced PD patients: 1) directional STN-DBS targeting the FoG hotspot, and 2) rehabilitation using the video game «Toap Run» in a home-based training.

Concerning the directional STN-DBS, we assessed the gait and balance disorders in 10 PD patients using clinical scales and kinematic gait analysis in five randomized conditions: 1) ring mode, 2) FoG hotspot, 3) sensorimotor STN, 4) ventral STN, and 5) OFF DBS. Stimulation of the FoG hotspot resulted in greater improvements in locomotor and postural parameters compared to the stimulation of the sensorimotor region. These positive effects may be related to preferential modulation of prefrontal networks, particularly the Supplementary Motor Area-STN, and the STN-MLR efferent pathways, preferentially localized in the anterior regions of the STN.

Regarding training with the Toap Run game, 50 PD patients were randomized into two groups: 1) Active group, where patients performed the game with active movements of all four limbs and the trunk, and 2) Control group, where patients performed the game using the computer keyboard. After 18 training sessions, there was no change in the time to complete the Stand Walk Sit test (the primary outcome) in either group. However, patients in the Active group showed a significant reduction in the severity of their gait and balance disorders, while patients in the Control group exhibited a preferential improvement in anxiety and depression symptoms. These results confirm the benefits and the need to further develop and improve this type of new technologies targeting gait and balance disorders, as well as potentially non-motor symptoms, even in patients in advanced stages of PD.

Remerciements

Cette page de remerciement a sans doute été une des parties les plus difficile à écrire de cette thèse, elle marque la fin d'une expérience inoubliable qui a duré 3 ans ! 3 années remplies de questionnements et pas que dans la recherche ! mais 3 années juste incroyables.

Tout d'abord je souhaite remercier mes parents et ma famille sans qui, je pense, je ne serai pas là aujourd'hui. Maman, Papa, j'espère vous avoir rendus fiers ! merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi pendant toutes ces années ! A ma grande sœur Narjess, qui a été là dès le départ à mes côtés à m'encourager avec ses « je crois en toi » et qui continue de le faire toujours. A ma petite sœur Insaf qui était toujours présente à écouter mes délires et mes histoires farfelues même avec les « 1 793 » Km qui nous séparent. Mille mercis à vous deux. Je tiens particulièrement à remercier mes deux tatas, Najoua et Faïza, qui m'ont toujours encouragée et soutenue avec toute la bienveillance du monde et qui essayent toujours de me convaincre de trouver un travail sur la côte d'azur à chaque fois que l'on s'appelle ! Mille mercis !

Merci à Souhail, mon mari, qui est rentré dans ma vie avec son calme, ses encouragements et son enthousiasme à l'égard de mes travaux de thèse. Tu m'as toujours très bien soutenue, conseillé et écouté. On pourra enfin avoir des WE sans stress et sans parler de ma thèse ! Merci du fond du cœur.

Je remercie ma directrice de thèse, Pr Marie-Laure Welter qui m'a appris littéralement tout de la recherche clinique ! Ton savoir dans ce domaine m'a toujours impressionnée. Merci de m'avoir accordée ta confiance et encouragée tout au long de ses années. Sans oublier la bataille que nous avons menée pour démarrer le projet PARKGAME ECO et que grâce à toi, nous l'avons gagnée ! Mille mercis pour avoir rendue cette expérience si enrichissante et mémorable.

Je remercie tous les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse, les rapporteurs, Dr Brigitte Piallat et Pr Anaick Perrochon, ainsi que les examinateurs, Dr Annabelle Couillandre et Pr Jean-Luc Houeto, pour avoir participé également à mon comité de suivi de thèse.

Je remercie toute l'équipe de Neurochirurgie expérimentale notamment le Dr Brian Lau et le Pr Carine Karachi pour m'avoir accueillie dans l'équipe. Ça a toujours été un réel plaisir de vous entendre discuter de la science avec une telle passion. Un immense merci au Dr Nathalie George pour sa gentillesse et tous les conseils qu'elle m'a apportés chaque fois que j'en ai eu besoin. Je remercie Jérôme pour sa gentillesse et sa sympathie. A tous mes collègues qui sont devenus de vrais ami(e)s : Edward, Mathieu, Claire O, Gizem, Claire D, Grecinta, Deborah, Nicolas, David, Anna, Cassandra et Elliott. Merci pour votre soutien, votre amitié et à tous ces

beaux moments que nous avons passé ensemble, vous avez contribué tellement à rendre cette expérience génialissime. Merci à Harish et Marco pour leur gentillesse et pour leur « you can do it » à chaque fois qu'ils me voient.

Un immense merci à toi Anais, pour ta gentillesse, ton écoute, et ton soutien pendant toutes ses années.

Je remercie toute l'équipe de Montpellier en particulier Pierre et Thierry qui m'ont permis de réaliser cette thèse CIFRE avec eux. Un clin d'œil à Rafik, qui a toujours été là à répondre à mes questions avec ses « tu as 5 minutes, je t'explique ça rapidement ? » Mille mercis à toi d'avoir contribué à cette belle expérience !

Thibaut et Kévin, je tiens à vous remercier pour toute l'aide précieuse que vous m'avez apportée et pour votre positivité ! J'ai adoré faire partie de l'équipe des « gens de Paris » en votre compagnie pendant ces 3 années !

A mes amis, qui ont toujours été là pour moi quand j'en avais besoin, à m'épauler et à m'encourager, chacun à sa manière ; Sarra, Ibtissem, Kalthoum, Moetaz et Emir, merci du fond du cœur !

Contributions

Je déclare que ce manuscrit intitulé : « Approches thérapeutiques non pharmacologiques des troubles de la marche et de l'équilibre des sujets avec maladie de Parkinson : stimulation cérébrale profonde et réalité virtuelle » est issu de mon travail personnel. J'ai analysé et traité les données de la marche ainsi que les données cliniques du projet MAGIC. J'ai créé les scripts d'analyses avec l'aide de Claire Olivier.

Dans le projet PARKGAMEII, j'ai acquis avec Claire Olivier des données de la marche et avec Dijana Nuic les données cliniques des patients inclus à Paris. J'ai également traité et analysé les données de la marche avec Dijana Nuic et suivi les patients à domicile dans le cadre des séances de rééducation.

Enfin dans le projet PARKGAME ECO j'ai participé à l'amélioration du jeu « ToapRun » avec l'équipe technique dédiée de l'entreprise Genius Healthcare, et j'ai développé le programme de rééducation en m'appuyant sur les anciens programmes des précédents projets. J'ai aussi créé les guides d'utilisation du logiciel et la documentation nécessaire à la réalisation de ce projet.

Table des matières

Résumé	I
Abstract.....	III
Remerciements.....	V
Contributions.....	VII
Table des matières	IX
Listes des figures	XIII
Abréviations	XV
Chapitre 1 Introduction générale	1
Chapitre 2 La marche chez l'Homme	5
2.1. Initiation de la marche.....	6
2.2. Marche lancée	8
2.3. La marche challengée :	11
2.3.1. Le demi-tour	11
2.3.2. L'environnement et les stratégies du contrôle postural	13
2.4. Approches d'évaluations.....	14
2.4.1. L'analyse quantifiée de la marche (AQM).....	15
2.4.2. Autres approches d'analyse du mouvement :	15
Chapitre 3 Les Bases Neurales du Contrôle de la Marche et de l'équilibre : Une Vue d'Ensemble	17
3.1. Circuits neuronaux responsables de la marche et de l'équilibre.....	17
3.1.1. Les circuits de la moelle épinière et du tegmentum du tronc cérébral :.....	18
3.1.2. Les circuits neuronaux du tronc cérébral : La région locomotrice mésencéphalique.....	20
3.1.3. Le cortex	22
3.1.4. Le cervelet	24
3.2. Le circuit des ganglions de la base	27
3.2.1. Le Striatum : la voie d'entrée principale.....	28
3.2.2. Le Globus pallidus et la Substance noire :.....	29
3.2.3. Le noyau subthalamique : l'autre voie d'entrée	30
3.3. Le thalamus.....	33
3.4. Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base	34
3.4.1. Voies striato-pallidale et striato nigrale : Voies directe et indirecte	34
3.4.2. Voie cortico-subthalamique ou hyperdirecte.....	35
3.4.3. Une organisation fonctionnelle : ségrégation et intégration	36

3.5. Rôle des circuits cortico-sous-corticaux dans la marche.....	38
Chapitre 4 Modèle pathologique des dysfonctionnements des voies cortico-basal ganglia-mésencéphale chez l'Homme	39
4.1. La maladie de Parkinson	39
4.1.1. Epidémiologie : prévalence et incidence de la MP.....	39
4.1.2. Physiopathologie de la MP.....	41
4.2. Dysfonctionnement des Ganglions de la base	44
4.2.1. Clinique.....	45
4.2.2. Signes Moteurs	46
4.2.3. Signes non moteurs, phase prodromique.....	47
4.2.4. Signes prodromiques	49
Chapitre 5 Les troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson.....	51
5.1.1. Les troubles continus de la marche et de l'équilibre	53
5.1.2. Les troubles épisodiques.....	54
Chapitre 6 Physiopathologie du freezing de la marche.....	65
6.1. Modifications structurelles	65
6.2. Les modifications fonctionnelles	67
6.3. Neurophysiologie.....	67
Chapitre 7 Prise en charge des troubles de la marche et de l'équilibre au cours de la maladie de Parkinson.....	71
7.1. Les traitements pharmacologiques	71
7.1.1. Troubles continus.....	71
7.1.2. Troubles épisodiques	73
Chapitre 8 La Stimulation cérébrale profonde	77
8.1. Effets de la SCP-NST sur les troubles de la marche, le FOG et les chutes.....	78
8.1.1. Effets de la SCP sur les troubles continus de la marche	79
8.1.2. Effets de la SCP sur les troubles épisodiques de la marche.....	80
8.2. Effets de la SCP-NST à long terme sur les troubles de la marche et de l'équilibre ...	82
8.3. Effets de la SCP-PPN sur les troubles de la marche et de l'équilibre :.....	84
8.4. La stimulation de la moelle épinière : SME	85
8.5. L'avantage de la stimulation directionnelle.....	86
8.6. Etude 1 : MAGIC	89
8.6.1. Contexte scientifique.....	89
8.6.2. Article étude MAGIC	90
8.6.3. Discussion article MAGIC.....	91

Chapitre 9 L'activité physique et la physiothérapie pour traiter les troubles de la marche et de l'équilibre.....	95
9.1. Les différentes approches rééducatives	96
9.1.1. La rééducation conventionnelle.....	97
9.1.2. La rééducation avec tapis roulant.....	98
9.1.3. La rééducation par la marche nordique et la marche rapide.....	98
9.1.4. Le Cueing ou l'indiçage comme moyen de rééducation des patients avec MP ...	99
9.1.5. La rééducation par le tai-chi et la danse.....	101
9.2. L'exercice physique : des effets neuroprotecteurs ?	102
9.3. Apport de la rééducation par la réalité virtuelle pour les patients avec MP.....	105
9.3.1. Effet de la rééducation par la RV des sujets avec MP :	106
9.3.2. Effet de la rééducation par la RV à domicile des sujets avec MP	108
9.3.3. Sur quelles stratégies la RV se base afin d'améliorer l'apprentissage moteur ?	109
9.4. Etude 2 : PARKGAME II	111
9.4.1. Contexte scientifique	111
9.4.2. Article étude PARKGAME II	113
9.4.3. Discussion article PARKGAME II	114
Chapitre 10 Discussion générale, conclusions et perspectives : Les nouvelles technologies au service de la santé	119
Annexes 1 Amélioration de la nouvelle version du jeu « ToapRun ». Projet PARKGAME ECO.....	127
Annexes 2 Article imagerie.....	137
Références	145

Listes des figures

<i>Figure 1</i> Le déplacement du Centre de Pression (CoP) et du Centre de Masse (CoM) au cours de l'initiation de la marche chez un sujet sain. _____	7
<i>Figure 2</i> Cycle de la marche. _____	9
<i>Figure 3</i> Activité des différents muscles au cours du cycle de marche _____	10
<i>Figure 4</i> Ajustements du pas pendant la marche et le demi-tour. _____	12
<i>Figure 5</i> Stratégies de réponse posturales pour maintenir l'équilibre. _____	13
<i>Figure 6</i> Organisation de l'ensemble des structures nerveuses impliquées dans le contrôle du mouvement. _____	18
<i>Figure 7</i> L'organisation du contrôle neuronal de la locomotion chez les vertébrés. _____	19
<i>Figure 8</i> Localisation anatomique, d'une coupe transversale et sagittale de la RLM chez la souris _____	21
<i>Figure 9</i> Régions cérébrales impliquées dans le contrôle moteur _____	23
<i>Figure 10</i> Les réseaux cortico-cérébelleux _____	26
<i>Figure 11</i> Noyaux des ganglions de la base du singe _____	28
<i>Figure 12</i> Les subdivisions fonctionnelles du noyau subthalamique _____	31
<i>Figure 13</i> La Convergence des projections du cortex cérébral (CX), du noyau caudé (CD), du pallidum (GP) sur le noyau subthalamique (STN). _____	33
<i>Figure 14</i> Modèle de Nambu _____	35
<i>Figure 15</i> Organisation fonctionnelle des GGB. _____	37
<i>Figure 16</i> Projection du nombre de cas de patients avec MP de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030. _____	39
<i>Figure 17</i> Cartes départementales de la prévalence (Bleu) et de l'incidence (Vert) de la MP en France. _____	40
<i>Figure 18</i> Les sous-types de la maladie de Parkinson selon les hypothèses de Brain first et de Body first. _____	42
<i>Figure 19</i> TEP scan (avec Fluorodopa) chez des sujets sains (Panel A), sujets avec maladie de Parkinson en début du diagnostic (Panel B) et chez un sujet avec MP après 12 ans de suivi (Panel C). _____	43
<i>Figure 20</i> Schéma très simplifié de l'organisation des boucles des ganglions de la base chez un sujet sain et dans le cas de la maladie de Parkinson _____	44
<i>Figure 21</i> Modèles conceptuels de la marche _____	52
<i>Figure 22</i> Impact clinique du Freezing de la marche dans la maladie de Parkinson. _____	53
<i>Figure 23</i> Deux exemples de Freezing _____	56
<i>Figure 24</i> Modèle d'interférence du FoG _____	57
<i>Figure 25</i> Modèle cognitif du freezing de la marche _____	58
<i>Figure 26</i> Modèle de découplage du FoG _____	60
<i>Figure 27</i> The bandwidth model _____	61
<i>Figure 28</i> Modèle théorique du contrôle locomoteur chez les sujets sains et chez les sujets avec MP avec FOG _____	63
<i>Figure 29</i> Les régions cérébrales responsables des troubles de la marche chez les sujets avec MP. _____	69
<i>Figure 30</i> La dopa sensibilité des paramètres de la marche chez les patients atteints de la MP. _____	73
<i>Figure 31</i> Corrélations entre la connectivité corticale des VATs et la sévérité du score FoG-Q post-SCP-NST. _____	81
<i>Figure 32</i> Progression des symptômes de la MP au cours du temps avec le modèle prédictif d'évolution sur le temps. _____	83
<i>Figure 33</i> Différents types d'électrodes _____	87
<i>Figure 34</i> Relation entre l'amélioration de la rigidité, de l'akinésie et du tremblement, et la connectivité SMA-NST ou M1-NST (gauche), avec l'amplitude de stimulation (Droite). _____	91
<i>Figure 35</i> Analyse comparative des contacts activés et des modèles de connectivité chez deux populations de sujets avec MP + FoG. _____	92
<i>Figure 36</i> Entraînement avec un indice rythmique auditif chez des volontaires sains et des sujets avec MP. _____	99
<i>Figure 37</i> Les 3 modalités améliorant le FOG _____	101
<i>Figure 38</i> Un modèle pour la protection induite par l'exercice _____	104

Figure 39 Rééducation par le jeu « Toap Run » créé sur mesure.	107
Figure 40 Entraînement par Tapis roulant + réalité virtuelle.	108
Figure 41 Différences spécifiques à l'entraînement dans les schémas d'activation cérébrale lors de la négociation d'obstacles après les deux interventions.	110
Figure 42 Effet de l'entraînement par le jeu vidéo dans le groupe Actif et groupe Contrôle sur la connectivité fonctionnelle cérébrale en état de repos.	115
Figure 43 Représentation des scans d'un même sujet, avant (A) et après (B) le protocole de réalité virtuelle (RV).	116
Figure 44 Les projections du NST au PPN (rouge) et CuN (bleu)	120
Figure 45 Cartes temps-fréquences	121
Figure 46 Les mouvements du jeu	128
Figure 47 Les différents environnements du jeu.	129
Figure 48 Flow chart de l'étude médico-économique	134
Figure 49 Configuration des séances de rééducation dans le jeu	135

Liste des tableaux :

Tableau 1 Liste des symptômes non moteurs présents au cours de la maladie de Parkinson Tiré de (Chaudhuri et al., 2006)	48
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Abréviations

AMS : Aire Motrice Supplémentaire
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
CPG : Central Pattern Generator
CoM : Centre de Masse
CoP : Centre de Pression
CoG : Centre de gravité
CuN : Noyau Cunéiforme
DTI : Diffusion Tensor Imaging
FoG : Freezing of Gait
FOG-Q : Freezing of Gait Questionnaire
GABS : Gait and Balance Scale
GGB : Ganglions de la base
GPe : Globus Pallidus Externe
GPI : Globus Pallidus Interne
GP : Globus Pallidus
HAS : Haute Autorité de Santé
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LFP : Local-field Potentials ou potentiels de champs locaux
M-L : Machine Learning
M1 : Cortex Moteur Primaire
MP : Maladie de Parkinson
NST : Noyau Subthalamique
PIGD : Postural Instability and Gait Disturbance
PDQ-39 : Parkinson Disease Quotation-39
PPN : Noyau Pédonculopontin
Pré-AMS : Aire Motrice Présupplémentaire
RP : Readiness potential ou potentiel de préparation motrice
RLM : Région Locomotrice Mésencéphalique

RV : Réalité Virtuelle

SB : Substance blanche

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SG : Substance Grise

SNc : Substance Noire Pars Compacta

SNr : Substance Noire Pars Reticulata

SN : Substance Noire

SWST : Stand-Walk Sit Test

TCI : Trouble du comportement impulsif

TEP : Tomographie à Emission de Positons

VTA : Volume de Tissu Activé

Chapitre 1 Introduction générale

La maladie de Parkinson (MP) représente la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France (Carcaillon-Bentata, 2018). En raison du vieillissement de la population, le nombre de sujets atteints de la MP devrait doubler entre 2005 et 2030 (Moisan et al., 2017). Elle résulte d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques nigro-striatale, et les symptômes de la MP comme la bradykinésie, la rigidité et les tremblements de repos apparaissent lorsque cette perte neuronale atteint 60-80% des neurones (Agid, 1991). Les troubles de la marche et de l'équilibre représentent souvent les signes moteurs les plus invalidants. Au début de la MP, ils se caractérisent par une diminution de la vitesse de marche, de la longueur des pas avec une augmentation du temps de double appui et de la durée des foulées, avec une augmentation de la variabilité du pas (Mirelman et al., 2019). Ils découlent de l'atteinte des circuits cortico-sous-corticaux touchant à la fois des régions corticales frontales et préfrontales, telles que l'aire motrice supplémentaire (AMS) ou le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPF), mais aussi sous corticales avec des lésions de la région locomotrice mésencéphalique (RLM), ou des réseaux cérébelleux (Peterson & Horak, 2016). L'apparition du freezing de la marche (*freezing of gait-FoG*) et de l'instabilité posturale avec des chutes marquent un point important dans la progression de la maladie avec une détérioration plus importante des capacités fonctionnelles du sujet. Dans les phases modérées de la maladie, ils sont améliorés par les traitements antiparkinsoniens mais avec l'évolution de la maladie et l'atteinte des réseaux non-dopaminergiques, ils deviennent résistants à la supplémentation dopaminergique laissant les sujets sans issue thérapeutique avec un handicap sévère. Ainsi, près de 70% des sujets avec MP souffrent de FoG après 10-15 ans d'évolution, avec une augmentation du risque de chute, la survenue d'un syndrome post-chute et une peur de tomber, aggravant encore la sédentarité et le retrait social de ces patients, ainsi que des hospitalisations récurrentes, avec une institutionnalisation et un risque élevé de mortalité (De Pablo-Fernández et al., 2019). Le traitement de ces troubles moteurs dits « axiaux » repose sur une prise en charge pluridisciplinaire incluant, le traitement pharmacologique (principalement dopaminergique), chirurgical à l'aide de la stimulation cérébrale profonde (SCP) selon les cas, et rééducatif pour tous les sujets avec MP (Bloem et al., 2021).

Depuis près de 30 ans, la SCP a démontré son efficacité pour améliorer les signes moteurs et non-moteurs de la MP (Benabid et al., 2009). Cependant, bien qu'elle soit très efficace sur la bradykinésie, la rigidité et les tremblements, ses effets sur les troubles axiaux, comme le freezing de la marche (FoG) et les chutes, sont variables d'un sujet à l'autre (Karachi et al., 2019b). Concernant la cible thérapeutique, plusieurs études récentes ont confirmé l'efficacité supplémentaire de la SCP du noyau sous-thalamique (NST) sur les troubles moteurs et en particulier la marche, en comparaison de la SCP du globus pallidus interne (GPi) (Fasano et al., 2012; Fasano, Aquino, et al., 2015), du noyau pédonculo-pontin (PPN) (Ferraye et al., 2010; Moro, Lozano, et al., 2010; Thevathasan et al., 2010, 2012) ou encore de la substantia nigra pars reticulata (SNr), voies de sortie et de projection des ganglions de la base, et la zona incerta (Chastan et al., 2009; Khan et al., 2011). Ainsi la modulation de l'activité neuronale anormale du NST permettrait en partie une restauration des réseaux locomoteurs et de l'activité des circuits cortico-GGB-RLM et cervelet. Comme tout traitement, la SCP du NST présente néanmoins des effets indésirables fréquents comme la dysarthrie, les paresthésies ou des dyskinésies (Dembek et al., 2017). Concernant les effets de la SCP du NST sur le FOG et les chutes, près de 1/3 des patients présentent toutefois une aggravation de ces signes dans l'année qui suit la chirurgie (Collomb-Clerc & Welter, 2015a; Karachi et al., 2019; Mirelman et al., 2019). L'identification des facteurs contribuant à l'amélioration ou l'aggravation post-opératoires de ces signes reste incomplète (Karachi et al., 2019). Un âge avancé, l'existence d'un FOG préopératoire (OFF-dopa) et/ou de troubles cognitifs représentent des facteurs cliniques d'aggravation (Gao et al., 2020). De façon plus récente, plusieurs équipes ont tenté d'identifier/modéliser au sein de la région du NST, la position « idéale » de l'électrode et du volume de tissu activé (VTA) ou « hotspot » qui permettrait d'obtenir les meilleurs effets, en particulier sur les troubles moteurs (Akram et al., 2017). La quantité de courant déployé et sa position au sein de la région avec la modulation supposée de l'activité non seulement du NST lui-même mais aussi des fibres avoisinantes pourraient jouer un rôle dans les effets positifs et délétères de la SCP. Depuis quelques années, les électrodes de SCP circulaires ont laissé place à de nouvelles électrodes dites « directionnelles » permettant de modifier la forme du VTA en délivrant une quantité de courant moindre avec une plus grande précision dans la région permettant un meilleur bénéfice clinique (Dembek et al., 2017). Récemment, une étude rétrospective menée sur une large cohorte de patients a permis d'identifier la région du NST permettant le meilleur

bénéfice pour le FoG ou *hotspot FoG* (Karachi et al., 2019). Cette région est située au centre du NST, à la jonction des sous-territoires sensorimoteur et associatif du NST, et dont les fibres stimulées possèdent une plus grande connectivité avec les cortex sensorimoteurs et une moindre connectivité avec les réseaux préfrontaux (Temiz, MDN Santin, et al., 2022).

Dans un autre domaine, la rééducation s'inscrit à part entière dans la prise en charge des troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec MP, avec une amélioration de la qualité de vie et le maintien de l'autonomie (Keus et al., 2014). Elle peut se faire sous la forme d'exercices physiques, comme dans la rééducation conventionnelle, avec un travail d'équilibre et d'endurance motrice, un entraînement sur tapis roulant, l'utilisation d'indicateurs somatosensoriels ou des approches non conventionnelles, comme les arts martiaux (Tai-Chi) et la danse (le tango) (Tomlinson et al., 2013). De façon générale, ces techniques rééducatives apportent à moyen terme des bénéfices sur la vitesse de marche, l'équilibre, le FoG et les chutes (Klamroth et al., 2016), mais sans supériorité des effets d'une méthode par rapport à une autre (Tomlinson et al., 2014). La rééducation multimodale couplant un entraînement avec mouvements répétés, un travail moteur et un engagement attentionnel avec un apprentissage anticipé semble apporter une efficacité plus importante (Dockx et al., 2016; Ferrazzoli et al., 2018). Ainsi, ce type de rééducation pourrait induire un apprentissage moteur suggérant des phénomènes de plasticité cérébrale venant compenser la neurodégénérescence de la MP (Ferrazzoli et al., 2018; Petzinger et al., 2013). Dans ce contexte, l'utilisation de la réalité virtuelle semble pouvoir apporter cette approche multimodale, en combinant l'entraînement moteur au travail cognitif dans un contexte plus ludique. L'utilisation des jeux commerciaux comme la Wii Sport, la Nintendo Wii par les sujets avec MP a apporté une amélioration des conditions physiques avec un effet sur l'équilibre. Dans une étude pilote menée à l'ICM, l'utilisation d'un jeu vidéo spécialement conçu pour réduire les chutes et le FoG de patients MP (« Toap Run ») a été proposée avec une bonne faisabilité et des bénéfices cliniques après entraînement mené à l'institut (Nuic et al., 2018). Ces études récentes ouvrent ainsi la voie à de nouveaux outils de rééducation qui permettraient non seulement une amélioration motrice, mais pourraient aussi rendre la rééducation plus accessible, motivante, avec un maintien de l'entraînement à long terme.

Dans ce travail de thèse, l'objectif était d'étudier les effets de ces 2 approches non pharmacologiques, i.e. la SCP-NST et la rééducation par exergaming, sur les troubles de la marche et de l'équilibre, en particulier le FOG. Concernant la SCP-NST, l'objectif ici était de

tester les effets différentiels de la SCP directionnelle appliquée de façon préférentielle au sein de la région hotspot FOG précédemment identifiée (Karachi et al., 2019) en comparaison de la SCP appliquée spécifiquement dans la région sensorimotrice. Notre hypothèse était que la SCP appliquée dans cette région centrale du NST pourrait moduler préférentiellement les réseaux NST-AMS-prémoteur avec un meilleur effet sur le FOG et l'initiation de la marche. Pour cela, nous avons testé ici les effets de la SCP-NST directionnelle dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle chez 10 patients souffrant de FOG et/ou chutes (OFF-dopa). Concernant la seconde partie de ce travail, l'objectif était d'étudier l'efficacité du jeu « Toap Run » dans une étude randomisée en simple aveugle chez 50 sujets avec MP souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre non améliorés par le traitement antiparkinsonien. Dans ce programme de recherche, les séances de rééducation étaient réalisées à la maison, via une plateforme numérique. Notre hypothèse était que l'utilisation du jeu vidéo avec mouvements permettrait une amélioration de la marche en comparaison de la pratique du jeu vidéo sur l'ordinateur. Dans ces 2 études, nous avons mesuré précisément les effets de ces traitements sur la locomotion et le contrôle postural par l'utilisation d'échelles cliniques validées et d'enregistrements cinétiques et cinématiques de l'initiation de la marche, la marche dite « lancée » et le demi-tour. Nous avons aussi tenté de trouver des corrélats anatomiques des effets observés par des approches en IRM.

Dans ce travail de thèse de science, j'ai participé à l'évaluation cliniques des sujets, l'acquisition, le traitement et l'analyse des données de la marche, ainsi que la programmation et le suivi des séances de rééducation des patients inclus dans le projet PARKGAME II.

Dans la suite du document, nous reviendrons sur ce qui est connu de la physiologie de la marche chez l'homme, des éléments physiopathologiques des troubles de la marche et de l'équilibre au cours de la maladie de Parkinson et des effets des traitements par SCP et les approches rééducatives, pour présenter en détail des expériences menées dans ce travail de thèse. Nous terminerons ce manuscrit par une conclusion générale permettant d'évoquer des perspectives futures.

Chapitre 2 La marche chez l'Homme

La locomotion est la fonction motrice commune à l'espèce humaine et animale leur permettant d'interagir avec leurs environnements. Ce comportement épisodique est inné et est nécessaire à la pratique de différentes activités de la vie quotidienne. C'est un comportement complexe impliquant un large nombre de différents muscles, d'articulations et une coordination de leur activité au cours de la marche. La marche bipède humaine présente des caractéristiques particulières, comme le maintien d'une position sur une base de support instable, i.e. les deux membres inférieurs, une attaque du talon au cours de la phase d'appui, un déplacement du centre de pression contrôlé par les muscles fléchisseurs ou encore la chute contrôlée du corps qui n'est arrêtée que par l'initiation de la phase d'appui suivante. Ainsi, la marche humaine est unique et distincte des autres marches du règne animal (Nielsen, 2003).

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à trois principales composantes de la marche chez l'Homme : l'initiation de la marche, la marche lancée et la marche challengée, qui inclut notamment la capacité du sujet à s'adapter en fonction de l'environnement dans lequel il évolue.

2.1. Initiation de la marche

Depuis les années 1940, les travaux de Belenkii et collègues se sont intéressés à plusieurs types de mouvement en rapport avec les mouvements volontaires tels que : les mouvements segmentaires d'élévation des membres supérieurs, pousser ou tirer la poignée et la flexion du tronc, mais aussi les mouvements globaux du corps comme la levée sur la pointe des pieds et l'initiation de la marche (Brenière & Do, 1991). Cette dernière a été décrite comme étant la séquence d'événements survenant dès le début du déplacement du corps jusqu'à la levée du gros orteil du pied oscillant du sol. C'est une séquence de changements posturaux permettant le passage de la position statique à un mouvement orienté vers l'avant (Brenière & Do, 1991; Couillandre et al., 2000; Elble et al., 1994).

L'initiation de la marche implique l'activation stéréotypique des muscles afin de créer des forces qui propulsent le corps vers l'avant et le passage de l'appui bipodal à l'appui unipodal (Brenière et al., 1987). Ces changements vont être accompagnés d'ajustements posturaux anticipatoires (APAs) dont la fonction est de stabiliser le corps lors de la levée du pied oscillant du sol, accompagné d'une adaptation du corps à cette déstabilisation, et une perturbation de l'équilibre du corps afin d'éviter les chutes. Les APAs ont pour rôle la création des forces inertielles et la contrebalance de la perturbation de l'équilibre postural étant dû au mouvement intentionnel qui va suivre (Bouisset & Do, 2008) afin de permettre le décollement du pied et la propulsion du corps vers l'avant.

L'initiation de la marche, est classiquement divisée en 3 phases successives : 1) une phase posturale précédant le basculement du talon, les ajustements posturaux anticipatoires (APAs), 2) la phase de la levée du pied du sol, pendant laquelle le poids du corps va être basculé vers le pied portant et 3) la phase d'exécution qui se termine par le contact du pied oscillant avec le sol (Yiou et al., 2017 ; Figure 1). Ces phases se produisent selon un ordre de survenue bien défini avec comme séquence : 1) le chargement de la jambe oscillante initiale, 2) le déchargement de la jambe d'appui initiale, avec 3) un mouvement du centre de pression (CoP) des pieds vers l'arrière, permettant de générer une force de réaction du sol pour accélérer le déplacement du centre de masse (CoM) vers l'avant et la propulsion de corps ; et enfin 4) le déplacement du CoP latéralement vers la jambe d'appui qui va générer une force de réaction horizontale dirigée vers le pied d'appui (Lu et al., 2017). Lors des APAs, il existe

une activation musculaire du muscle tibial antérieur avec une inhibition des muscles gastrocnémiens et des muscles soléaires (Elble et al., 1994). La diminution soudaine de

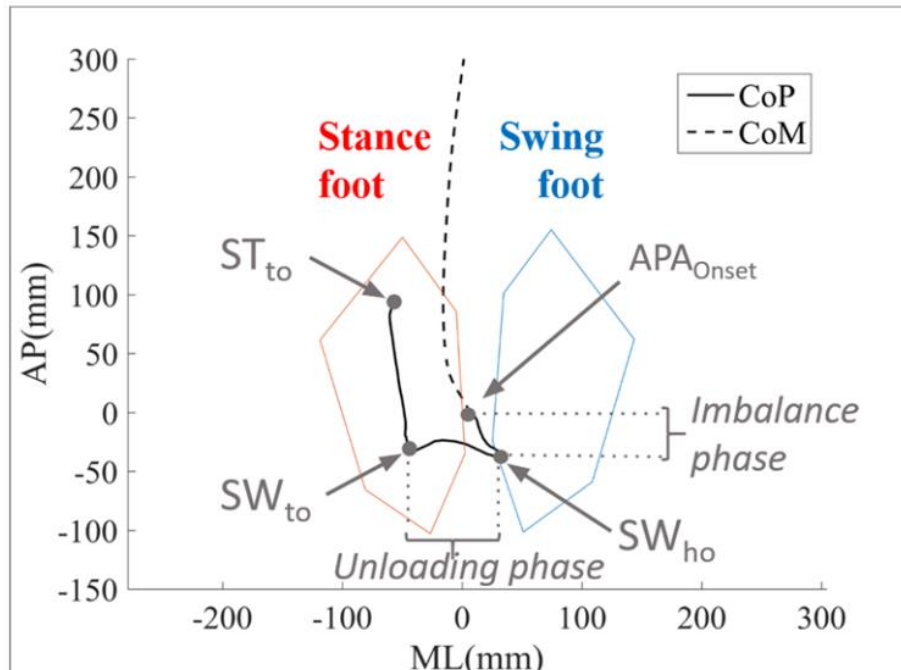


Figure 1 Le déplacement du Centre de Pression (CoP) et du Centre de Masse (CoM) au cours de l'initiation de la marche chez un sujet sain.

La phase de déséquilibre commence à partir du début des APAs (APA Onset) ou le CoP commence à partir vers l'arrière jusqu'au moment du décollement du talon du pied oscillant (SWho). Phase de décharge commence du SWho jusqu'au décollement de l'orteil (SWto) du pied oscillant. STto correspond au moment du décollement de l'orteil du pied porteur. Tirée de Dipaola et al., 2017

une activation survenant environ 160 msec après le début de l'initiation du pas provoquant une dorsiflexion de la cheville et un déplacement postérieur du CoP (**Figure 1 Le déplacement du Centre de Pression (CoP) et du Centre de Masse (CoM) au cours de l'initiation de la marche chez un sujet sain.**). L'activation du muscle soléaire et des gastrocnémiens du pied oscillant survient environ 200 msec plus tard, et permet le déplacement latéral du CoP vers le pied oscillant, lors de la deuxième phase. Dès lors que le pied oscillant quitte le sol, le centre de gravité va ainsi sortir du polygone de sustentation mettant le corps en situation d'instabilité. Toutefois, la chute du centre de gravité causée par la force gravitationnelle va subir un freinage évitant ainsi au corps une chute au sol (Chastan et al., 2009). Ainsi, les APAs sont considérés comme des mouvements posturaux, qui précèdent le mouvement volontaire. Mais tout comme les mouvements volontaires, ils sont considérés comme un phénomène dynamique (Bouisset & Do, 2008). Toutefois, Lu et collègues ont montré que même chez l'Homme sain, une ou

l'activité de la chaîne postérieure du membre inférieur indique ainsi le début de l'initiation de la marche. Une relation entre la vitesse de l'initiation du pas et l'augmentation de la décharge de

l'activité musculaire du muscle tibial antérieur a été rapportée (Crenna & Frigo, 1991) avec

plusieurs composantes des APAs peuvent être absentes, sans lien avec l'âge. La plus fréquente est la composante chargement de la jambe du premier pas et une absence d'un déplacement postérieur du CoP. Ceci suggère probablement l'existence de différentes stratégies intra- et inter individuelles qui permettent néanmoins un déplacement du CoP et ainsi une initiation normale de la marche (Lu et al., 2017).

2.2. Marche lancée

Les forces gravitationnelles et musculaires sont indispensables afin de rassembler toutes les conditions posturales et dynamiques nécessaires, permettant une progression du mouvement. En effet, les forces gravitationnelles jouent un rôle essentiel dans le déplacement du centre de gravité, alors que les forces musculaires sont indispensables pour son contrôle (Lepers & Brenière, 1995). La marche est une activité motrice automatique, rythmique et cyclique qui se produit en dehors de tout contrôle conscient (Azulay et al., 2009). Cette répétition des séquences motrices des mouvements des membres inférieurs permet une progression du sujet dans l'espace. Cet ensemble d'évènements articulaires, musculaires et biomécaniques se produit selon des phases bien établies :

- Une phase d'oscillation ou de transfert : représentant 40% du cycle de marche pendant laquelle le membre inférieur se déplace au-dessus du sol.
- Une phase d'appui ou de support : représentant 60% du cycle de marche, avec une phase de double appui d'environ 10% à 15% du cycle complet et d'un temps d'appui unilatéral, pied à plat sur la surface de marche

Par conséquent, un cycle est caractérisé par un premier contact du pied au sol et la pose subséquente de ce même pied. Les phases du cycle de la marche peuvent être également subdivisées, chacune, en plusieurs sous-phases de marche avec 4 périodes dans la phase d'appui et 3 périodes dans la phase oscillante (Khan et al., 2011; **Figure 2 Cycle de la marche.**) La phase d'appui du cycle de marche est caractérisée par 2 périodes de double appui : 1) une période de double appui antérieur de réception, où le pied vient tout juste d'atterrir sur le sol appelé aussi double appui de freinage, et 2) une période de double appui postérieur où le pied controlatéral, se trouve en position arrière, s'apprêtant à quitter le sol. Pendant la phase oscillante, seul un membre est en contact avec le sol, alors que le second se déplace au-dessus

du sol. Cette phase débiterait par un double appui postérieur d'élan et est suivie directement par la phase oscillante proprement dite.

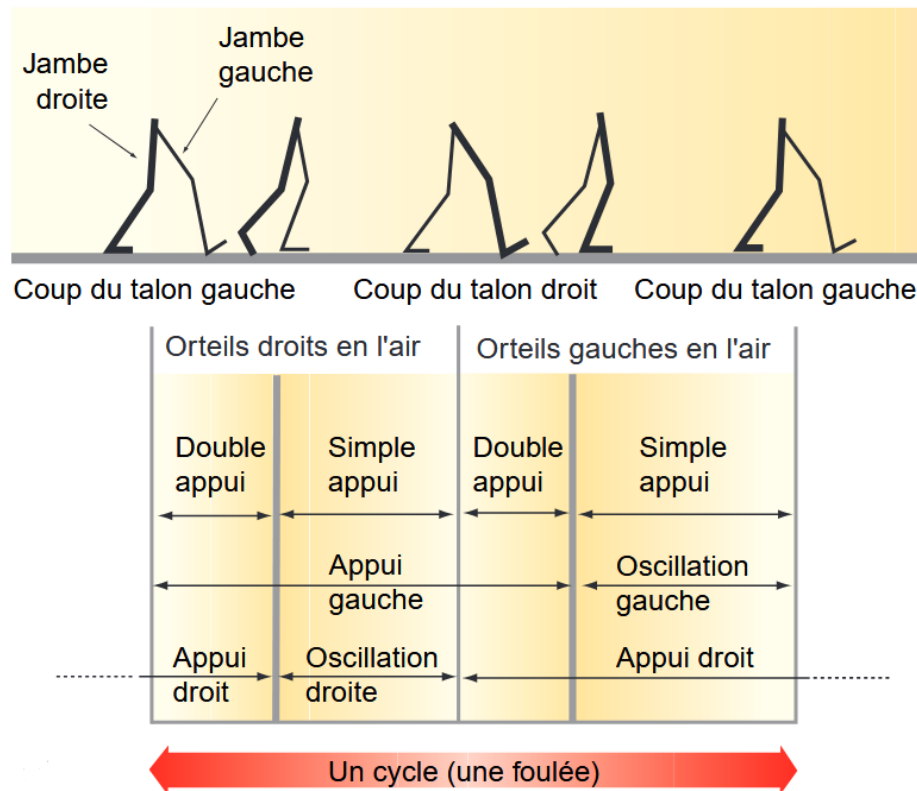


Figure 2 Cycle de la marche.

Tirée de Azulay et al., 2009

En somme, dans un cycle de marche, on retrouve deux périodes de double appui et deux périodes de simple appui (Azulay et al., 2009; Carcreff et al., 2016; Kharb et al., 2011). Toutefois, les différentes périodes des deux phases varient en fonction de la vitesse de marche. Plus la vitesse de marche augmente, plus le temps de la phase oscillante augmente et le temps de la phase de simple et de double appui diminue. Le temps de double appui disparaît dès lors que l'on passe d'un état de marche à l'état de course (Kharb et al., 2011).

Bien qu'elle soit réalisée de manière automatique, la marche est une tâche complexe qui requiert la coordination d'un nombre important de muscles agissant sur plusieurs différentes articulations et les groupes musculaires agissent à un moment précis du cycle de marche. En effet pendant la phase d'appui, lorsque le pied est à plat sur le sol, la cheville se met progressivement en flexion dorsale jusqu'à atteindre 50% du cycle. Vers la fin de cette phase d'appui, le mouvement de la cheville s'inverse en un mouvement de flexion plantaire.

Ce déroulement régulier est dû à l'activité de certains fléchisseurs, et en particulier le soléus, s'activant avec une contraction qui débiterait dès le début de cette phase du cycle de marche et jusqu'au décollement du pied du sol. Dès lors que la période de 40% du cycle de marche est écoulée, le travail des muscles gastrocnémiens se met en place (Azulay et al., 2009). Leur contraction permet de plus la stabilisation du genou en vue de leur insertion bi-articulaire.

Pendant la phase oscillante, l'éviction de l'accrochage de la cheville est assurée grâce à la contraction du muscle tibial antérieur et les fléchisseurs des orteils. La cheville passe d'une flexion plantaire à une position neutre puis à une flexion dorsale jusqu'au décollement de l'avant pied. Elle retrouverait une position neutre avant d'atteindre le contact talon. Dans cette phase, le passage du pied oscillant est assuré principalement par la flexion du genou, grâce à une contraction du gracile (droit interne) et le biceps fémoral. La fin de cette phase oscillatoire est toutefois assurée par l'action de l'énergie cinétique et de la pesanteur et le freinage des ischio-jambiers (Figure 3 Activité des différents muscles au cours du cycle de marche, Dujardin et al., 2009).

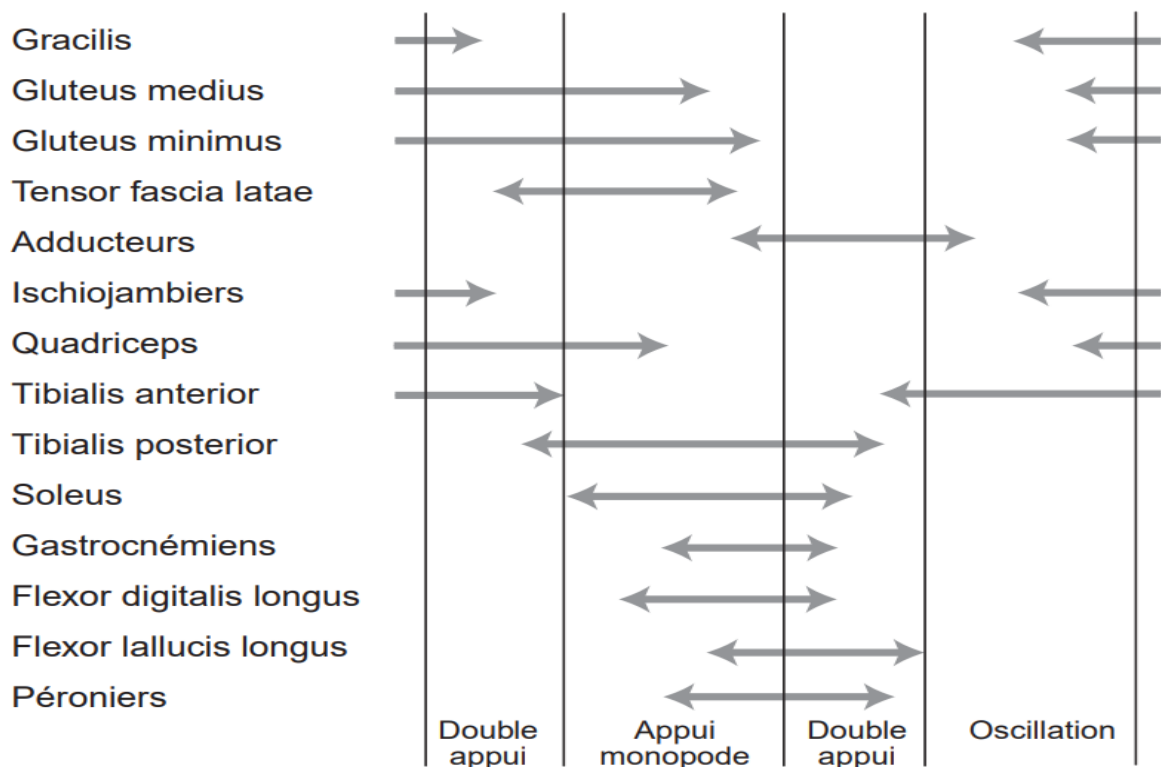


Figure 3 Activité des différents muscles au cours du cycle de marche

Tirée de Dujardin et al., 2009

2.3. La marche challengée :

De nombreuses études se sont principalement intéressées à la marche sur une trajectoire droite ou encore à l'initiation de la marche. Cependant, afin d'évoluer correctement dans notre environnement, 20 % de la totalité de nos pas réalisés au cours d'une journée correspondent à des demi-tours (Sedgeman et al 1994) et un nombre important de changements de trajectoire, anticipés ou inattendus (Courtine & Schiepati, 2003).

2.3.1. Le demi-tour

De façon générale, dans nos activités quotidiennes, 2 demi-tours sont réalisés après environ chaque 10 pas de marche. Un demi-tour (DT) requière une translation avec une rotation du corps en regard de la nouvelle direction de la marche, tout en maintenant notre stabilité dynamique, évitant ainsi la chute. Au cours d'un demi-tour, des changements biomécaniques se produisent, avec un changement des forces d'impulsion correspondant aux forces de réaction au sol dans l'axe médio-latéral et antéropostérieur afin de ralentir la vitesse de marche sur l'axe sagittal, et également de déplacer le centre de gravité vers la nouvelle direction de marche (Patla et al., 1991). Juste avant le DT, on observe une baisse de 30% de la vitesse de marche. Cependant, lorsqu'une vitesse d'environ 0.6 m/s est maintenue, il est

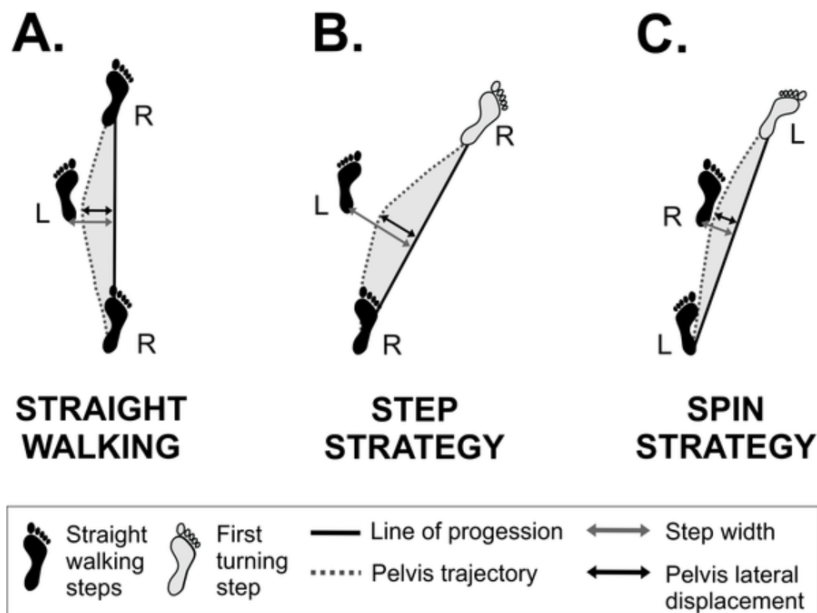


Figure 4 Ajustements du pas pendant la marche et le demi-tour.

Schéma des ajustements des pas lors de : A) la marche, B) la stratégie « step turn » lors d'un demi-tour à droite et C) la stratégie « spin turn » lors d'un demi-tour à droite avec le pas opposé. Les empreintes des pas en noir illustrent les pas allant sur une rajectoire droite, et les pas gris illustrent le premier pas tournant. Pour la stratégie de rotation (spin turn, C), le pied gauche s'est croisé et a atterri médialement par rapport à la progression du pas précédent. La flèche noire et la flèche en pointillée illustrent, par rapport à la ligne de progression de la foulée, la largeur du pas et le déplacement latéral du bassin respectivement. Tirée de (Conradsson et al., 2017)

possible que cette diminution utilise des mécanismes différents. Contrairement à la marche lancée qui nécessite une transmission avec des oscillations égales des forces entre les membres inférieurs, un demi-tour quant à lui nécessite d'avoir une asymétrie de la longueur des pas et des forces de réaction au sol sous les deux pieds afin de diriger le mouvement cyclique des membres inférieurs vers la direction souhaitée (Orendurff et al., 2006). Au DT, une

augmentation des impulsions du CoP dans l'axe médo latéral pour chaque pied a été notée, avec un déplacement du CoM vers le pied interne (pied situé à l'intérieur au cours du DT) sans effet de la vitesse (Orendurff et al., 2006).

Toutefois, afin d'effectuer un DT, nous utilisons tous différentes stratégies (figure 4) lorsque l'on change notre direction au cours de la marche. Parmi ces stratégies, on retrouve les deux plus importantes : 1) « Spin turn » consistant en un changement de direction vers le même côté que le membre d'appui (Pied gauche d'appui/demi-tour à gauche) et 2) le « step turn » qui constitue un changement de direction à l'opposé du membre d'appui (Pied gauche d'appui/demi-tour à droite). Le step turn, offrirait cependant une meilleure stabilité avec un coût biomécanique réduit (Taylor et al., 2005). Les sujets jeunes, sans une instruction particulière donnée, ont tendance à utiliser la stratégie de step turn (Patla et al., 1991). Toutefois, Akram et collègues ont montré une augmentation de l'utilisation des Spin turn chez les adultes âgés. Ceci pourrait expliquer le risque de chute qui est plus grand chez cette

population de sujets étant donné que ce type de stratégie est moins stable, avec un haut risque de trébuchement sur le pied d'appui (Akram et al., 2010).

En somme, le DT se fait toujours lors d'une déviation du chemin ou lors de la rencontre d'un objet sur notre chemin. Ainsi cette chute de vitesse impliquerait sans doute une adaptation anticipée et apprise qui nous permet d'éviter les obstacles et par conséquent la chute (Orendurff et al., 2006).

2.3.2. L'environnement et les stratégies du contrôle postural

Le contrôle postural permet un maintien d'une position donnée et une base stabilisée pour le mouvement au cours d'une action. Il est contrôlé par les circuits de haut niveau et par les mécanismes régulant le tonus musculaire (Pérennou, 2012). Une contribution des afférences sensorielles comme l'information somesthésique (haptique et proprioceptive), vestibulaire et visuelle, à la stabilisation du corps est aussi

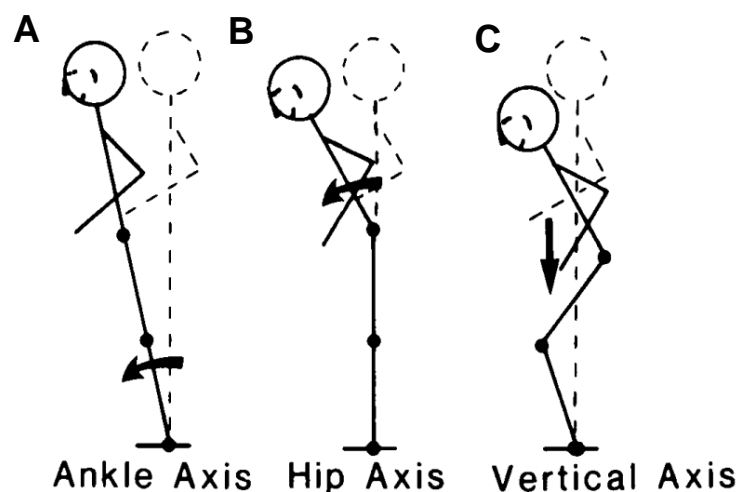


Figure 5 Stratégies de réponse posturales pour maintenir l'équilibre.

A) Stratégie de cheville, B) Stratégie de hanche, C) Stratégie d'abaissement du centre de masse. Tirée de Nashner & McCollum, 1985

nécessaire. Au cours de l'équilibre debout, il a été décrit plusieurs types de stratégies intervenant dans le contrôle de l'équilibre. Parmi ces stratégies nous pouvons en citer les principales qui ont pour but de maintenir notre équilibre face à des perturbations externes en augmentant la raideur musculaire autour des articulations faisant ainsi diminuer leur déplacement (Figure 5 Stratégies de réponse posturales pour maintenir l'équilibre.) : 1) une stratégie de hanche qui permet un contrôle du déplacement du centre de gravité (CoG) en cas de mouvement du tronc incontrôlé et lorsque le mouvement régulant la base de support ne peut être appliqué ; 2) une stratégie de cheville qui permet un contrôle du déplacement

du corps sur un support rigide et fixe avec un maintien du tronc aligné sur la verticale ; 3) une stratégie d'abaissement du centre de masse permettant le maintien de l'équilibre en position debout (Nashner & McCollum, 1985) et 4) une stratégie de stabilisation de la tête sur le tronc permettant de simplifier la commande motrice en absence d'un contrôle nécessaire sur l'environnement (Purves et al., 2018).

Comme évoqué plus haut, la marche humaine nécessite toutefois des changements de direction en fonction de l'environnement auquel nous faisons face. Il est donc primordial de prendre en compte cet aspect externe et environnemental qui permet à notre corps de répondre adéquatement.

2.4. Approches d'évaluations

Bien que les premières observations de la marche chez l'homme aient été réalisées à l'époque d'Aristote, les bases scientifiques de l'analyse du mouvement se sont mises en place avec Galilée, Newton et Descartes, que au XVI siècle. Ce n'est qu'au XIX et XX siècle que les premiers outils de mesure en 3 dimensions, les plateformes de force ou encore l'électromyographie sont apparus (Sutherland, 2005). L'arrivée de l'informatique a provoqué, quant à elle, un bouleversement dans le domaine de l'analyse du mouvement. Toutefois, avec cette amélioration de la performance des outils d'analyse, une augmentation du nombre de paramètres a été notée.

La compréhension de la marche chez le sujet sain est un préalable nécessaire qui assurera une meilleure compréhension de la marche pathologique. En effet, l'analyse de la marche est utilisée comme une évaluation d'un prétraitement, d'un suivi post-intervention (chirurgical ou médical) ou même dans le cadre d'une indication à la prise de décision chirurgicale. Pour cela, plusieurs outils d'évaluation nous permettent d'étudier différentes caractéristiques de ce comportement moteur, devenant d'autant plus complexe lorsqu'il se retrouve dans un cadre pathologique.

Ainsi, la subjectivité de l'observation visuelle simple ne permet pas une appréciation quantifiée des mouvements en particulier les mouvements à grande vitesse (Azulay et al., 2009; Harris & Wertsch, 1994).

2.4.1. L'analyse quantifiée de la marche (AQM)

Une des méthodes utilisées pour l'analyse quantifiée de la marche est celle de l'étude de la marche exhaustive par une acquisition de données cinématiques, cinétiques et électromyographiques chez un sujet. Ces données sont acquises en même temps de manière synchronisée. Ce système permet donc d'avoir une évaluation globale des mouvements du sujet pendant la marche, et ainsi de pouvoir détecter et analyser finement les altérations existantes non quantifiables.

Pour cela des caméras associées à des LED infrarouges vont envoyer un flash de manière intermittente permettant ainsi un réfléchissement des marqueurs posés sur les différents segments du corps du sujet. Avec un seuil de détection bien défini à l'avance, les caméras ne peuvent détecter que certains objets possédant une intensité lumineuse haute. Le système optoélectronique est ainsi considéré comme la référence pour l'obtention de coordonnées tridimensionnelles du déplacement d'un point bien déterminé au cours du temps (coordonnées cinématiques d'un mouvement linéaire et angulaire). Nous pouvons y associer l'utilisation de plateformes de forces (PF) pour la mesure des forces réactionnelles du sol (étude de la cinétique), permettent un enregistrement des forces de réaction au sol dans les 3 dimensions de l'espace, et le calcul des moments nets de chaque articulation par la méthode « dynamique inverse ». Ce concept, fondamental en biomécanique et en analyse de mouvement, consiste à calculer et évaluer les forces et moments agissant sur chaque articulation d'un corps composé de plusieurs segments. Le calcul se base sur les forces de réaction au sol mesurées et sur les données de mouvement.

Enfin, l'enregistrement de l'activité électromyographique se fait à l'aide d'électrodes de surface (EMG de surface). Elles permettent une mesure de l'activité électrique des fibres musculaires qui sont en contact proche des électrodes. En somme, cela permet de déterminer le travail d'un muscle lors d'un mouvement donné (Azulay et al., 2009; Carcreff et al., 2016).

2.4.2. Autres approches d'analyse du mouvement :

D'autres approches d'analyse du mouvement sont utilisées dans la pratique courante, notamment les accéléromètres, les capteurs inertiels (Mazuquin et al., 2014), les goniomètres

ou encore les tapis de pression plantaire qui, contrairement au système optoélectronique, ont l'avantage d'être moins encombrants et nécessitent sans doute moins de temps d'analyse de données. Toutefois, ils ne fournissent qu'une information partielle, mais restent transportables et peuvent donc fournir des données sur de longues périodes (Carcreff et al., 2016).

Le développement technologique dans ce domaine ne cesse de croître avec l'émergence de nouvelles méthodes d'analyses de mouvements fondées sur l'apprentissage automatique i.e. le machine-learning (M-L). L'évaluation de la marche en dehors du laboratoire durant les activités de la vie quotidienne reste un enjeu. L'utilisation récente d'autres outils basés sur la nouvelle technologie est un moyen prometteur de pallier cette problématique, tels que les téléphones nouvelle génération ou Smartphones et les montres connectées ou Smartwatch. Ces outils peuvent être portés toute la journée, pendant la réalisation de différentes activités quotidiennes, pour permettre une mesure prenant en compte des facteurs ayant un rôle important dans la marche du sujet (le contexte environnemental par exemple/interactions sociales etc.) (Mirelman et al., 2021)

Chapitre 3 Les Bases Neurales du Contrôle de la Marche et de l'équilibre : une vue d'ensemble

3.1. Circuits neuronaux responsables de la marche et de l'équilibre

Les réseaux intervenant dans le contrôle du mouvement, opèrent de manière indépendante les uns des autres. Cependant ces derniers possèdent une interaction étroite entre eux apportant ainsi une contribution spécifique à la régulation et au contrôle moteur. En effet, ce contrôle reposerait sur 4 systèmes distincts comme schématisée sur la Figure 6 Organisation de l'ensemble des structures nerveuses impliquées dans le contrôle du mouvement.

Chaque système est impliqué dans une fonction bien déterminée. Nous pouvons donc citer :

- Les circuits de la moelle épinière et du tegmentum du tronc cérébral
- Les circuits neuronaux du tronc cérébral
- Les circuits neuronaux du cervelet

- Les circuits des ganglions de la base.

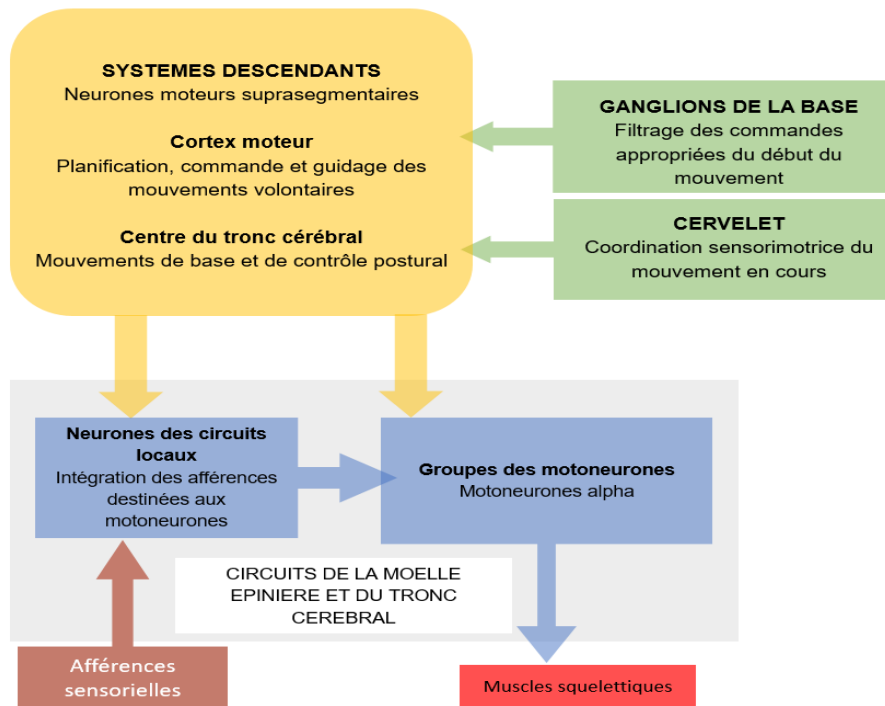


Figure 6 Organisation de l'ensemble des structures nerveuses impliquées dans le contrôle du mouvement

Modifiée de (Purves, D. et al., 2018)

3.1.1. Les circuits de la moelle épinière et du tegmentum du tronc cérébral :

Ces circuits agissent grâce à des motoneurones alpha dont les axones quittent le tronc cérébral et la moelle épinière afin d'innervent les muscles squelettiques de la tête et du corps. Ces circuits comprennent également les neurones des circuits locaux qui reçoivent des afférences sensorielles et des projections descendantes des centres supérieurs. Ils constituent donc la source principale des contacts synaptiques que reçoivent les motoneurones alpha, assurant une grande partie des coordinations reflexes entre les groupes musculaires indispensables aux mouvements. Si l'on prend l'exemple d'un animal décérébré, dont on a dissocié la moelle épinière des centres cérébraux, la stimulation de ses circuits locaux spinaux induit des mouvements des membres ressemblant à la locomotion.

Les mouvements sont ainsi générés par les réseaux présents dans la moelle épinière, i.e. les générateurs de pattern centraux, qui, en absence de commande supra-spinale ou de

retour sensoriel, peuvent générer une activité rythmique (Delcomyn, 1980; Grillner, 1985). Les CPGs ont été mis en évidence chez l'animal (Grillner & Zangger, 1975), comme la sangsue, la lamproie, le rat, le chien ou encore chez le chat adulte, après transection du tronc cérébral. Les CPGs produisent l'activité rythmique de la locomotion au niveau spinal sous la dépendance de leur déclenchement par les projections supra segmentaires (Azulay et al., 2009; Grillner & Zangger, 1975). Les CPG sont constitués de circuits inter neuronaux dont les signaux de sortie évoquent le rythme locomoteur se traduisant en un schéma locomoteur pour chaque membre (Takakusaki et al., 2008), avec une activation coordonnée des membres, en fonction de la vitesse requise (Grillner, 1985; Sherrington, 1910; Shuekager & Dykman, 1951), l'animal passant de la marche, au trot puis au galop. Ces mouvements locomoteurs possèdent aussi une rythmicité qui ne dépend pas des afférences sensorielles ni des influences descendantes des centres supérieurs.

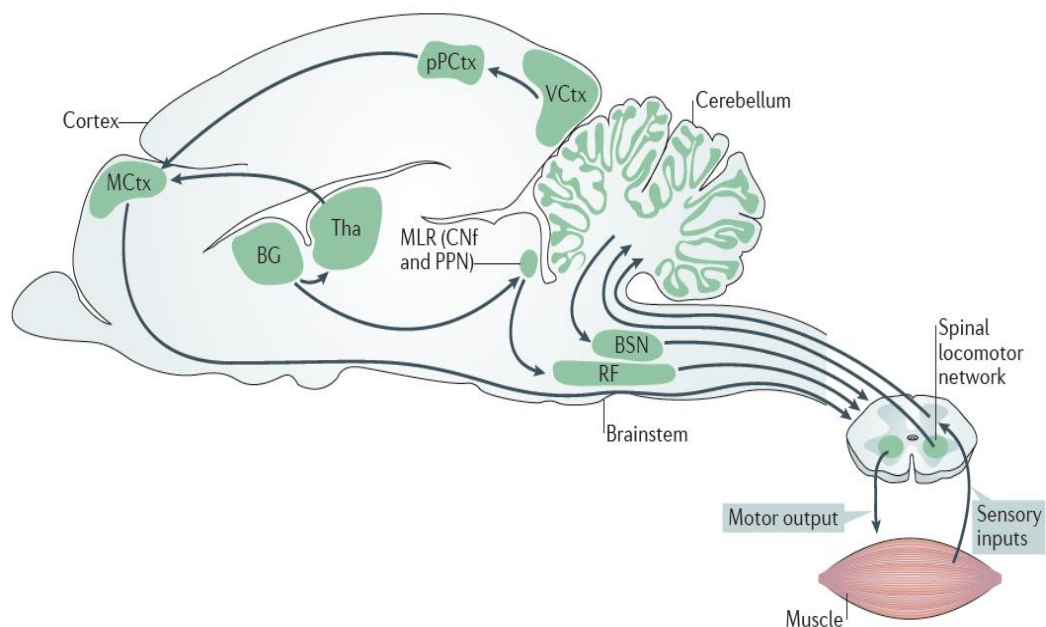


Figure 7 L'organisation du contrôle neuronal de la locomotion chez les vertébrés.

L'implication de plusieurs régions du cerveau et du tronc cérébral dans la sélection et l'initiation d'un comportement locomoteur. Les neurones de sortie des ganglions de la base (GB), projettent au niveau du thalamus (Tha), qui envoie des projections au cortex moteur (MCtx) et d'autres régions corticales et vers des zones du tronc cérébral comme la région locomotrice mésencéphalique (MLR). L'initiation de la locomotion est supposée être médiée par les neurones dans la MLR (comprenant le CuN et PPN). Les neurones de la MLR projettent vers les neurones de la formation réticulée (RF). Ces derniers vont projeter vers les réseaux locomoteurs de la moelle épinière qui exécutent la locomotion. Les fibres descendantes des voies vestibulaires et rubrospinales (BSN) maintiennent la posture et les signaux modulateurs régulant ainsi l'activité locomotrice. Le cervelet coordonne le comportement locomoteur et module l'activité du réseau locomoteur spinal. L'activité corticale (MCtx) fournit une correction visuo motrice (VCtx) de la locomotion via le cortex pariétal postérieur (pPCtx). Tirée de (Kiehn, 2016)

Chez l'Homme, l'existence des CPGs n'a pas été clairement démontrée (Grillner, 1985). Cependant, chez les patients avec lésions médullaires, il a été observé des mouvements rythmiques involontaires et spontanés des membres inférieurs (Calancie et al., 1994), mais aussi provoqués par la stimulation électrique de la moelle épinière (Dimitrijevic et al., 1998; Minassian et al., 2017), suggérant l'existence de ces CPGs. Tout comme la marche réflexe observée chez les nouveau nés, dont un maintien en position debout avec une inclinaison vers l'avant et les pieds en contact avec le sol, provoque un mouvement de marche réflexe stéréotypée (Forssberg, 1985; Minassian et al., 2017).

3.1.2. Les circuits neuronaux du tronc cérébral : La région locomotrice mésencéphalique

Ce circuit est constitué par les neurones qui ont leur corps cellulaire dans le tronc cérébral, et sont interconnectés à des réseaux locaux, avec des voies descendantes vers la moelle (les motoneurones alpha) et aussi des voies ascendantes vers les ganglions de la base (GGB). Cette région reçoit des afférences corticales essentielles dans le déclenchement des mouvements volontaires. Ces projections proviennent des aires corticales frontales, du cortex moteur primaire et du cortex prémoteur. La région du tronc cérébral, est constituée des noyaux du Raphé et de la région locomotrice mésencéphalique (Figure 8 ; RLM). Elle reçoit aussi des afférences de plusieurs structures des GGB et plus particulièrement du striatum et du NST, du thalamus et du cervelet, en faisant une région principale dans le contrôle locomoteur et postural chez le mammifère.

La RLM est composé de deux noyaux (figure 8) qui ont été différenciés selon leur type neuronal et leur rôle potentiel dans la locomotion et le contrôle postural avec 1) le noyau cunéiforme (CuN) et 2) le noyau pédonculopontin (PPN). Ces 2 structures contiennent des neurones excitateurs (glutamatergiques) et inhibiteurs (GABA). Le PPN contient aussi des neurones cholinergiques (pars compacta). La détermination de la contribution des différentes populations neuronales dans le contrôle locomoteur n'est pas totalement établie, et plus particulièrement son rôle dans les différentes étapes d'un épisode locomoteur : l'initiation, l'arrêt, la vitesse de marche, la direction ou la terminaison de la marche, et l'adaptation à

l'environnement. Les données expérimentales obtenues chez la souris ou le rat par optogénétique suggèrent que les neurones glutamatergiques du CuN permettent l'initiation de la locomotion et la modulation de la vitesse de la marche initiée. La stimulation des neurones glutamatergiques du CuN à haute fréquence augmente la vitesse de marche jusqu'au galop et le saut alors que la stimulation à basse fréquence induit une vitesse réduite comme la marche ou le trot (Caggiano et al., 2018). L'activation des neurones glutaminergiques du PPN induit une locomotion lente avec un comportement locomoteur alterné. L'activation des neurones cholinergiques du PPN entraîne une diminution ou la légère augmentation de la vitesse de la marche en cours. Leur activation peut aussi n'avoir aucun effet sur la vitesse de marche. Ainsi, les neurones cholinergiques du PPN auraient peu de

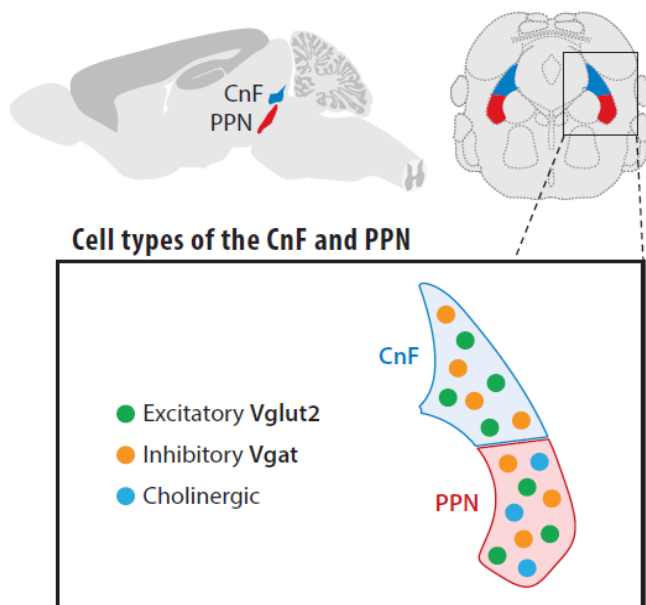


Figure 8 Localisation anatomique, d'une coupe transversale et sagittale de la RLM chez la souris

Les deux régions qui la composent : le noyau pédonculopontin (rouge) et le noyau Cuneiforme (bleu). Les deux structures se trouvent latéralement au niveau de l'aqueduc cérébral, ventralement par rapport aux collicules supérieur et inférieur, et dorsalement par rapport au noyau réticulaire pontique. Les neurones glutamatergiques (Vglut2) et GABAergiques (Vgat) sont entremêlés dans le CuN et le PPN, avec également la présence de neurones cholinergiques dans le PPN. Tirée de (Leiras et al., 2022)

contrôle sur le déclenchement de la locomotion mais plutôt un effet modulateur sur la marche à travers des connexions ascendantes (Leiras et al., 2022), et sur le tonus axial (Karachi et al., 2010; Sébille et al., 2017; Takakusaki et al., 2004). Chez le chat décérébré, l'activation des neurones du noyau CuN provoque un pattern alternant locomoteur des pattes, alors que l'activation des neurones du noyau PPN modifie le tonus musculaire (Takakusaki et al., 2004). Un changement du rythme locomoteur et la suppression du tonus musculaire se produit aussi lorsqu'une micro stimulation au niveau de la zone de transition séparant les deux noyaux est appliquée (Takakusaki, 2017). Chez

le singe, on retrouve des modifications de l'activité neuronale de cette région lors de la

marche bipède (Goetz, Piallat, et al., 2019) et la lésion du CuN induit des modifications du tonus du cou et des pattes avant (Gay et al., 2020) tandis que la lésion du PPN est responsable de l'apparition des troubles de la marche et de l'équilibre, avec une réduction de la longueur et la vitesse de la marche (Karachi et al., 2010), associée à une rigidité des pattes des 4 membres (avant et arrière).

3.1.3. Le cortex

Le cortex est à l'origine de larges projections vers les régions sous-corticales permettant l'interaction entre ces différentes structures du cerveau. Ces projections sont issues de différentes régions corticales impliquées dans plusieurs fonctions motrices et non motrices, telles que l'aire motrice supplémentaire (AMS), localisée au sein du cortex frontal dorso-médial, ou encore le cortex moteur primaire (Figure 9) (Picard & Strick, s. d., 1996; Nachev et al., 2008). L'AMS a été démontrée comme ayant une forte implication dans la régulation de la posture, la coordination bimanuelle ainsi que la construction séquentielle du mouvement (Goldberg, 1985; Tanji, 1994). Elle est subdivisée en deux parties distinctes : 1) l'AMS et 2) la pré-AMS, chacune s'activant à des moments différents de la réalisation d'un mouvement (Akkal et al., 2007; Tanji, 1994). L'AMS a un rôle important dans la sélection de mouvement approprié et du comportement moteur, en l'absence de signal sensoriel, ainsi que la structuration temporelle du mouvement (Chen et al., 1995; Praamstra et al., 1995; Thaler et al., 1995). L'implication de l'AMS sur la génération et l'élaboration des ajustements posturaux anticipatoires (APAs) ont aussi été démontrées, en particulier pour la génération des mouvements auto-initiés des membres supérieurs (Jacobs, Lou, et al., 2009; Nachev et al., 2008; Ward, 2005), ou lors de l'initiation de la marche (Richard et al., 2017). La pré-AMS est impliquée dans la réalisation de tâches non motrices et cognitives (Akkal et al., 2007), lors de l'intention de réaliser un mouvement plutôt que lors de sa réalisation (Lau et al., 2004). Ces deux régions ont aussi des différences de connexions avec les régions sous-corticales : l'AMS possède de fortes projections avec le cortex moteur primaire et la moelle épinière alors que la pré-AMS n'a pas de projections avec ces deux structures comprenant des connexions

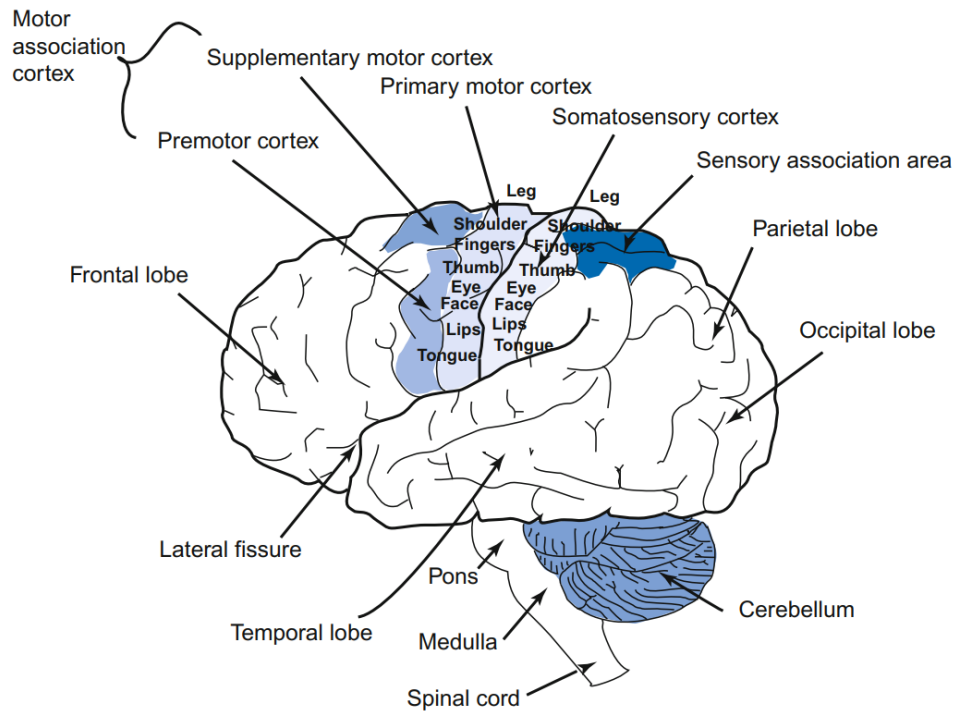


Figure 9 Régions cérébrales impliquées dans le contrôle moteur

Le cortex moteur primaire a une représentation somatotopique qui se reflète sur le cortex somatosensoriel. Les aires sensorielles associatives, le cortex prémoteur et le cortex moteur supplémentaire sont impliqués dans la sélection des programmes musculaires appropriés. Tirée de (Feher, 2012)

préférentielles avec les régions préfrontales (Dum & Strick, 1991, 2005). Ces deux régions corticales ont aussi de fortes connexions avec les GGB et le cervelet, avec des projections provenant des GGB via le thalamus (Akkal et al., 2007; Nachev et al., 2008), et des connexions hyperdirectes avec le NST (Nambu et al., 1996).

Le cortex moteur primaire (M1), localisé au niveau du gyrus précentral du lobe frontal, intervient au cours de l'initiation des mouvements ciblés, avec le seuil de stimulation le plus bas pour induire une réponse motrice. Le rôle prédominant de M1 dans l'exécution du mouvement volontaire est assez bien connu (Pearson, 2000). Il possède des neurones pyramidaux de grande taille ou motoneurones supérieurs, dont les axones se projettent vers les motoneurones inférieurs situés dans la moelle épinière, constituant la voie corticospinale. Les motoneurones inférieurs sont responsables de l'innervation des fibres des muscles squelettiques (Porter & Lemon, 1993). Cette organisation structurelle confère au cortex M1 un rôle important dans l'exécution du mouvement (Bhattacharjee et al., 2020; Dum & Strick, 2002) et le contrôle de l'initiation de la marche, alors que l'AMS et l'aire motrice cingulaire, formant les aires motrices secondaires, interviennent dans d'autres fonctions telles que la

planification, la coordination et la sélection du mouvement volontaire (Nachev et al., 2008; Rizzolatti et al., 2002). Les cortex somatosensoriels sont aussi nécessaires au traitement somatosensoriel et l'intégration des informations sensorimotrices nécessaire au mouvement élaboré et à l'apprentissage moteur (Borich et al., 2015).

3.1.4. Le cervelet

Le cervelet est aussi majeur pour le contrôle moteur et la coordination. Il a une action de supervision, de régulation du comportement, et l'apprentissage moteur grâce à la modulation de ses efférences cérébelleuses par le cortex cérébelleux. Le cervelet contient des cellules de Purkinje qui reçoivent les messages d'erreurs moteurs par les fibres grimpantes provenant des afférences issues de multiples structures : la moelle épinière et le cortex cérébral, mais également du cervelet grâce à des signaux rétroactifs par l'intermédiaire du noyau rouge (Purves et al., 2018). Il aurait ainsi un rôle central dans l'apprentissage moteur basé sur les erreurs, souvent appelé adaptation motrice (Galea et al., 2011).

Le cervelet a des connexions importantes avec les cortex moteur primaire, prémoteur et préfrontal (Middleton & Strick, 1998). Il envoie et reçoit des informations par l'intermédiaire de boucles multisynaptiques anatomiquement séparées afin d'effectuer des opérations fonctionnelles distinctes (Caligiore et al., 2017; Middleton, 2000). Il est aussi fortement connecté avec les GGB (Bostan et al., 2013). Ainsi, le noyau dentelé du cervelet aurait des projections directes motrices et non motrices avec le putamen et le noyau caudé dans leurs régions sensorimotrices et associatives participant au traitement des informations motrices et non motrices au sein des boucles des GGB (Bostan et al., 2013; Hoshi et al., 2005). Il existe aussi des projections provenant des régions motrices et non motrices du NST vers les régions motrices et non motrices du cortex cérébelleux, créant ainsi des réseaux entre les GGB et le cervelet (Bostan et al., 2010).

Trois principaux faisceaux sont décrits avec les pédoncules cérébelleux : 1) supérieurs, constituant un faisceau presque totalement efférent, dont les neurones d'origine se trouvent dans les noyaux cérébelleux profonds (Figure 10 A) ; 2) moyens, représentant une voie afférente, dont les neurones d'origine constituent les neurones du pont (Figure 10 B) et ; 3) inférieurs, comprenant plusieurs voies afférentes et efférentes, les voies afférentes provenant des noyaux vestibulaires, de la moelle et des régions du tegmentum du tronc

cérébral alors que les voies efférentes projettent sur les noyaux vestibulaires et la formation réticulée (Purves et al., 2018).

Les afférences cérébelleuses sont issues majoritairement du cortex cérébral, mais nous retrouvons aussi des afférences du système vestibulaire, de la moelle épinière et du tronc cérébral. Le relais de cette voie se fait au niveau des neurones du pont, qui vont ensuite projeter via les pédoncules cérébelleux moyens ou inférieurs si les fibres arrivent de l'olive inférieure, de la moelle épinière ou des noyaux vestibulaires (Purves et al., 2018). Le cortex cérébelleux va projeter ses efférences sur les noyaux cérébelleux profonds puis vers le cortex cérébral, en passant par le thalamus ou la moelle épinière par un relais au niveau du tronc cérébral. Ce relais est composé par 4 noyaux dans chaque hémisphère cérébelleux. Ces noyaux reçoivent des afférences de différentes régions du cortex cérébelleux. Ils projettent vers les aires prémotrices et associatives du cortex frontal, participant à la planification des mouvements volontaires (Purves et al., 2018). D'autres noyaux du cervelet vont projeter sur le complexe vestibulaire dont les neurones ont pour rôle la régulation de l'équilibre, de la posture et les mouvements vestibulo-oculaires (Purves et al., 2018), vers les neurones moteurs supra-segmentaires pour l'exécution du mouvement. Ce rôle sur la coordination, le contrôle postural et la marche a donc été décrit essentiellement à travers les connexions qu'il partage avec le cortex moteur primaire (Bostan et al., 2013). Toutefois, en plus de ce rôle dans la coordination motrice, le cervelet est également reconnu pour son rôle contributif dans le traitement cognitif et le contrôle émotionnel (Schmahmann & Caplan, 2006). En effet, il existerait des projections du noyau dentelé du cervelet vers des régions du cortex préfrontal et pariétal postérieur (Bostan et al., 2013). L'existence de projections disynaptiques entre le noyau dentelé et le striatum (Hoshi et al., 2005; Leh et al., 2007), confère aussi un rôle du cervelet dans la modulation de l'activité et de la fonction des GGB (Hoshi et al., 2005).

Des connexions disynaptiques entre le cervelet et le NST ont aussi été démontrées chez l'animal (Bostan et al., 2010; Caligiore et al., 2017; Ichinohe et al., 2000; Jwair et al., 2017), et pourraient aussi participer à la régulation des comportements moteurs et non moteurs (Bostan et al., 2010). Ainsi, le cervelet et les GGB seraient intimement liés, afin de former un réseau fonctionnel intégré (O'Doherty et al., 2003; Seymour et al., 2004).

Finalement, le cervelet est fortement connecté au cortex, aux GGB et au tronc cérébral, avec un rôle majeur dans la régulation du traitement automatique de la marche et de la posture, mais aussi l'apprentissage moteur ou certaines fonctions non motrices (Bostan et al., 2013; Milardi et al., 2019). Tout ceci, suggère que le traitement cognitif de « haut

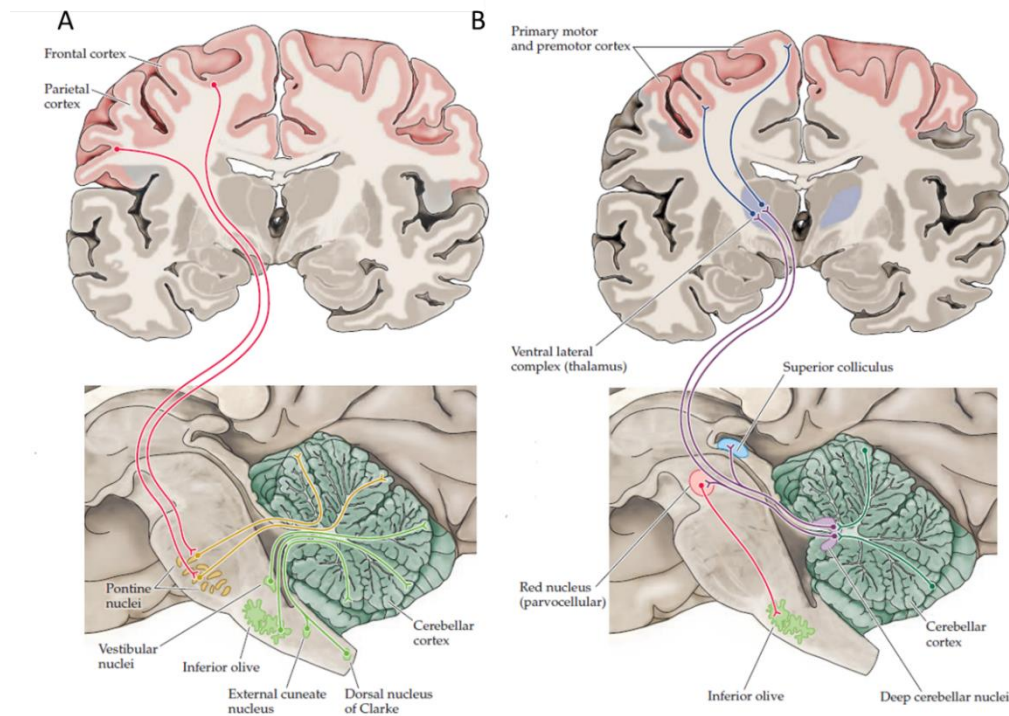


Figure 10 Les réseaux cortico-cérébelleux

Coupe frontale et sagittale d'un cerveau humain, (A): présentant les afférences cérébelleuses issues du cortex cérébral du système vestibulaire, de la moelle épinière et du tronc cérébral. Les projections corticales vers le cervelet font relais dans les neurones du noyau du pont. Les axones de ces neurones croisent la ligne médiane dans le pont et gagnent le cervelet par le pédoncule cérébelleux moyen. Les fibres venant de l'olive inférieure, de la moelle et des noyaux vestibulaires empruntent le pédoncule cérébelleux inférieur. (B) présentant les efférences cérébelleuses relayées par le noyau rouge en direction de l'olive inférieure, qui constituent une branche d'un circuit de rétroaction (Purves et al., 2018)

niveau », ne se trouve pas qu'au niveau des aires corticales mais qu'il se déroule au niveau de toutes ces boucles cortico-sous-corticales. Les aires corticales mettent en œuvre des fonctions cognitives grâce à des mécanismes impliquant le cervelet et les GGB mais elles sont toutefois dépendantes des processus sous-corticaux, afin d'exécuter efficacement leurs fonctions. De cette manière, les fonctions corticales de « haut niveau » s'expriment à travers ses interactions avec des systèmes de « plus bas niveau », qui, à leur tour, sont cruciaux pour moduler les fonctions corticales (Caligiore et al., 2017; Koziol & Budding, 2009).

3.2. Le circuit des ganglions de la base

Les ganglions de la base (GGB) sont constitués de groupes de noyaux sous-corticaux : le putamen, le noyau caudé, tous deux formant le striatum, le globus pallidus GP (interne : GPI et externe : GPe), le noyau subthalamique (NST) et la substance noire SN (Substance noire par compacta : SNc et Substance noire pars reticulata : SNr). Selon Parent et Hazrati, les structures de l'axe principal des noyaux gris centraux sont formés par le striatum, le pallidum et la substance noire (Parent & Hazrati, 1995). Cet axe est entouré par des structures de contrôle qui jouent un rôle modulateur important sur ces structures principales avec un contrôle inhibiteur ou facilitateur de l'acheminement de l'information. Ces structures de contrôle sont : le NST, la SNc, le complexe thalamo-parafasciculaire centro médian, le noyau dorsal du raphé et le noyau pédonculo-pontin (PPN). En effet, c'est grâce à plusieurs neurotransmetteurs que ces structures modulent les informations au niveau des GGB. Cet axe principal reçoit donc plusieurs entrées de neurotransmetteurs. Les GGB sont des structures essentielles à l'initiation des mouvements volontaires, l'apprentissage des nouveaux programmes moteurs, avec un rôle dans le contrôle moteur et les automatismes moteurs. Leur fonctionnement, leurs connexions avec les structures corticales, sont donc nécessaires afin d'orchestrer et exécuter des programmes moteurs planifiés, mais aussi des comportements non moteurs cognitivo-émotionnels (non développés ici).

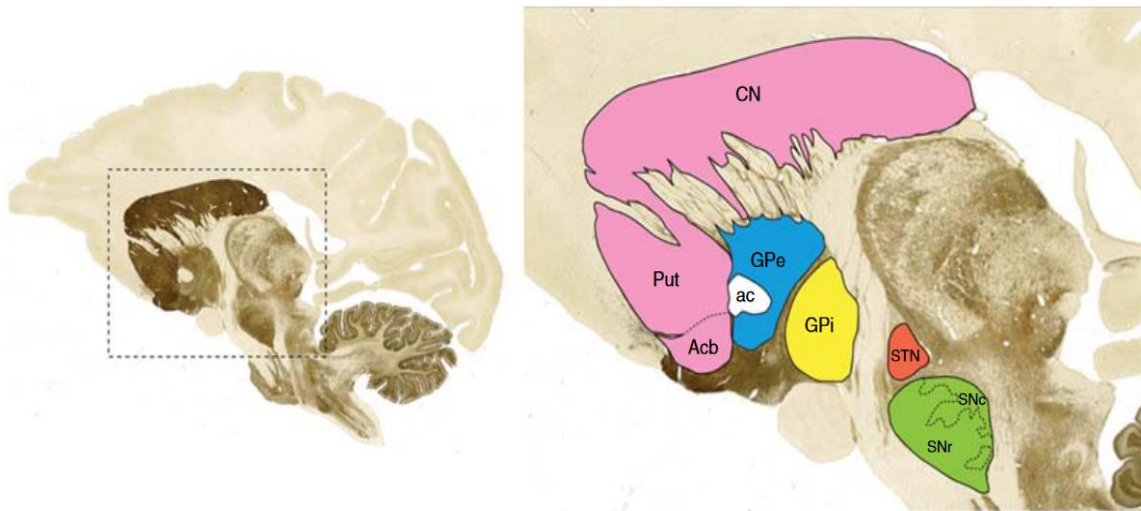


Figure 11 Noyaux des ganglions de la base du singe

Localisation et limites des différents noyaux formant les GGB. CN : noyau caudé ; Put : putamen ; Acb : noyau accumbens ; GPi et GPe : Globus Pallidus interne et externe ; SNc et SNr : Substance noire pars compacta et pars reticulata. Tirée de (Lanciego et al., 2012)

3.2.1. Le Striatum : la voie d'entrée principale

Le striatum est le noyau d'entrée des GGB, il reçoit d'importantes projections du cortex cérébral, du thalamus et de la SNc (Lanciego et al., 2012; Parent, 1990, Figure 11). Il reçoit également des projections mais de faibles quantités du globus pallidus, du striatum et du PPN. Le striatum projette massivement sur le GP et la SN. En raison de divergence des projections des différentes aires corticales sur celles du striatum, ce dernier a été subdivisé en différentes régions, avec toutefois des connexions neuronales entre elles et sans subdivision par des limites strictes. D'après ces projections, nous pouvons donc noter un territoire sensorimoteur représentant la projection afférente des fibres corticales issue du cortex sensorimoteur sur le putamen ; un territoire associatif représentant les projections afférentes de plusieurs régions corticales, notamment des cortex préfrontal, pariétal, temporal et cingulaire sur le noyau caudé, et, un territoire limbique représentant les projections afférentes des neurones du cortex limbique et cortex para limbique mais aussi de l'amygdale et de l'hippocampe sur le striatum ventral. Le striatum ventral inclut le noyau accumbens et la partie ventrale du noyau caudé et du putamen (Parent, 1990).

Les neurones du striatum sont de deux types. La majorité (90%) sont des neurones inhibiteurs utilisant le neurotransmetteur GABA, encore appelés medium spiny neurons. Ces

neurones projettent directement au niveau du GPi et expriment des récepteurs de dopamine de type 1 (D1 R). Ces derniers vont activer la voie de sortie des GGB par l'activation de l'adénylcyclase, et l'activation de la voie striato-pallidale ou « voie directe », facilitatrice du mouvement. Les neurones GABAergiques du striatum, projettent aussi directement sur le GPe et expriment des récepteurs de dopamine de type D2 (D2 R). Ces neurones stimulés vont inhiber l'adénylcyclase intracellulaire et qui est donc inhibitrice par l'activation des neurones inhibiteurs du GPe. Elle représente la « voie indirecte » des GGB, inhibitrice du mouvement.

3.2.2. Le Globus pallidus et la Substance noire :

Le globus pallidus est composé par sa partie interne ou GPi et externe ou GPe, qui ont des connexions différentes au sein des GGB. Le globus pallidus reçoit des projections du NST et du striatum avec une moindre afférence des structures du tronc cérébral, de la SNc, du noyau du raphé dorsal et du PPN. Les projections striatales sont GABAergiques et ont une action inhibitrice. Selon la somatotopie du striatum, les neurones des sous-territoires les composant, vont projeter sur le GP avec des entrées de la partie limbique du striatum sur la partie ventrale du GP (GPv), le pôle rostral du GPe et la pointe médiale du GPi. Cependant les neurones des sous-territoires associatif et sensorimoteur du striatum vont projeter sur les $\frac{2}{3}$ de la partie dorsale du GPe et sur les $\frac{2}{3}$ de la partie ventrale du GPi (Parent, 1990). Les neurones striataux qui se projettent sur le GPe contiennent de l'enképhaline et ceux qui se projettent sur le GPi contiennent la substance P.

Le GPe est un large noyau, formant la partie latérale du globus pallidus, et est entouré latéralement par le putamen. Ce noyau est séparé par le GPi grâce à des fibres myélinisées. Le GPe projette principalement sur la partie rostrale du NST (Grabli, 2004; Parent & Hazrati, 1995), et reçoit des afférences GABAergique inhibitrices du striatum, et des projections glutamatergiques activatrices du NST. Il projette principalement sur le striatum, le NST et la SNr.

Le GPi est aussi constitué de neurones GABAergiques et, est localisé médialement au GPe. Le GPi projette massivement et ventralement sur les noyaux thalamiques, le thalamus centromédian, l'habenula latérale et le PPN (Parent, 1990). Il reçoit aussi des projections du striatum, du NST et du GPe. En effet, selon le modèle des différentes voies des GGB, le GPi

reçoit des informations des 3 voies des GGB : directe, indirecte et hyperdirecte (Nambu et al., 2000).

La substance noire est composée de la SNr et la SNc. La SNr reçoit les afférences GABAergiques inhibitrices du striatum, mais également des afférences glutamatergiques excitatrices du NST, du cortex et du PPN (Parent & Hazrati, 1995). Elle reçoit aussi des afférences sérotoninergiques du noyau du raphé dorsal. La SNr est constituée de neurones GABAergiques, qui projettent principalement sur le striatum, le thalamus, le colliculus supérieur et la RLM. Avec le GPi, ils possèdent tous deux des neurones GABAergiques qui déchargent de façon tonique pour inhiber leur cibles (Lanciego et al., 2012). La SNr interagit avec le cortex préfrontal et le cortex oculomoteur. Elle aurait aussi un contrôle sur les fonctions associatives.

La SNc comprend les neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale, et projette principalement et massivement sur le striatum avec des projections plus faibles sur le NST et le GPi (Bioulac et al., 2013). La SNc innerve les neurones striataux en fonction des récepteurs des neurones MSNs qui sont activés : les récepteurs de type D1 pour les MSNs projetant principalement vers les noyaux de sortie des GGB (GPi/SNr) et les récepteurs de type D2 localisés au niveau des MSNs projetant au niveau du GPe.

3.2.3. Le noyau subthalamique : l'autre voie d'entrée

Le NST représente la deuxième voie d'entrée corticale des GGB, encore appelée « voie hyperdirecte ». Il est localisé ventralement à la zona incerta et rostralement à la substance noire. Il reçoit un nombre important de projections du cortex cérébral et du GPe (Parent, 1990). Inversement, le NST projette principalement sur le GPi, le GPe, et la SNr. Il a également des connexions avec le PPN et la formation réticulée pontique et mésencéphalique (Parent & Hazrati, 1995). En effet les neurones localisés dans la partie latérale du NST projettent dorsalement sur le GPi et le GPe contrairement aux neurones qui se trouvent au niveau de la pointe médiale du NST. Ces derniers ont une projection au niveau du GP ventral. Chez les primates non humains, et contrairement à ce qui a été observé chez le rat, les projections des neurones du NST sur le striatum et la SN n'est que de 10% avec une localisation neuronale différente au sein du NST. Cette même différence concerne aussi les neurones du NST projetant au niveau du GPe et GPi.

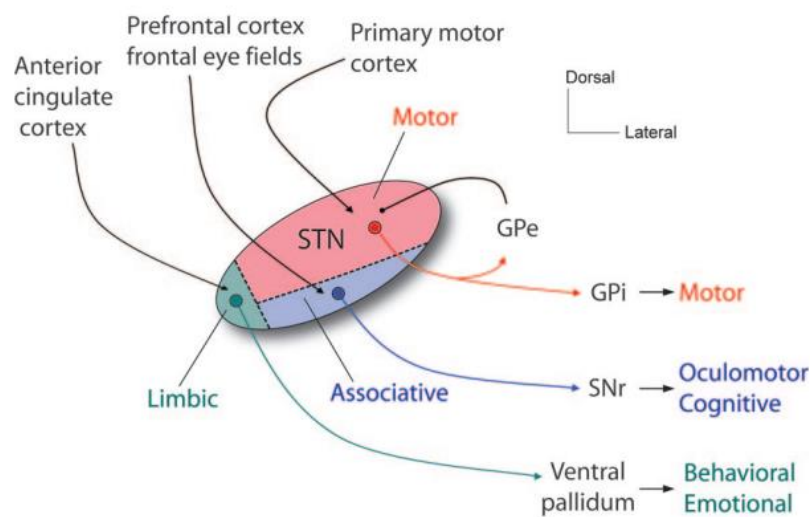


Figure 12 Les subdivisions fonctionnelles du noyau subthalamique

Le noyau subthalamique est divisé en un vaste territoire moteur dorsolatéral, un territoire associatif ventromédial et un territoire limbique médial. Chaque territoire reçoit des entrées de différentes régions du cortex cérébral et envoie des sorties vers différents noyaux cibles : le GPi, GPe, SNr et le pallidum ventral. Ces interactions entre les entrées et les sorties permettent un contrôle parallèle des fonctions motrices, oculomotrices, cognitives et émotionnelles indépendamment des voies « indirectes » via le striatum et le GPe. Tirée de (Benarroch, 2008)

Les études menées chez l'animal ont permis de démontrer une organisation tripartite du NST (figure 12) avec : 1) une région sensorimotrice du NST correspondrait au 2/3 dorsolatéral du NST, projetant principalement sur le GP ; 2) une région associative, située centralement, projetant principalement vers le noyau caudé et le GPi/SNr et 3) une région ventromédiale, limbique, dont les neurones projettent principalement sur le GP ventral (Lanciego et al., 2012; Rico et al., 2010; Parent & Hazrati, 1995). Grâce à des études en tractographie, il a été montré des projections de différentes populations neuronales du NST vers le thalamus ventral. Les neurones situés dans la partie sensorimotrice du NST seraient associés à l'exécution des mouvements, alors que les neurones de la région associative du NST seraient responsables de la planification du mouvement. Enfin les neurones issus du territoire limbique du NST sont impliqués dans les aspects motivationnel et émotionnel du mouvement.

Le NST est principalement constitué de neurones glutamatergiques excitateurs. Il reçoit des projections des différents noyaux des GGB et du cortex cérébral (voie hyperdirecte) (Nambu, 2004, 2005; Nambu et al., 2002; figure 13). Ces projections du cortex cérébral sont aussi excitatrices, de type glutamatergique. Elles proviennent de l'AMS, avec une somatotopie inversée par rapport à celle de l'aire motrice primaire (Nambu, 2011). Les projections de la partie dorsale du NST proviennent essentiellement de l'AMS, de l'aire prémotrice et de la pré-AMS et du cortex cingulaire moteur. Additionnellement, le NST reçoit des projections du thalamus, de la SNc (des projections dopaminergiques) et de la RLM, du PPN (Parent & Hazrati, 1995; Sébille et al., 2017). Le NST projette ses afférences excitatrices sur les structures de sortie des GGB, le GPi et la SNr, mais aussi vers la RLM, permettant aux structures motrices corticales une modulation des structures de sorties par l'intermédiaire du NST (Lanciego et al., 2012). Ainsi, le NST a un rôle majeur dans le contrôle du mouvement, avec aussi la possibilité d'adapter rapidement le comportement moteur en lien avec les modifications de l'environnement.

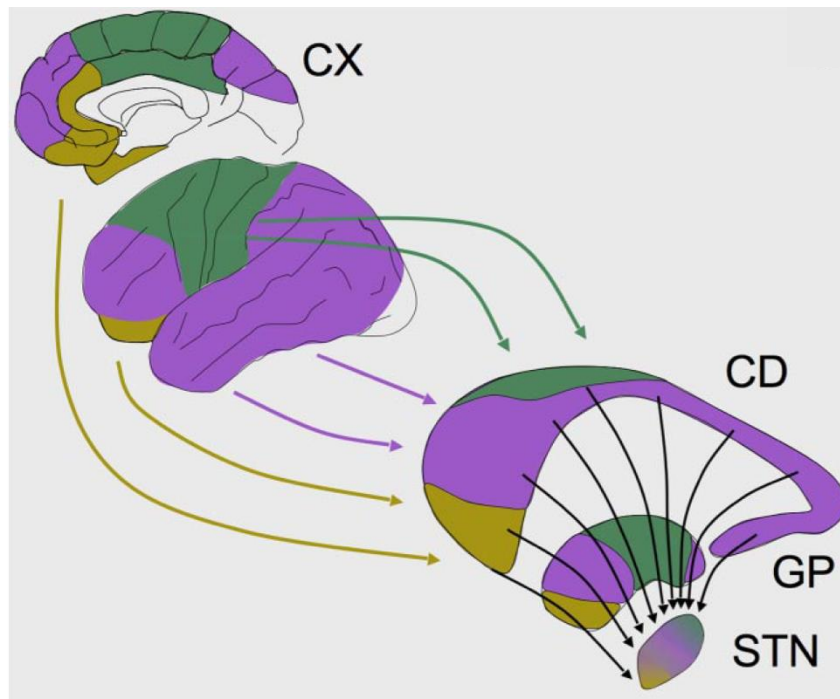


Figure 13 La Convergence des projections du cortex cérébral (CX), du noyau caudé (CD), du pallidum (GP) sur le noyau subthalamique (STN).

La couleur en violet correspond au territoire associatif, le vert au sensorimoteur et le jaune au limbique. Tirée de (Mallet et al., 2007)

3.3. Le thalamus

Le thalamus joue un rôle important dans la boucle des GGB. Le thalamus projette massivement sur le striatum. Il a également des projections sur le NST et sur le GP, mais qui sont moins abondantes (Nambu et al., 2002; Parent & Hazrati, 1995). Il reçoit les projections des noyaux de sorties des GGB (GPi /SNr) majoritairement sur sa partie ventrale (thalamus ventral) (Lanciego et al., 2012). Cette dernière projette ainsi sur le cortex cérébral principalement sur le lobe frontal. Le thalamus reçoit également des afférences des neurones du NST. Ces afférences sont de type glutaminergique et vont innover la partie ventrale et motrice du thalamus (Rico et al., 2010).

3.4. Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base

Ainsi, au sein des GGB, il existe des circuits internes permettant, en fonction de leur activité d'inhiber ou de faciliter le mouvement. Comme évoqué précédemment, 3 voies principales modulent le contrôle moteur : les voie directe, indirecte et hyperdirecte.

3.4.1. Voies striato-pallidale et striato nigrale : Voies directe et indirecte

La voie directe des ganglions de la base trouve son origine à partir des neurones du putamen qui vont projeter de façon monosynaptique sur le GPi et la SNr. Cette sous-population neuronale du putamen est composée de neurones GABAergiques et de la substance P. Ces neurones projettent directement à la portion motrice des noyaux de sortie des GGB (GPi et SNr) avec une action facilitatrice du mouvement. Elle permet de lever l'inhibition tonique des neurones thalamiques qui activent les neurones moteurs corticaux, facilitant le démarrage des mouvements volontaires (Shink et al., 1996).

La voie indirecte des GGB quant à elle, relie le striatum et le GPi, via le GPe et le NST. Autrement dit, le striatum projetterait sur le GPe afin d'inhiber son activité, qui à son tour va exercer une inhibition sur le NST. A partir des projections excitatrices des neurones glutamatergiques du NST sur les neurones de sortie des GGB, ces derniers vont augmenter leur inhibition et réduire/supprimer les mouvements. Cette voie va augmenter l'inhibition des neurones thalamo-corticaux par augmentation de l'activité du NST, renforçant l'activité inhibitrice du GPi/SNr sur le thalamus. Cette voie exerce ainsi une modulation des actions inhibitrices de la voie directe. De ce fait, l'activité de la voie indirecte commencerait au départ par des signaux de provenance corticale, qui vont activer les MSN striataux. Ces derniers vont exercer une inhibition des neurones GABAergique du GPe, permettant d'activer les neurones sous-thalamiques excitateurs, qui projettent sur le GPi et la SNr activant ainsi les efférences inhibitrices des GGB.

Au niveau des GGB, la SNc se composant de neurones dopaminergiques, exerce une influence sur l'activité du striatum (Albin et al., 1989). Les afférences dopaminergiques reçues

par le striatum vont augmenter la réactivité de la voie directe aux afférences reçues par le cortex (avec activation des récepteurs D1), diminuer la réactivité de la voie indirecte (effet des récepteurs D2) favorisant le mouvement.

3.4.2. Voie cortico-subthalamique ou hyperdirecte

La voie hyperdirecte relie le NST et le cortex (figure 14 A). Elle est caractérisée par la réponse rapide du GPi après stimulation corticale. En effet, chez le primate non humain, la stimulation au niveau des aires motrices corticales, a permis de démontrer la présence d'une excitation précoce de courte latence, suivie d'une inhibition et d'une excitation tardive au niveau des neurones pallidaux (Nambu, 2004, 2005; Nambu et al., 2002).

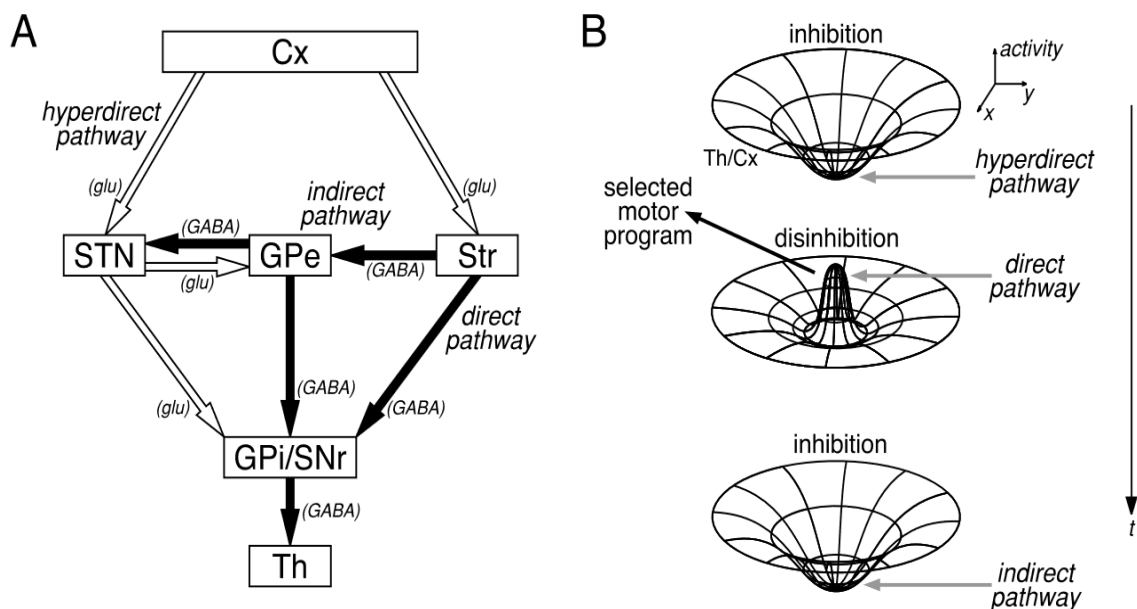


Figure 14 Modèle de Nambu

Schéma des voies hyperdirecte cortico-NST-GPi/SNr **Panel A**, directe cortico-striato-GPi/SNr et indirecte cortico-striato-GPe-NST-GPi/SNr. Les flèches en blanc représentent les projections excitatrices glutamatergiques (glu) et les flèches noires les projections inhibitrices GABAergiques. **Panel B** : représente le modèle dynamique du fonctionnement des GGB expliquant le changement de l'activité au niveau du thalamus et du cortex (Th/Cx) causés par les entrées séquentielles à travers les 3 voies : hyperdirecte (en haut) directe (au milieu) et indirecte (en bas). Cx : cortex cérébral/ Str : striatum/ Th : thalamus/ Tirée de (Nambu et al., 2002)

D'après le modèle de (Nambu et al., 2002), le NST reçoit principalement des afférences du cortex moteur primaire, de l'AMS, et du cortex prémoteur. Ces afférences sont glutamatergiques (Lanciego et al., 2012). A son tour le NST va envoyer des afférences au

GPi/SNr mais aussi au GPe. Grâce à la découverte de cette voie, le NST a été considéré non plus comme une structure relais mais une structure d'entrée dans la boucle des GGB. Le fort effet excitateur des structures motrices corticales sur le GPi va ainsi contourner le striatum afin d'envoyer un influx excitateur en un temps plus rapide sur la sortie des GGB (Nambu et al., 2002) pour ajuster le mouvement de façon rapide.

Ce modèle de la voie hyperdirecte (Figure 14 B) stipule ainsi que lors d'une initiation d'un mouvement volontaire au niveau des aires corticales, un signal va être transmis par le cortex vers le GPi en passant par le NST par l'activation de la voie hyperdirecte. Cette activation du GPi va donc entraîner une inhibition de larges régions du thalamus et du cortex associé aux programmes moteurs qui ne sont pas sélectionnés pour le mouvement en cours permettant une exécution ciblée du mouvement souhaité tout en inhibant les autres programmes moteurs non désirés. En parallèle, un signal est transmis au GPi inhibant les neurones pallidiaux afin de désinhiber les cibles du GPi et libérant le programme moteur désiré (via l'activation de la voie directe). Enfin, le signal qui atteint le GPi, via la voie indirecte, va activer les neurones afin qu'ils suppriment le signal vers leurs cibles. En somme, grâce à ce traitement d'informations séquentiel, seul le programme moteur souhaité est initié, exécuté et terminé au moment approprié. En revanche, tout autre programme moteur concurrent est annulé.

3.4.3. Une organisation fonctionnelle : ségrégation et intégration

En 1990, Parent a décrit un modèle des GGB composé de 3 territoires fonctionnels (Figure 15), chaque structure des GGB ayant 3 sous territoires : sensorimoteur, associatif et limbique, en particulier dans le striatum, le GP, le NST. Le striatum reçoit ainsi des projections du cortex issus de la même organisation topographique (Moteur, oculomoteur associatif, limbique et orbito-frontal). Ces circuits sont impliqués dans plusieurs fonctions comme l'apprentissage, la planification, la mémoire de travail ou encore dans les émotions (Parent 1990; Obeso et al., 2008). De ce fait, et selon la même topographie cortico-striatale, 3 boucles fonctionnelles ont été décrites :

- **Une boucle sensorimotrice** : au niveau du striatum, et particulièrement le putamen, qui reçoit des projections des cortex moteurs et somatosensoriels. A partir de cette

projection, une représentation somatotopique du pied, du bras et de la face est présentée sous la forme de bandes obliques. En plus des projections reçues par ces aires corticales, le putamen reçoit également des projections des aires 5 et latéralement de l'aire 6, incluant aussi le cortex prémoteur et l'AMS (Alexander et al., 1986).

- **Une boucle associative** : cette boucle représente la projection des aires associatives comprenant les cortex préfrontal, temporal, pariétal et cingulaire qui projettent principalement au niveau du noyau caudé. Cette boucle aurait pour fonction le traitement des processus cognitifs. Ces derniers sont l'attention, la reconnaissance, la planification et la prise de décision (Purves et al., 2018)
- **Une boucle limbique** : cette boucle représente la projection des afférences des cortex limbique et paralimbique i.e le cortex cingulaire antérieur, le cortex frontal orbitaire, mais aussi de l'amygdale, l'hippocampe. Leurs projections se terminent au niveau du striatum ventral, incluant le noyau accumbens, le tubercule olfactif et au niveau du putamen et du noyau caudé. Elle pourrait intervenir dans la régulation du comportement émotionnel et

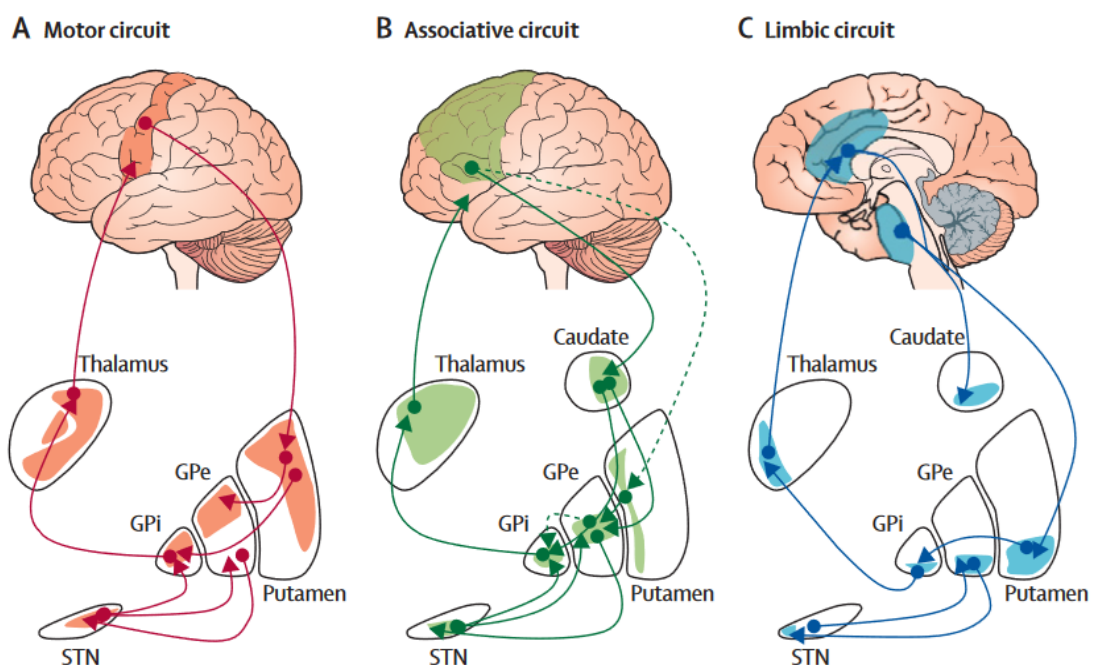


Figure 15 Organisation fonctionnelle des GGB.

Les ganglions de la base (GGB) sont divisés en des sous-régions (A) Motrice, (B) Associative et, (C) Limbique qui sont ségrégués topographiquement comme mentionné par les aires en rouge (Cortex moteur), vert (Cortex préfrontal) et bleu (Cortex cingulaire antérieur) Tirée de (Rodriguez-Oroz et al., 2009) (reprise de Obeso et collègues)

GPe = Globus pallidus externe, GPi = Globus pallidus interne, STN = noyau subthalamique.

la motivation mais également elle agit sur une certaine transition entre une humeur à une autre (Purves et al., 2018).

3.5. Rôle des circuits cortico-sous-corticaux dans la marche

Les mouvements volontaires et intentionnels se basent sur des patterns temporels, spatiaux avec des contractions musculaires initiées et coordonnées par les différentes structures du système nerveux central. Le bon déroulement du rôle de chacune de ces structures ainsi que l'intégrité du réseau neuronal qui les lie, est indispensable afin que l'exécution du comportement moteur se produise adéquatement. C'est là qu'interviennent les GGB qui ont pour fonction l'apprentissage de nouveaux programmes moteurs. Bien que longtemps considérés détenant un rôle purement moteur, plusieurs données ont démontré le rôle majeur des GGB dans l'intégration d'autres composantes du mouvement : cognitive, émotionnelle et motivationnelle. Les lésions des GGB sont responsables d'une incapacité à initier les mouvements volontaires, et supprimer les mouvements involontaires. De plus, dans les pathologies impliquant une atteinte des GGB, on retrouve un ensemble de symptômes anormaux comme des troubles de la vitesse de l'exécution du mouvement avec un tonus musculaire anormal (Obeso et al., 2000). Les GGB et les circuits cérébelleux sont impliqués dans le contrôle des mouvements volontaires et des mouvements automatiques (Takakusaki et al., 2008), avec de fortes interconnexions entre ces structures pour la modulation des processus automatiques et cognitifs du contrôle de la marche et de la posture, en lien avec leurs connexions aux régions corticales et au tronc cérébral, en particulier la RLM, impliquée dans le contrôle du pattern locomoteur et du tonus musculaire postural (Takakusaki, 2017; Takakusaki et al., 2008).

Chapitre 4 Modèle pathologique des dysfonctionnements des voies cortico-basal ganglia-mésencéphale chez l'Homme

4.1. La maladie de Parkinson

4.1.1. Epidémiologie : prévalence et incidence de la MP

La maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative en termes de fréquence. Elle touche plus de 6 millions de personnes dans le monde, un chiffre qui a plus que doublé entre 1990 et 2015 (Deuschl et al., 2020; Dorsey et al., 2018). De par sa prévalence, qui a atteint 2,63 pour 1 000 habitants en France en 2020 (D'après Santé publique France 2023) et d'une incidence qui est d'environ de 0,38 nouveaux cas pour 1 000 personnes. En 2020, 26 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués portant le nombre de patients traités pour MP en 2020 en France à 177 624. Au cours des dernières années, sa prévalence a

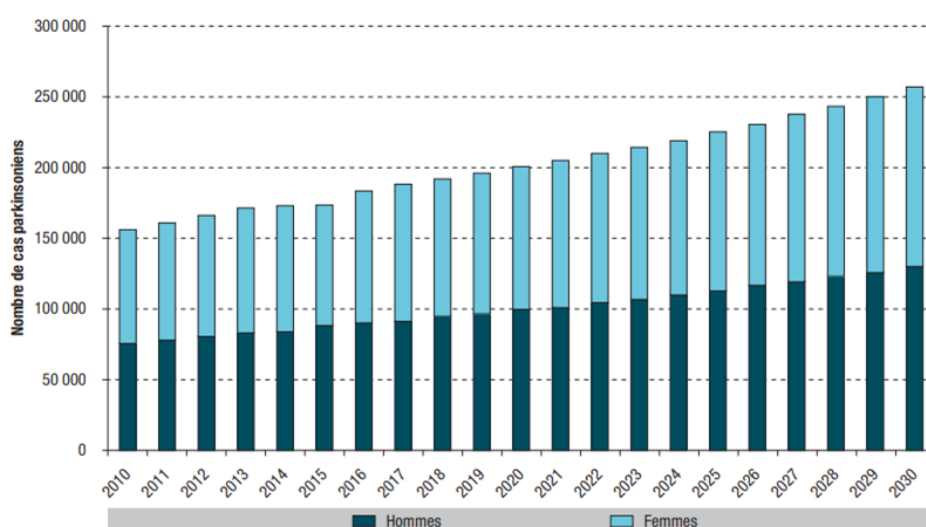


Figure 16 Projection du nombre de cas de patients avec MP de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030.

En 2030, le nombre de personnes atteints de MP est estimé à 256 800. Tirée de (Moisan et al., 2018)

augmenté avec la prévision d'un doublement entre 2015 et 2030 du nombre de personnes touchées. Ceci est principalement dû au vieillissement de la population, mais aussi à l'augmentation de la durée de vie des patients touchés. De ce fait, en 2030, 1 sujet sur 120 avec un âge de 45 ans ou plus sera atteint d'une MP (Figure 16) (Carcaillon-Bentata, 2018). Selon la répartition de la MP en France, il existerait des régions où la maladie serait beaucoup plus fréquente. Les cartes d'incidence et de prévalence en France (Figure 17) montrent bien l'hétérogénéité de cette répartition qui pourrait s'expliquer par la différence de prise en charge d'une région à une autre, de la différence d'accès au soin en raison d'autres facteurs environnementaux, telle que l'exposition aux pesticides en milieu rural (Deuschl et al., 2020). Ainsi, les données démographiques suggèrent que la MP est la maladie dont la prévalence augmente rapidement, handicapante (Dorsey et al., 2018), avec un taux de mortalité deux fois plus grand en comparaison avec la population générale (Carcaillon-Bentata, 2018)

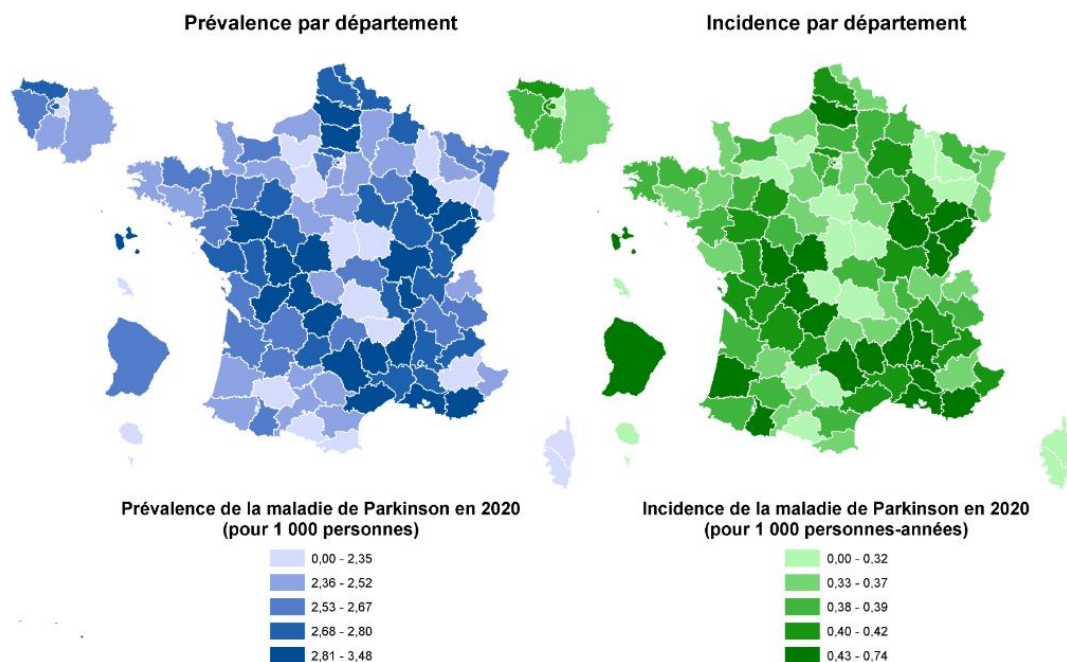


Figure 17 Cartes départementales de la prévalence (Bleu) et de l'incidence (Vert) de la MP en France.

Tirée de Santé publique France, janvier 2023 ; Assurance maladie SNIIRAM, 2020

4.1.2. Physiopathologie de la MP

La caractéristique physiopathologique principale de la MP est la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNC, qui va entraîner une diminution du taux de dopamine dans les aires cérébrales innervées par les fibres dopaminergiques. Dans cette pathologie, on retrouve une accumulation de protéines α -synuclein mal repliées se trouvant dans des inclusions intra-cytoplasmiques appelées Corps de Lewy. Ces derniers, ont une forme ronde, un noyau hyalin avec une limite périphérique pâle. Ils sont également composés de plusieurs types de protéines, l' α -synucléine et l'ubiquitine sont leurs principales composantes. Au cours de la maladie de Parkinson, l' α -synuclein va se replier, devenir insoluble et former des agrégats amyloïdes β qui vont s'accumuler et former des inclusions intracellulaires. Ce processus va passer par plusieurs étapes commençant par troubler et altérer la chaîne respiratoire mitochondriale, la production d'un dysfonctionnement dans la fonction lysosomale et protéasomique dont le rôle est de dégrader les protéines mal repliées, une atteinte des membranes biologiques et du cytosquelette, l'altération de la fonction synaptique, et enfin la dégénérescence neuronale (Balestrino & Schapira, 2020; Bartels & Leenders, 2009; Defebvre, 2007).

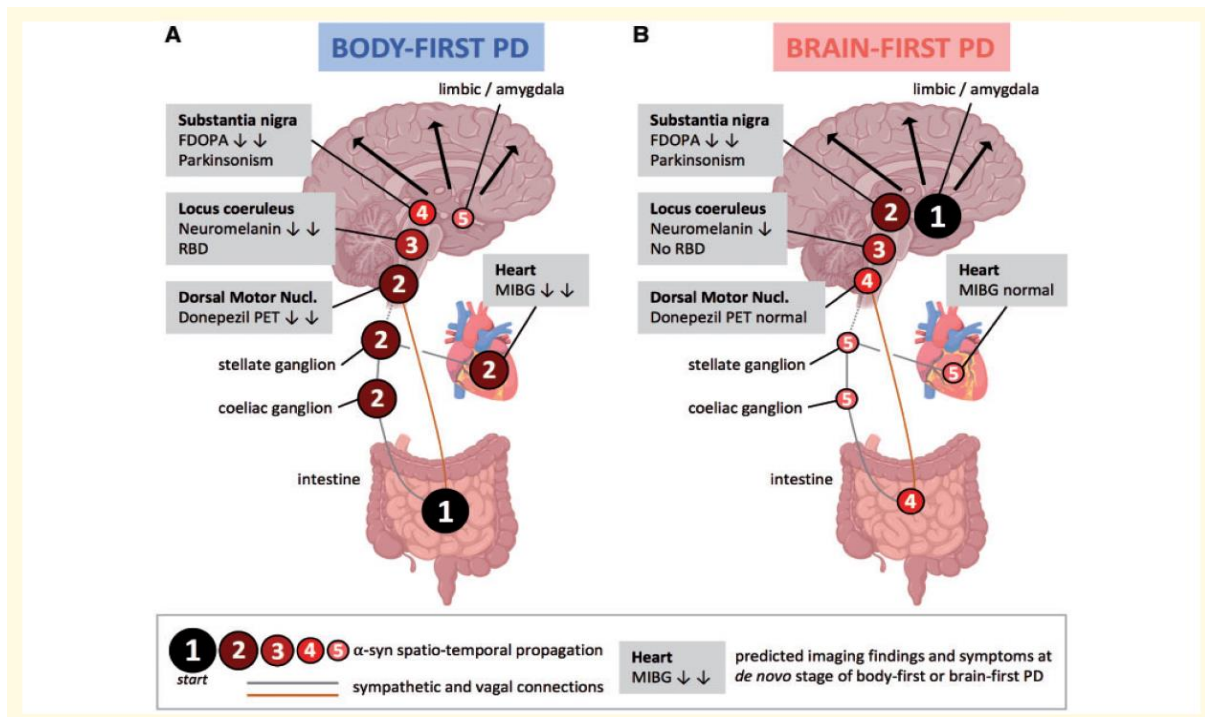


Figure 18 Les sous-types de la maladie de Parkinson selon les hypothèses de Brain first et de Body first.

Le panel A représente l'hypothèse du Body-First, dans laquelle l' α -synucleinopathie apparaît au niveau des système entérique ou périphérique autonome. Sa propagation se fait via le connectome sympathique jusqu'au cœur et via le nerf vague jusqu'au noyau dorsal moteur du nerf vague. Cette pathologie ascendante va affecter les structures du pont et ainsi développer les RBD avant l'atteinte de la substance noire. **Le panel B** représente l'hypothèse du Brain-First, ou l' α -synucleinopathie apparaît au niveau du système nerveux central. L'amygdale ou les structures avec lesquelles elle est connectée pouvant être le site d'origine. La pathologie peut aussi débiter à partir du bulbe olfactif. Plus rarement elle peut débiter au niveau supérieur du tronc cérébral. La pathologie se propage du site d'origine au tronc cérébral et le cortex. Lorsque le syndrome parkinsonien apparaît, un gradient rostro-caudal au niveau du tronc cérébral apparaît, avec une implication de la substance noire, une implication modérée du pont mais une légère implication de la médulla et du système nerveux autonome. Les RBD sont rarement présents quand le syndrome parkinsonien apparaît. Une émergence tardive de RBD est possible. Tirée de (Horsager et al., 2020)

Selon le modèle de Braak, l'atteinte débiterait au niveau de la partie du noyau dorsal moteur des nerfs vague et glossopharyngé, et au niveau du noyau antérieur olfactif, avec une propagation ascendante touchant le tronc cérébral, le mésocortex, l'allocortex et enfin le néocortex (Balestrino & Schapira, 2020; Braak, Tredici, et al., 2003). De façon récente, deux hypothèses de progression ont été rapportées : « Body first » vs « Brain first » (Horsager et al., 2020). Selon l'hypothèse du « Body first » (figure 18), la maladie de Parkinson débiterait à partir de l'inclusion d' α -synuclein se formant en premier lieu au sein des terminaisons nerveuses du système entérique, avec une propagation via le système autonome vers le

noyau moteur dorsal du nerf vague et les cellules intermédiolatérales du système sympathique (Braak, Rüb, et al., 2003; Braak, Tredici, et al., 2003; Horsager et al., 2020; Stokholm et al., 2016; Borghammer, 2018). La progression « Brain first » s'appuie sur l'absence d'inclusions au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague sur cerveaux humains (Parkkinen et al., 2008) et une préservation de l'innervation sympathique cardiaque aux stades précoces de la maladie (Horsager et al., 2020; Kashihara et al., 2010; Kim et al., 2017). La répartition en 2 groupes « Body vs Brain first » s'appuie aussi sur l'existence de RBD précédant les troubles moteurs chez certains patients, avec une propagation ascendante des lésions touchant d'abord le pont (Horsager et al., 2020) avec une atteinte secondaire de la substance noire (McKenna & Peever, 2017). Inversement, l'absence de RBD avant l'apparition des symptômes moteur dans le sous-type « Brain first », indique une propagation descendante, les RBD survenant après le début de la MP et les signes moteurs, avec une atteinte secondaire du pont (Dauvilliers et al., 2018).

Ainsi, les signes moteurs des patients surviennent lorsque près de 60-80% des neurones dopaminergiques ont dégénéré (Balestrino & Schapira, 2020; Chung et al., 2001 ; Agid, 1991). Cette perte neuronale (Figure 19) va en conséquence induire des dysfonctionnements des GGB et des voies cortico-sous-corticales.

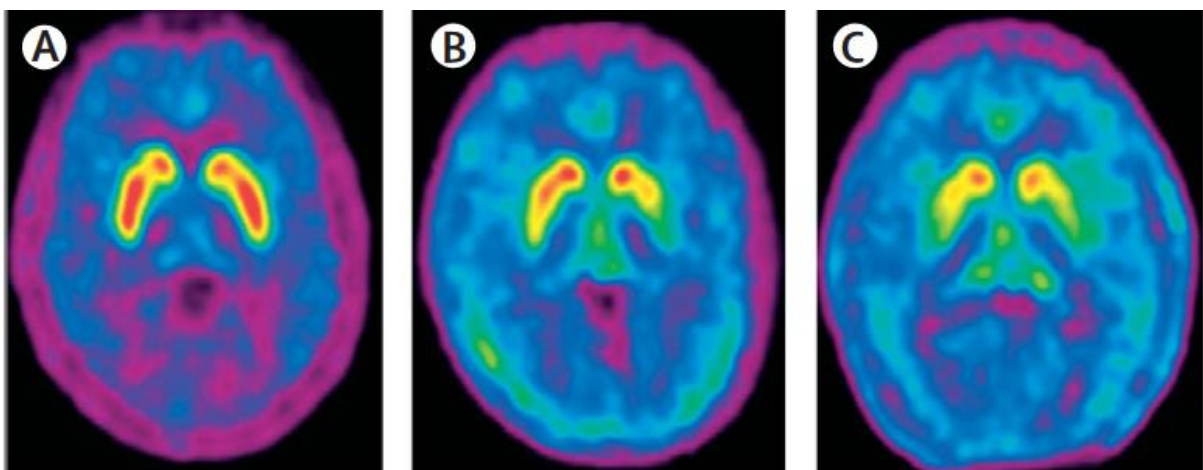


Figure 19 TEP scan (avec Fluorodopa) chez des sujets sains (Panel A), sujets avec maladie de Parkinson en début du diagnostic (Panel B) et chez un sujet avec MP après 12 ans de suivi (Panel C).

Le F-Fluorodopa est asymétrique et réduit au début de la maladie. Il est majoritairement localisé au niveau du putamen dorsal. Avec la progression de la MP on note une atteinte du putamen antérieur et du noyau caudé. Tirée de (Rodriguez-Oroz et al., 2009)

4.2. Dysfonctionnement des Ganglions de la base

L'altération de l'activité normale des ganglions de la base provoque l'apparition des symptômes de la MP avec une atteinte qui débute de façon asymétrique, touchant un seul membre en premier lieu. Cette dysfonction résulterait d'un déséquilibre entre les différentes voies constituant les boucles des GGB (Figure 20). De façon plus simple, la lenteur, l'absence ou la difficulté d'initier un mouvement chez les sujets avec MP résulterait, selon le modèle classique des voies directe-indirecte, d'une sur-activation de la voie indirecte avec une diminution de l'activité de la voie directe facilitatrice du mouvement. Toutefois, la simplicité de ce modèle ne permet pas d'avoir plus d'informations sur les mécanismes de tous les symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie, et donc de la complexité de sa

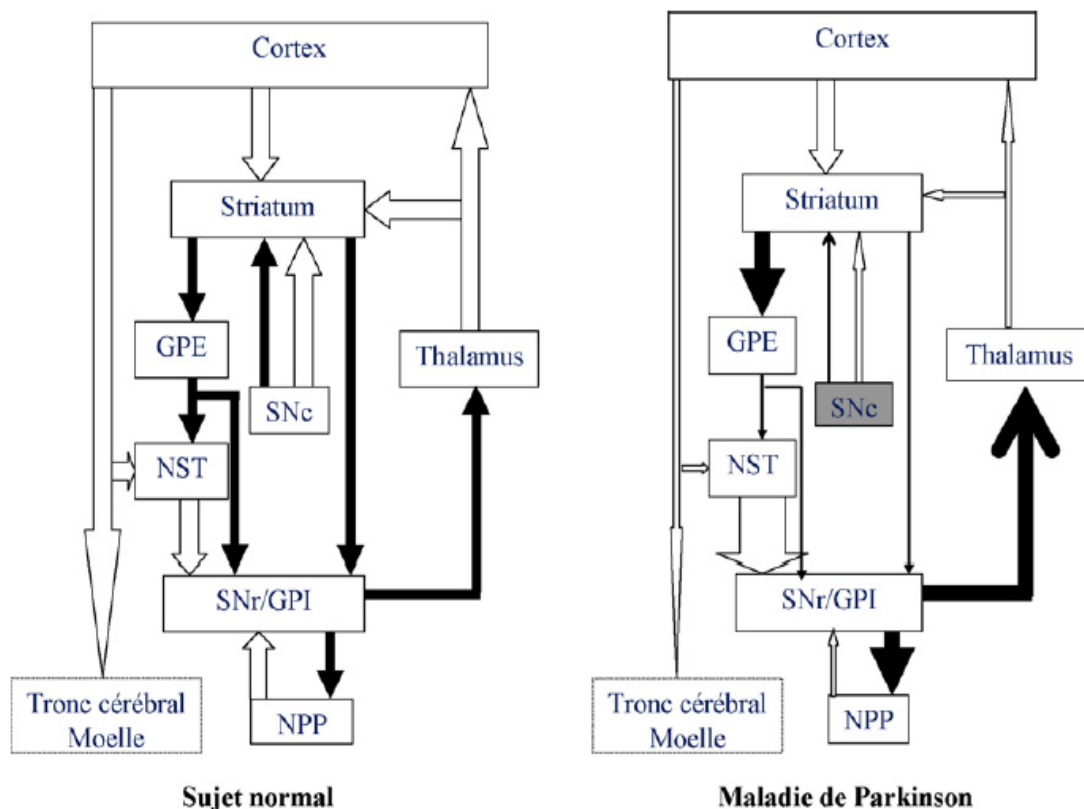


Figure 20 Schéma très simplifié de l'organisation des boucles des ganglions de la base chez un sujet sain et dans le cas de la maladie de Parkinson

GPE : globus pallidus externe, GPI : Globus pallidus interne, SNr : Substance noire pars réticulata, SNc : Substance noire pars compacta, NST : noyau subthalamique, NPP : Noyau pedonculo-pontin.

Tirée de (Defebvre, 2007)

pathophysiologie. Ainsi, la perte des neurones dopaminergiques au niveau des GGB induit aussi des modifications profondes de l'activité du complexe moteur supplémentaire (formé par l'AMS et la pré-AMS), avec une perte sélective des neurones pyramidaux.

4.2.1. Clinique

C'est dans le début du 19^{ème} siècle que le syndrome clinique de la maladie de Parkinson a été décrit pour la première fois par James Parkinson. Ce dernier, dans son essai appelé : *An essay on the shaking palsy*, décrivait le cas de 6 personnes qui présentaient des symptômes cliniques atypiques (Parkinson, 2002). Ces symptômes moteurs étaient décrits comme évolutifs dans le temps et sans facteur déclenchant précis. L'atteinte était visible sur un côté (le plus souvent le membre supérieur) puis se propageait, touchant le second membre peu de temps après, puis l'apparition de chutes, d'une faiblesse musculaire, troubles de la parole, de la déglutition, rendant les sujets très dépendants de leur entourage. Les signes cardinaux de la MP, ont été décrits peu de temps après par Charcot, leur donnant le nom de cette maladie en référence à celui qui l'a découverte avec la bradykinésie, la rigidité et tremblement (Balestrino & Schapira, 2020).

Les symptômes cliniques de la MP sont le plus souvent catégorisés en symptômes moteurs et symptômes non-moteurs dont certains peuvent être provoqués ou aggravés par les traitements dopaminergiques. Toutefois, bien que la maladie puisse se manifester des années auparavant (Braak, et al., 2003), le diagnostic ne peut être posé qu'à partir de l'apparition des symptômes cardinaux. En effet, selon les critères de diagnostic de la maladie (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria) une bradykinésie serait nécessaire avec au moins la présence d'une rigidité musculaire et/ou un tremblement de repos et/ou une instabilité posturale non causée par un dysfonctionnement visuel, vestibulaire, cérébral ou proprioceptif (Hughes et al., 1992). La recherche d'autres signes cliniques et/ou certains examens peuvent aussi être nécessaires afin de confirmer le diagnostic de MP et écarter un autre diagnostic (Sveinbjornsdottir, 2016).

4.2.2. Signes Moteurs

Le tremblement est de repos, distal de fréquence lente (3-6 hz) (Bartels & Leenders, 2009; Hoehn & Yahr, 1967). Il peut être présent dès le début de la maladie, et est retrouvé chez près de 79% à 90% des patients (Dirkx & Bologna, 2022), fréquent au niveau des extrémités des membres, mais peut également se voir au niveau des lèvres, la langue, la mâchoire, le menton et les jambes. Il a aussi été rapporté de façon plus rare au niveau du cou, de la tête et de la voix (Jankovic, 2007). Il ne semble pas directement et/ou uniquement lié à la déplétion dopaminergique striatale, et les traitements dopaminergiques ont un effet variable sur le tremblement. Sa pathophysiologie exacte du tremblement n'est pas très clairement établie, avec une atteinte prédominante des neurones dopaminergiques de l'aire rétrobulbaire du mésencéphale, et une préservation relative de la voie striatale, en comparaison à des sujets avec MP ayant une forme akinéto-rigide (absence de tremblement). Il a aussi été rapporté une corrélation entre le tremblement et la déplétion des transporteurs sérotoninergiques (Pasquini et al., 2018) ou la perte de la densité des transporteurs de dopamine au niveau du pallidum (Helmich et al., 2011).

La bradykinésie décrit une lenteur dans l'exécution d'un mouvement. Elle permet de poser le diagnostic du syndrome parkinsonien. Elle peut s'associer ou non à l'akinésie ou l'hypokinésie, décrivant respectivement une diminution des mouvements spontanés (comme les expressions faciales : hypomimie) et une diminution de l'amplitude du mouvement réalisé (comme la micrographie) (Bartels & Leenders, 2009; Berardelli, 2001; Jankovic, 2007). La bradykinésie touche les régions distales, segmentaires du corps avec une altération des mouvements des mains, des pieds mais aussi la région centrale/axiale avec une perte des mouvements spontanés, une dysarthrie (voix monotone et/ou hypophonie), une hypomimie avec une diminution du clignotement des yeux, ou encore une diminution du ballant des bras au cours de la marche (Berardelli, 2001). La pathophysiologie de ce symptôme est complexe mais une forte corrélation entre le degré de la déplétion dopaminergique et la bradykinésie a déjà été démontrée (Ross et al., 2004), avec pour conséquence un dysfonctionnement de l'activité au niveau du cortex moteur (Parr-Brownlie & Hyland, 2005).

La rigidité extrapyramidale est définie comme une augmentation du tonus moteur au repos, avec une augmentation de la résistance motrice au cours de la mobilisation passive d'une articulation et lors d'un étirement (Jankovic, 2007; Rodriguez-Oroz et al., 2009). Les

groupes musculaires agonistes et antagonistes sont concernés par le trouble du tonus, cependant des études ont montré une atteinte dominante au niveau des muscles fléchisseurs des membres inférieurs en début de la maladie. Elle est aussi corrélée au niveau de la perte dopaminergique avec une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur primaire (Lefaucheur, 2005; Rodriguez-Oroz et al., 2009; Rothwell et al., 1983).

Enfin, l'instabilité posturale fait partie de la triade motrice, elle est parfois présente au début de la maladie (Bloem, 1992; Bonnet et al., 1987). Elle se traduit par des modifications des réflexes posturaux et une sélection de stratégies posturales inappropriées, utilisées simultanément et non séquentiellement avec une difficulté à prévenir les chutes (Bloem, 1992). Elle est aggravée par d'autres facteurs tels que l'hypotension artérielle, les troubles sensoriels, visuels ou proprioceptifs liés à l'âge (Jankovic, 2007). Elle va participer aux troubles de la marche et induire une peur de tomber (Bartels & Leenders, 2009).

Avec l'évolution de la maladie, en plus de la triade motrice et de l'instabilité posturale, d'autres troubles moteurs vont survenir, tels la camptocormie ou le syndrome de Pisa (Balestrino & Schapira, 2020; Jankovic, 2007), avec une aggravation des troubles de la marche et l'instabilité posturale. Ceux-ci seront développés à la fin de ce chapitre.

4.2.3. Signes non moteurs, phase prodromique

De nombreux signes non moteurs sont aussi décrits au cours de la maladie (Tableau 1) telles que l'apathie ou les troubles exécutifs (Chaudhuri et al., 2006). Ils sont corrélés avec l'âge et la sévérité de la maladie de MP. Certains sont présents aux stades précoces : troubles dysautonomiques, psychiatriques ou du sommeil (Rapid eye movement disorders) (Chaudhuri et al., 2006). Ces signes très précoces peuvent précéder l'apparition des signes moteurs, on parle alors de phase prodromique.

Les troubles non moteurs peuvent être classés en sous-groupes (voir tableau ci-dessous)

Tableau 1 Liste des symptômes non moteurs présents au cours de la maladie de Parkinson Tiré de (Chaudhuri et al., 2006)

Troubles neuropsychiatriques	Dépression, apathie, anxiété, attaques de panique ; Anhédonie (l'incapacité à ressentir le plaisir) Hallucinations, illusion et désillusion, délire, Syndrome dysexécutif, démence, confusion Comportements obsessionnels Attaques de panique
Troubles du sommeil	Syndromes des jambes sans repos, mouvements périodiques des membres Troubles du sommeil en sommeil paradoxal (REM sleep behavior disorders-RBD) avec une perte de la tonicité musculaire (atonie). Somnolence diurne excessive Rêves vifs Insomnie Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
Troubles dysautonomiques	Troubles vésicaux (Urgenturie, nycturie, fréquence élevée de miction) Hypersudation, hyper séborrhée Hypotension orthostatique Xérostomie Hypersexualité Impotence érectile
Troubles gastro-intestinaux	Agueusie / hypersalivation Dysphagie et fausses routes Reflux et vomissements Nausées Constipation /Incontinence fécale
Symptômes sensoriels	Douleurs/Paresthésies /Hyposmie
Autres	Fatigue Diplopie/ Vision trouble Amaigrissement/ prise de poids

La physiopathologie sous-tendant ces dysfonctionnements, telle que l'apparition des symptômes cognitifs retrouvés chez les patients avec MP est complexe et variable selon les patients. Le dysfonctionnement des GGB impliquerait sans doute le développement de ces troubles non moteurs et leur progression. Certains facteurs contribuant à l'apparition des

troubles neuropsychiatriques ont été identifiés (Hussein et al., 2021). Tout d'abord, l'apparition précoce des symptômes non moteurs de la MP, avec la faible efficacité des traitements dopaminergique sur ces symptômes, suggérant que la déplétion dopaminergique ne serait pas la seule entité responsable de ces symptômes avec l'existence d'une déplétion d'autres modulateurs comme la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine. Les troubles cognitifs et psychiatriques reflèteraient aussi les altérations des circuits excitateurs convergeant du striatum, provenant principalement du cortex cérébral, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus ; impliqué dans l'apprentissage et la flexibilité cognitive. Enfin, l'inflammation chronique et la réponse immunitaire dérégulée au stress ont également été impliquées dans la survenue de la dépression, la dysfonction cognitive et la MP. Ainsi, la déplétion dopaminergique agirait sur plusieurs régions cérébrales chez les patients avec MP, y compris les régions qui ne sont pas directement liées au contrôle moteur (Poewe, 2008). De ce fait, les symptômes non-moteurs sont maintenant considérés comme des signes caractéristiques de la maladie et de sa progression (Hussein et al., 2021). Enfin, certains de ces symptômes peuvent également être causés par les traitements médicamenteux dopaminergiques (Poewe, 2008), avec des effets secondaires tels que la somnolence, l'insomnie, des hallucinations ou encore une hypotension orthostatique.

4.2.4. Signes prodromiques

Cette association de signes moteurs et non-moteurs, comprenant une phase dite prodromique, a été récemment regroupée selon l'hypothèse physiopathologique de Braak (Braak et al., 2003). Ainsi, le début de la dégénérescence neuronale débiterait au niveau du tronc cérébral, plus spécifiquement au niveau du noyau dorsal du nerf vague et du bulbe olfactif, avec une hyposmie précoce (présente chez 70 à 90% des patients), et les signes cardinaux de la maladie ne débuteraient qu'à partir du stade III de la maladie (Braak et al., 2003). Cette phase prodromique comprend ainsi des troubles olfactifs (Bohnen et al., 2007); des troubles cognitifs (Bohnen et al., 2008, 2010); dysautonomiques gastro-intestinaux (50-80% des cas) (Chen et al., 2019; Yao et al., 2022) ; neuropsychiatriques telles que la dépression et l'anxiété (20-50% des cas) pouvant débiter jusqu'à 20 ans avant le diagnostic (Goodarzi et al., 2016; Reijnders et al., 2008); du sommeil paradoxal (RBD) pouvant précéder, 12 ans en moyenne (Schenck et al., 1996), le début des signes moteurs chez 30 à 50% des sujets avec

MP (Meissner, 2012). Les patients souffrant de RBD sont caractérisés par un sommeil paradoxal agité avec une perte d'atonie (REM), avec un haut risque de blessures et/ou des fractures.

Chapitre 5 Les troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson

Les troubles de la marche et de l'équilibre chez les sujets avec MP peuvent être classés en 2 catégories : 1) les troubles continus et 2) les troubles épisodiques. Il a été noté que dans le cadre d'une MP, 5 principaux domaines de la marche sont affectés : le rythme, la variabilité, l'asymétrie, le contrôle postural et la vitesse (Figure 21). Ces domaines incluent 16 paramètres de la marche (Galna et al., 2015; S. Lord et al., 2013; Morris et al., 2017), avec différents mécanismes impliqués selon chaque domaine (S. Lord et al., 2013). Les troubles épisodiques de la marche, dont l'apparition survient de façon intermittente, sont principalement par le freezing de la marche, la festination et les chutes (Giladi et al., 2013). Ils surviennent en fonction de l'environnement moteur et cognitivo-émotionnel dans lequel la marche se produit.

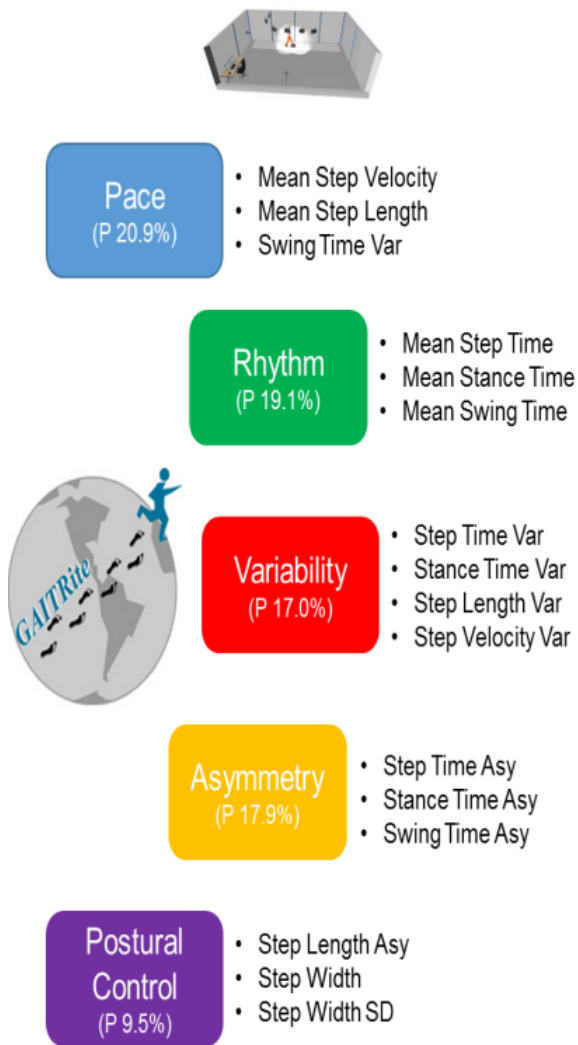


Figure 21 Modèles conceptuels de la marche

Les 5 modèles conceptuels de la marche issus de l'analyse de la marche utilisant le système GAITRite. Tirée de (Morris et al., 2017b) adapté de (Lord et al., 2013)

développement de troubles cognitifs chez les sujets MP PIGD a aussi été rapportée (Lewis et al., 2005). Récemment, d'autres phénotypes de la maladie ont été décrits sur de plus grandes populations de patients les classant en 4 phénotypes : 1) progression motrice rapide, 2) progression modérée des symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie, 3) sévérité motrice de la maladie et en enfin, 4) une progression motrice lente de la maladie (Lawton et al., 2018).

Les troubles de la marche et de l'équilibre évoluent toutefois de façon différente entre les patients. Ainsi, ont été décrits différents phénotypes de MP : 1) les sujets avec instabilité posturale précoce encore appelée PIGD *Postural instability and gait disorders* et 2) les sujets tremor-dominant (Jankovic et al., 1990). Les patients avec la forme PIGD, sont moins répondeurs à la Levodopa et développent davantage de fluctuations motrices et des dyskinésies. Ils ont une détérioration plus importante de la vitesse de marche associée à des foulées plus réduites. De même, une instabilité posturale excessive apparaît ainsi que des comportements locomoteurs adaptatifs détériorés ce qui augmente les risques de chute. Les patients avec une forme tremor-dominante, se caractérisent par une progression de la maladie plus lente, mais un âge de début plus jeune, en comparaison aux sujets PIGD (Mirelman et al., 2019 ; Arie et al., 2017). Une augmentation du risque de

5.1.1. Les troubles continus de la marche et de l'équilibre

Les troubles continus sont représentés par la détérioration de tous les paramètres formant les 5 domaines précédemment évoqués. Au stade précoce de la maladie, les patients parkinsoniens présentent une diminution de la longueur des pas associée à une diminution de la vitesse de marche (Blin et al., 1990), une réduction du balancement des bras (Rogers, 1996), et de la fluidité de la marche avec une préservation de la coordination entre les membres (Dietz & Michel, 2008). Une augmentation de la variabilité de la marche est présente avec une détérioration de la performance lors des tâches locomotrices complexes comme au cours d'un demi-tour avec une réduction de l'automatisme des mouvements

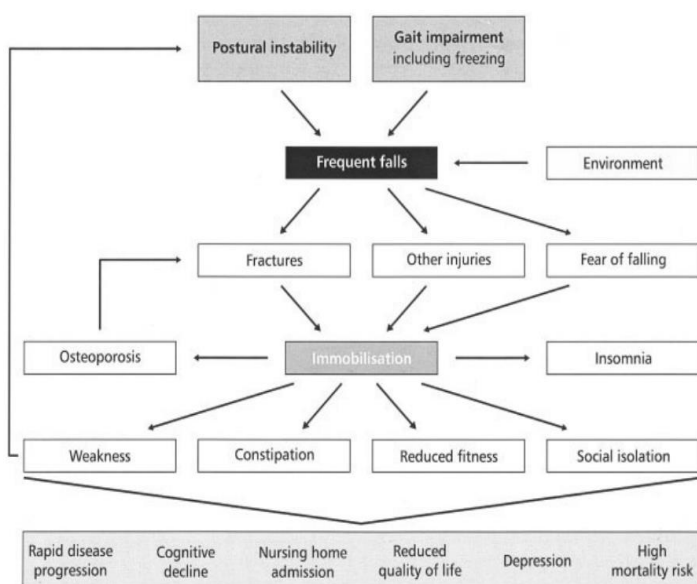


Figure 22 Impact clinique du Freezing de la marche dans la maladie de Parkinson.

Tirée de Bloem, 2004

locomoteurs au cours des situations de double tâche (Camicioli et al., 1998; O'Shea et al., 2002; Morris et al., 1996). Sur le plan postural, les sujets ont tendance à avoir une diminution de l'amplitude de rotation du tronc, probablement due à l'hypokinésie et la bradykinésie (Peterson & Horak, 2016). Ces symptômes débutent le plus

souvent de façon unilatérale, en lien avec l'atteinte des GGB prédominant d'un côté.

Avec la progression continue de la MP et pendant les stades modérés, tous les paramètres spatio-temporels de la marche se détériorent de manière bilatérale avec une diminution de l'asymétrie de l'atteinte entre les membres. Une augmentation du temps de double appui, de la cadence avec la présence de shuffling steps correspondant à une longueur de pas réduite sont retrouvés. L'automatisme de la marche est détériorée avec une altération plus importante lors des tâches locomotrices plus complexes, avec un demi-tour fragmenté, et l'apparition possible d'un Freezing et de la festination (pas courts et rapides), avec une

augmentation du risque de chutes. C'est à ce stade que les troubles de l'initiation de la marche sont présents avec des APA akinétiques ou hypokinétiques, plus importante chez les patients avec freezing de la marche. Ces patients présentent de multiples APAs avec une absence d'APAs appropriés (akinésie) (Delval et al., 2014). Ainsi, les APAs, lors de la phase de déchargement du membre inférieur oscillant, sont altérés (Bayot et al., 2023; Delval et al., 2014; Palmisano et al., 2022), avec une diminution du temps ou une absence totale de l'excitabilité des muscles tibial antérieurs (Gantchev & Dimitrova, 1996), entraînant une augmentation de la durée des APAs, une faiblesse des déplacements du CoP dans les axes médiolatéral et antéropostérieurs (Mancini et al., 2012). Chez ces sujets, le délai entre le début des APAs et le début du premier pas est allongé (Burleigh-Jacobs et al., 1997; Delval et al., 2014; Dibble et al., 2004; Halliday et al., 1998). Il existe aussi un couplage altéré entre la posture et l'exécution du pas, qui pourrait être lié à cette dégradation des APAs (Mille et al., 2012). La posture est fléchie vers l'avant, contribuant à l'altération des paramètres de la marche observés (Pistacchi et al., 2017).

Aux stades évolués de la maladie, la marche continue de se dégrader. A ce stade, le déclin est devenu très important, correspondant à une détérioration de la capacité physique, une réduction de la force musculaire et d'une augmentation de la dépendance du sujet. La qualité de vie en est fortement impactée (Figure 22) (Mirelman et al., 2019). Si les troubles cognitifs sont présents à ce stade, ils participent aussi à la dégradation de la marche et au risque de chute (Rochester et al., 2004).

5.1.2. Les troubles épisodiques

Le Freezing de la marche

Le Freezing de la marche (FoG) est un des symptômes moteurs les plus invalidants de la maladie de Parkinson. Il est défini comme une incapacité à décoller le pied du sol. Il peut survenir à l'initiation du pas, lors des demi-tours ou lors du passage dans un espace étroit (Mirelman et al., 2019). Il survient donc préférentiellement lors de situations contextuelles complexes, différentes d'un patient à l'autre.

Ces blocages moteurs transitoires vont apparaître de façon soudaine, empêchant le patient d'initier sa marche ou de continuer de marcher (Bloem et al., 2004; Moreau et al.,

2010). Il peut être déclenché par un stimulus visuel ou auditif (Moreau et al., 2010) mais aussi survenir à la suite d'un facteur émotionnel : stress, anxiété, peur ou joie (Moreau et al., 2010). Au début de la maladie, le FoG est présent chez 21 à 27% des patients. Plus la maladie progresse, plus ce phénomène devient fréquent et toucherait jusqu'à 80% des patients, et de façon équivalente entre les 2 sexes (Nieuwboer & Giladi, 2013). Finalement, un nombre limité de patients n'auront aucun épisode de freezing au cours des différents stades de la maladie (Bloem et al., 2004).

Plusieurs types de freezing ont été décrits dans la littérature mettant en avant la complexité de ce phénomène survenant au cours de la marche : 1) le freezing akinétique : avec un blocage survenant soudainement pendant la marche, essentiellement à l'initiation (Nieuwboer & Giladi, 2013), laissant le patient bloqué sur place avec une absence totale de mouvement 2) le blocage de la marche avec un tremblement sur place des genoux, ou le patient essaye de dépasser ce blocage involontaire causant ces mouvements de tremblements, et 3) le blocage s'accompagnant de plusieurs petits pas ramenant le patient vers l'avant ou « shuffling gait ». Chez un même patient, on peut donc trouver les 3 types de FoG selon les différentes circonstances du mouvement réalisé (Nieuwboer & Giladi, 2013). Au début de la maladie, le freezing de la marche apparaît le plus souvent pendant de courtes périodes, majoritairement pendant l'initiation de la marche et/ou les demi-tours (Lord et al., 2020; Schaafsma et al., 2003; Spildooren et al., 2012) causant des troubles fonctionnels mineurs et, rarement des chutes. D'après Bloem et collègues, lors des stades précoces de la maladie, le freezing durerait en général 10 sec. Cependant, avec la progression de la maladie, il devient de plus en plus fréquent avec des durées plus longues, pouvant entraîner des chutes, surtout lors des périodes off traitement (Bloem et al., 2004; Perez-Lloret et al., 2014a). Ce phénomène complexe ne toucherait pas uniquement la marche. Il a aussi été décrit sur la parole, l'écriture, lors d'un mouvement de steppage et même lors du brossage des dents. (Giladi et al., 1997; S. J. G. Lewis & Barker, 2009; Nutt, Bloem, et al., 2011; Figure 23). De façon plus occasionnelle, certains auteurs ont même décrit un freezing survenant sur un seul côté chez les sujets avec une maladie très asymétrique (Bloem et al., 2004). Certaines situations représentent des facteurs de survenue et/ou aggravant du FoG, notamment les situations de stress ainsi que la réalisation d'une double tâche (DT) (Spildooren et al., 2010). En effet, au cours de la marche en DT, est notée une augmentation du nombre de pas des sujets MP+FOG en comparaison aux sujets MP-FOG (Camicioli et al., 1998). Une priorisation sur la

performance de la tâche motrice sur la tâche cognitive chez les sujets âgés sains a été observée, en comparaison aux sujets MP qui partagent de manière égale leur attention entre les deux tâches (Bloem et al., 2006). Enfin, la survenue de FoG est plus prononcée lors de la réalisation d'une double tâche en même temps qu'un tour complet de 360° avec une augmentation de la cadence des pas en comparaison aux sujets MP-FoG, alors que les sujets sains ont tendance à diminuer leur cadence au cours d'une DT (Spildooren et al., 2010). Ces phénomènes épisodiques que sont le FoG vont augmenter en fréquence et en durée au cours du temps avec un accroissement du risque de chutes chez ces patients, dont les troubles posturaux sont, de plus, aggravés de plus par la survenue des dyskinésies et fluctuations motrices.

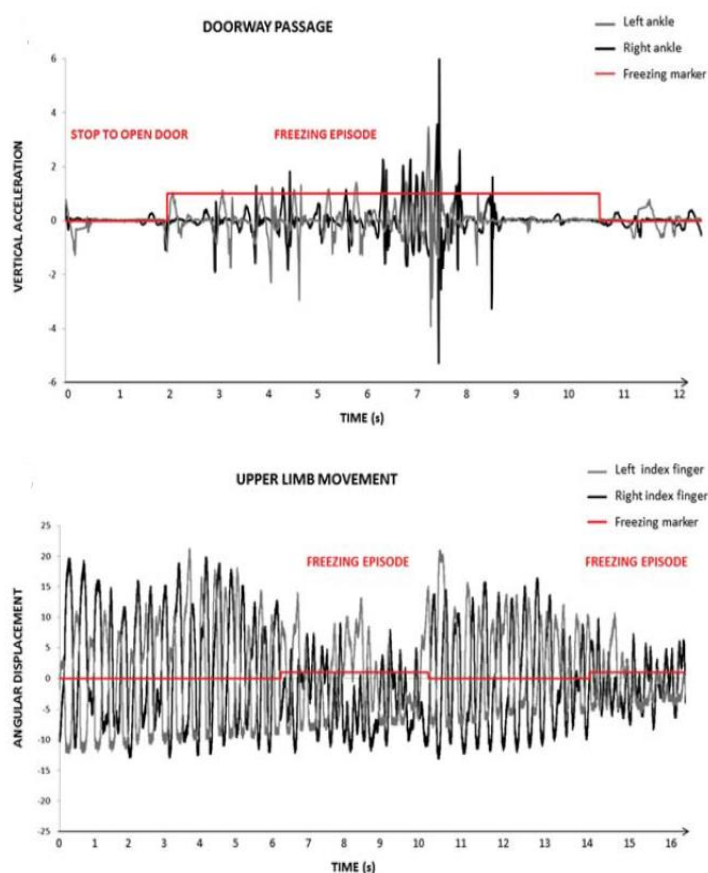


Figure 23 Deux exemples de Freezing

FoG lors du passage d'une porte (Panel du haut) et lors d'un mouvement de tapotement des doigts (Panel du bas) d'après (Nieuwboer & Giladi, 2013)

Le(s) mécanisme(s) exact(s) de survenue du FoG reste(nt) imparfaitement connu(s) à ce jour. De façon récente, plusieurs modèles expliquant ce symptôme ont été proposés :

1) Le modèle de seuil du

FoG : Certains auteurs ont proposé ce modèle qui repose sur une accumulation de plusieurs troubles de la marche présents chez les sujets avec FoG, en comparaison avec les sujets sans FoG. En effet, les patients souffrant de FoG ont plus de troubles de rythmicité de la marche (Hausdorff et al., 2003), une asymétrie de la

marche entre les membres (Plotnik et al., 2005), une coordination détériorée (Plotnik et al.,

2008) et une variabilité des pas (Chee et al., 2009; Danoudis et al., 2012; Nieuwboer et al., 2001), avec une cadence augmentée (Nieuwboer et al., 2001). Ces troubles vont ainsi s'accumuler et atteindre un certain seuil entraînant une détérioration complète du pattern moteur et donc la survenue du FoG (Nieuwboer & Giladi, 2013; Plotnik et al., 2012).

2) Le modèle d'interférence du FoG : Ce modèle (*Figure 24 Modèle d'interférence du FoG*) repose sur la survenue du FoG suite à une augmentation du nombre et de la complexité de la tâche motrice à réaliser. En d'autres termes, une détérioration du traitement cognitif, moteur et limbique lors des tâches motrices à réaliser provoquerait le FoG. En effet, le traitement des informations auprès des circuits cognitif, sensorimoteur, oculomoteur, associatif et limbique est détérioré en raison de la dysfonction des GGB avec une dégradation de la communication entre ses différents circuits sur activation de la voie indirecte et une activation moindre de la voie directe. Dans l'ensemble, ce flux d'informations au niveau du GPi devient anormal provoquant une inhibition transitoire du PPN de façon épisodique avec pour conséquence un FoG (Figure 24) (S. J. G. Lewis & Barker, 2009). Ceci pourrait expliquer, tout du moins en partie, l'amélioration du FoG par des modifications cognitives et limbiques

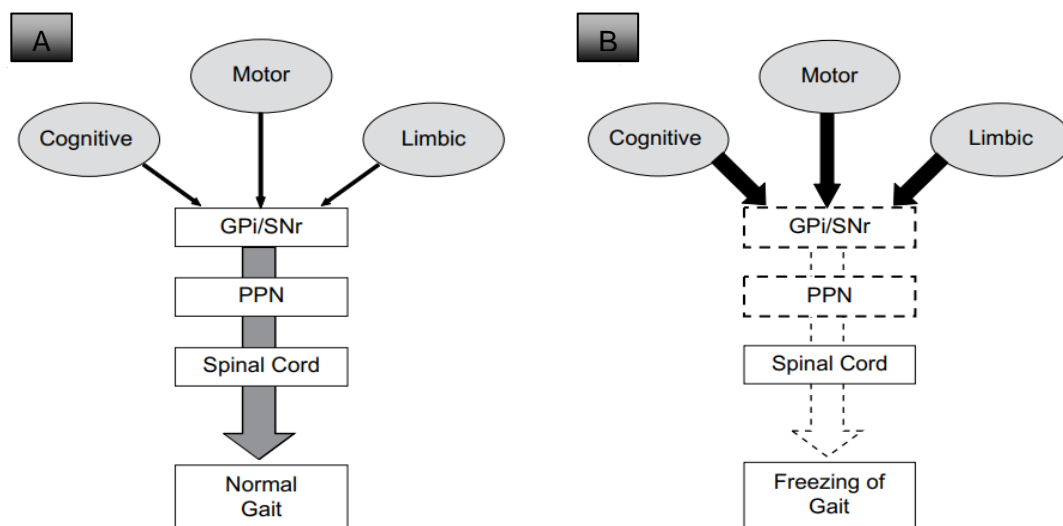


Figure 24 *Modèle d'interférence du FoG*

A : Etat normal, l'activation neuronale dans le cortex et des circuits des GGB facilite les sorties du PPN permettant une marche normale. **B :** la convergence anatomique et l'intégration fonctionnelle de la ségrégation des circuits moteurs, cognitif et limbique sur le GPi et la SNr pourrait induire une inhibition excessive du PPN et donc la survenue du freezing de la marche. D'après (Lewis & Barker, 2009)

3) Le modèle cognitif du FoG : Ce modèle (*Figure 25 Modèle cognitif du freezing de la marche*) repose sur la difficulté de la résolution des conflits avec une exacerbation du dysfonctionnement exécutif lié au FoG. En effet, les sujets avec FoG, présentent un déficit significatif lors de la résolution de conflit au cours des tests de congruences en comparaison aux sujets n'ayant pas de FoG. Cependant, il a été démontré que la sélection de réponses avec inhibition des réponses non désirées requiert un contrôle des mécanismes de manière implicite et consciente. En somme, ceci impliquerait qu'un dysfonctionnement exécutif pourrait résulter en l'apparition du FoG (Vandenbossche et al., 2013). Des études en imagerie ont suggéré la présence de troubles structurels avec une diminution de la connectivité fonctionnelle des cortex frontal et pariétal responsable d'une dysfonction exécutive exagérée plus importante chez les sujets ayant un FoG comparé aux sujets non FoG (Kostic et al., 2012; Tessitore et al., 2012a; Tessitore et al., 2012b)

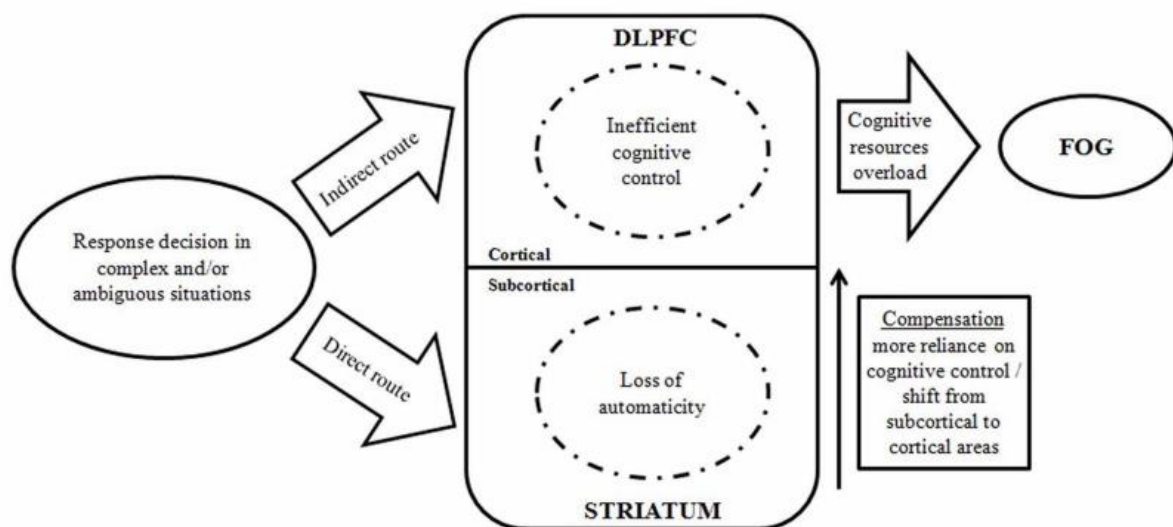


Figure 25 *Modèle cognitif du freezing de la marche*

Modèle illustrant l'interaction entre les dysfonctionnements cognitifs automatiques et contrôlés dans la survenue du FoG. DLPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral
Tirée de (Vandenbossche et al., 2013)

4) Le modèle de découplage du FoG : Selon ce modèle (*Figure 26 Modèle de découplage du FoG*), le FoG surviendrait lors d'un découplage entre un programme moteur planifié et la libération d'un mouvement non désiré et non planifié (Jacobs, Nutt, et al., 2009). Il existe une détérioration des APAs au cours de l'initiation de la marche avec un temps de double appui du premier pas augmenté chez les FoG en comparaison aux non FoG, avec l'existence de multiples APAs lors de l'initiation de la marche mais sans décollement du pied.

La pathophysiologie du FoG serait donc un trouble du couplage de la préparation posturale normale du pas à la phase oscillante de ce même pas. Cependant, la présence de multiples APAs ne serait pas un mécanisme postural et locomoteur pathologique, car ils sont aussi retrouvés chez les sujets sains. D'après Jacobs et al., la présence de ce pattern serait donc un mécanisme compensatoire qui surviendrait lors d'une sélection ou un accès à un programme moteur défaillant (Jacobs, Nutt, et al., 2009; Nieuwboer & Giladi, 2013).

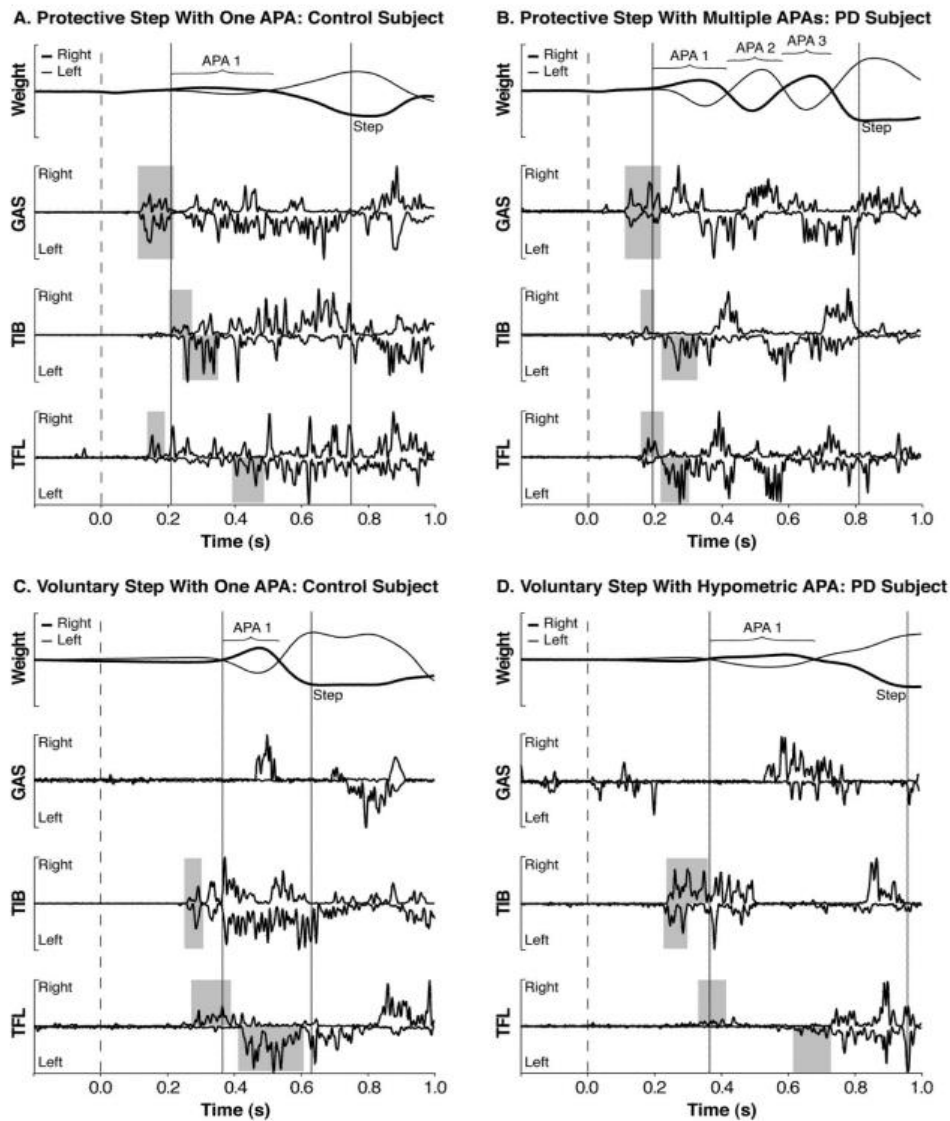


Figure 26 Modèle de découplage du FoG

Exemples de schémas de réponse des APAs pendant (A) l'étape protectrice chez un sujet contrôle et (B) l'étape protectrice chez un sujet avec MP, (C) pas volontaire pour le même sujet contrôle et (D) pas volontaire pour le même sujet avec MP. Les graphiques supérieurs des exemples illustrent la force verticale exercée sous les pieds gauche (ligne fine) et droit (ligne épaisse) en pourcentage du poids corporel. Sous ces graphiques se trouve l'activité EMG des muscles gastrocnémiens (GAS), tibiaux antérieurs (TIB) et tenseurs du fascia lata (TFL). Les lignes verticales en pointillés marquent le début de la translation rapide vers l'arrière de la surface des pas protecteurs et le signal somatosensoriel pour les pas volontaires. Les lignes verticales pleines marquent d'abord le début des APAs basées sur les déplacements verticaux du poids, et les lignes verticales suivantes marquent le début des pas. Les cadres en gris mettent en évidence l'activité bilatérale du GAS pour la réponse posturale automatique sur place lors des essais de pas protecteurs, ainsi que l'activité liée aux APAs du TIB et du TFL pour toutes les conditions. Tirée de (Jacobs et al., 2009)

5) Le modèle bandwidth du FoG : Récemment Yin et collaborateurs ont également proposé un 5^{ème} modèle (**Figure 27 The bandwidth model**) pouvant expliquer le mécanisme du FoG grâce une étude d'électrocorticographie (Yin et al., 2022). Cette étude se base sur le couplage phase amplitude (PAC), consistant à une synchronisation du signal, enregistré au niveau cortical, de l'amplitude des hautes fréquences avec la phase de l'oscillation à basse fréquence, impliquée dans la communication intra et inter corticales se ferait grâce à ce mécanisme physiologique du couplage phase-amplitude. Un PAC élevé serait un frein dans la transmission d'informations. Ainsi, il a été démontré que la présence de FoG serait liée à une dysfonction du cortex moteur primaire avec une transmission neuronale détériorée au niveau du système locomoteur (Lewis & Shine 2014). Grâce à l'étude du PAC au niveau du cortex moteur primaire, ce modèle reposerait sur 3 éléments importants : le 1^{er} est l'occupation de base, qui reflète l'occupation des ressources corticales quantifiée par le PAC au niveau du cortex moteur primaire, ainsi que les troubles moteurs présents sous certaines conditions. Le

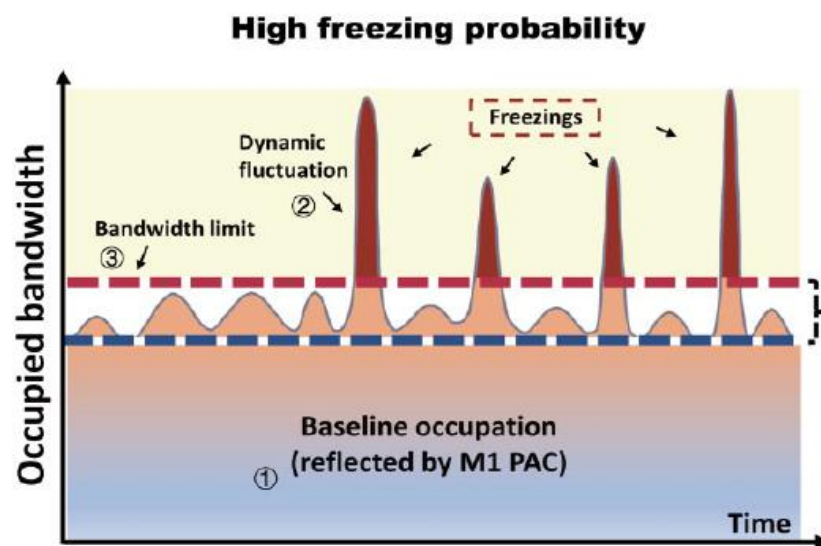


Figure 27 The bandwidth model

Avec les 3 éléments composant le modèle : 1) l'occupation de base, 2) la fluctuation motrice et 3) la limite de la bande passante. L'axe x représente l'axe du temps et y la bande passante. Quand l'occupation de base et la fluctuation dynamique dépassent la limite de la bande passante, un FoG se produit. Cette occupation de base peut être quantifiée par le couplage phase amplitude du cortex moteur primaire. Tirée de Yin et al., 2022.

2^{ème} élément est la fluctuation dynamique qui reflète la charge cognitive pouvant changer dynamiquement avec le temps. Enfin, le dernier élément est la limite de la largeur de la bande

(Bandwidth) reflétant le seuil de traitement d'informations, qui une fois dépassé, provoquerait la survenue de FoG (**Figure 27 The bandwidth model**, Yin et al., 2022). Selon ce modèle, il existerait une largeur de bande bien définie pour chaque sujet. Cette largeur de bande représenterait les ressources neuronales disponibles permettant la réalisation du traitement d'informations et du programme locomoteur, et donc une marche bien réalisée.

Les 5 modèles représentent donc des hypothèses permettant de mieux comprendre le mécanisme potentiel du FoG. Cependant, il pourrait y avoir un lien entre ces différents modèles, pouvant expliquer l'hétérogénéité de ce symptôme complexe. Selon Nieuwboer et Giladi, le modèle cognitif et le modèle du découplage peuvent expliquer le mécanisme d'action du FoG akinétique qui survient le plus souvent lors d'une hésitation au démarrage du mouvement. Lors de la réalisation d'un mouvement moteur (Demi-tour, marche) la survenue du FoG pourrait être expliquée par le modèle de seuil et le modèle de découplage du FoG. Les troubles de la marche chez le patient vont donc s'accumuler et dès lors que le seuil est atteint cela induira un FoG. Ici, ces deux modèles peuvent donc être liés entre eux.

La **Figure 28 Modèle théorique du contrôle locomoteur chez les sujets sains et chez les sujets avec MP avec FOG** schématise ce développement progressif du FoG au cours de la MP en comparaison avec les sujets âgés sains (Panel a vs Panels b,c,d). Chez les sujets sains, la ségrégation du circuit moteur aux autres circuits (Limbique, cognitif, sensoriel) assure un traitement adéquat de l'information motrice sans interférence des autres circuits, résultant à une marche automatique normale. Or, au cours de la MP, la déplétion dopaminergique nigrostriatale induit une perte de l'automatisme de la marche (panel b). A ce stade précoce, le contrôle cognitif ainsi que les informations sensorielles permettent au système de pallier ce déficit. La dégénérescence neuronale nigrostriatale continue de progresser affectant d'autant plus le circuit moteur et rendant la dépendance plus accrue pour les autres circuits compensatoires, avec des épisodes de FoG plus fréquents (panel c). Enfin, à des stades sévères, la perte neuronale est très importante et a pour conséquence résulte à une atteinte des circuits compensatoires induisant ainsi des troubles de la marche très sévères et des FoG fréquents (panel d) (Gilat et al., 2021).

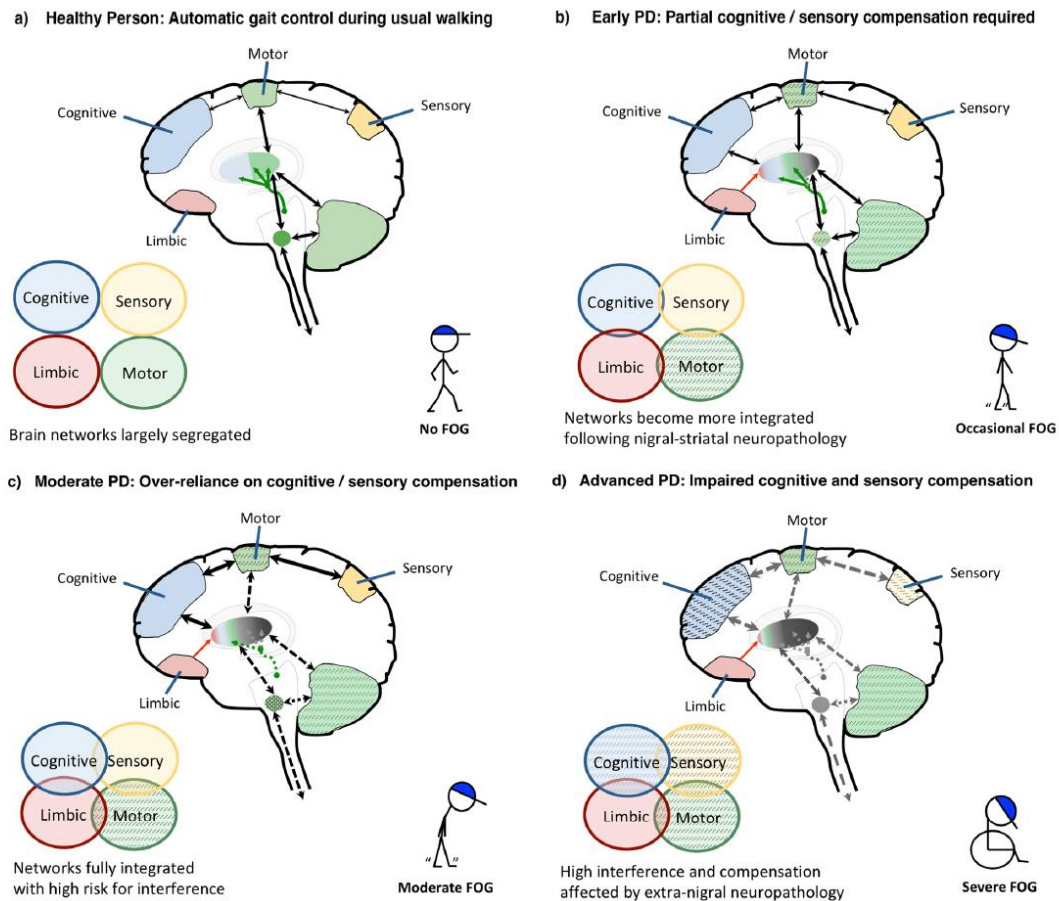


Figure 28 *Modèle théorique du contrôle locomoteur chez les sujets sains et chez les sujets avec MP avec FOG*

Tirée de (Gilat et al., 2021)

Les chutes

Les chutes sont considérées comme un problème de santé majeur provoquant des blessures, une peur de tomber, une détérioration de la capacité physique, de l'indépendance, une institutionnalisation et une augmentation de la mortalité chez les sujets avec MP. Elles sont présentes chez 40 à 70% des sujets avec MP (Bloem et al., 2001; Gray & Hildebrand, 2000; Pickering et al., 2007; Wood, 2002) des sujets avec MP, engendrant ainsi une détérioration de leur qualité de vie. Les chutes sont positivement corrélées à la durée et sévérité de la maladie. Plusieurs facteurs de risque de chutes ont été démontrés, notamment le FoG, les troubles cognitifs (Schrag et al., 2015), les troubles de l'équilibre, les chutes antérieures, une faiblesse musculaire des membres inférieurs, une vitesse de marche réduite (Duncan et al., 2015). Elles surviennent aussi lors de l'absence de FoG en relation avec l'instabilité posturale dont souffrent les sujets avec MP. Il a été aussi démontré une augmentation des chutes en

association à la présence de dyskinésies (Paul et al., 2014; Schrag et al., 2015). La présence de chute antérieure chez les sujets avec MP prédit la survenue de chutes futures (Ashburn et al., 2001). Les chutes surviennent le plus souvent au cours des tâches motrices complexes, des demi-tours et au cours d'une double tâche (Woods & Tröster, 2003; Yarnall et al., 2011). L'altération des fonctions exécutives est également corrélée au risque de chutes (Allcock et al., 2009).

Les sujets avec MP chutent souvent à domicile, contrairement aux sujets âgés sains, causés probablement par les troubles moteurs de la MP (Bloem et al., 2001). D'autre part, une augmentation des chutes chez les sujets avec phénotype PIGD en comparaison aux sujets tremor-dominant a été démontrée (Jankovic et al., 1990).

Chapitre 6 Physiopathologie du freezing de la marche

6.1. Modifications structurelles

Grâce à l'IRM structurelle, il a été observé des anomalies de la substance grise et de la substance blanche au niveau cortical et sous-cortical chez les sujets souffrant de FOG en comparaison aux sujets MP sans FOG. Grâce à ces constats, il a été tenté d'expliquer cette possible apparition du freezing chez les sujets parkinsoniens ainsi que cette hétérogénéité entre les sujets avec ou sans FOG. En effet, chez les sujets MP+FOG, les études rapportent des anomalies plus importantes et plus diffuses touchant plusieurs structures cérébrales avec une corrélation entre la sévérité du FOG et la présence de ces anomalies (Bharti, Suppa, Tommasin, et al., 2019). Ces changements structurels de la substance grise (SG) ont été observés principalement au niveau du tronc cérébral (RLM), des noyaux cérébelleux et des GGB (Bharti, Suppa, Tommasin, et al., 2019) associés à des anomalies au niveau de la substance blanche (SB), des faisceaux associatifs et plus précisément au niveau du fascicule longitudinal supérieur et des régions cérébrales sous-corticales impliquées dans la locomotion.

Au niveau cortical, les études en imagerie structurelle ont mis en évidence des dégradations de plusieurs régions du cortex impliquées dans la locomotion, se manifestant par une atrophie corticale des régions frontopariétale chez les sujets MP+FOG en comparaison aux sujets sans FOG (Kostic et al., 2012) avec une atteinte du cortex pariéto-occipital (Bharti et al., 2019; Brugger et al., 2015; Herman et al., 2014; Jha et al., 2015; Rubino et al., 2014; Tessitore et al., 2012). Une altération du volume de la SG du cortex cingulaire postérieur et du précuneus a également été rapportée (Tessitore et al., 2012). Les anomalies de la SB sont aussi observées au niveau des faisceaux associatifs, et les connexions entre les cortex fronto-pariétal et temporo-occipital, régions impliquées dans les capacités visuo-spatiales (Canu et al., 2015). Des études en neuro imagerie révélant une détérioration structurelle de l'AMS, ce qui expliquerait ainsi l'altération de la production des APAs,

résultant en une perturbation du balancement du poids du corps au cours de l'exécution du pas (Delval et al., 2014; Hanakawa et al., 1999; Jacobs & Horak, 2007; Tard et al., 2014).

Au niveau sous-cortical, la diminution de la SG au niveau de la RLM est plus importante chez les sujets MP+FOG en comparaison aux sujets sans FOG et sujets sains (Snijders et al., 2011) avec une perte bilatérale de la SG au niveau du noyau caudé chez les sujets MP+FOG (Herman et al., 2014). Pareillement, une importante diminution du volume de la partie inférieure du thalamus a été observée chez les MP+FOG (Sunwoo et al., 2013). De façon similaire, des anomalies de la SG ont aussi été observées au niveau du cervelet (Jha et al., 2015), expliqueraient cette activation anormale fonctionnelle du cervelet rapportée chez les sujets MP+FOG, ainsi que la détérioration des mécanismes compensatoires qu'exerce le cervelet affectant ainsi l'exécution et la planification de la marche (Bharti, Suppa, Tommasin, et al., 2019). Cependant d'autres études n'ont pas observé de changement entre les sujets MP+FOG et les sujets MP sans FOG sur l'atteinte de la SG au niveau du cervelet (Bharti et al., 2019a; Myers et al., 2017). De plus, les sujets MP+FOG développent une atrophie plus importante des GGB induisant ce trouble d'automatisme de la marche et du contrôle moteur (Bharti et al., 2019; Herman et al., 2014; Lewis & Barker, 2009; Sarasso et al., 2022).

Les études en diffusion tensor imaging (DTI) estimant la diffusion des molécules d'eau au niveau des faisceaux de fibres ont rapporté une détérioration axonale et/ou une démyélinisation au niveau du PPN, des pédoncules cérébelleux moyen et supérieur chez les sujets MP+FOG en comparaison aux sujets sans FOG. Cela avec une corrélation entre les changements observés et la sévérité du freezing (Bharti, Suppa, Pietracupa, et al., 2019; Bharti, Suppa, Tommasin, et al., 2019; Canu et al., 2015; Fling et al., 2013; Schweder et al., 2010; Vercruyse et al., 2015; Youn et al., 2015), avec des anomalies structurelles et organisationnelles de la SB au niveau du thalamus, du noyau caudé droit et de l'hippocampe ont été observées chez les sujets MP+FOG (Hall et al., 2018), et une détérioration de la connectivité entre le PPN avec plusieurs régions corticales et sous-corticales comme le cervelet (Schweder et al., 2010) ou l'AMS (Fling et al., 2014).

En somme, il existe des anomalies diffuses de plusieurs structures corticales et sous corticales chez les sujets MP+FOG. Ces anomalies sont aussi retrouvées de façon précoce au sein du sillon temporal supérieur, de l'aire sensorimotrice gauche et l'aire supra marginale droite, du noyau caudé et du putamen gauche, chez les patients près de 2 ans avant l'apparition du FOG (Sarasso et al., 2022).

6.2. Les modifications fonctionnelles

Les études de la connectivité fonctionnelle réalisées au repos ou lors de tâches réelles ou imaginées ont aussi révélées des anomalies chez les patients avec FOG, en particulier au sein des réseaux frontaux, fronto-striataux et fronto-pariétaux (Shine et al., 2013; Tessitore et al., 2012), régions impliquées dans les fonctions cognitives et attentionnelles importantes au cours de la marche (Mirelman et al., 2018). Chez les sujets MP+FOG, il est également observé une altération de la connectivité des régions motrices, en particulier de l'AMS (Bötzel & Schulze, 1996; Fling et al., 2014; Snijders et al., 2011; Vastik et al., 2017; Vercruyse et al., 2015; M.-L. Welter et al., 2017) avec les structures sous-corticales impliquées dans le réseau locomoteur, i.e le cervelet, la RLM (i.e. PPN, (Mori et al., 2016) et les GGB (T. Wu & Hallett, 2013).

Une détérioration de la connectivité entre le NST et l'AMS a aussi été démontrée au cours d'une tâche de mouvement auto-initié avec une augmentation de la connectivité entre ces deux régions, associée à une augmentation de la connectivité entre le NST et le cortex moteur primaire, l'ensemble positivement corrélé à la sévérité de la bradykinésie (Baudrexel et al., 2011; Brunenberg et al., 2012; Fernández-Seara et al., 2015; Y. Gao et al., 2017; Jia et al., 2018), et avec le cortex cingulaire antérieur (CCA; Jia et al., 2018), impliqué dans l'aspect cognitif du contrôle moteur (Jia et al., 2018). Ces hyper connectivités pourraient refléter les mécanismes compensatoires pour le contrôle du mouvement chez ces sujets parkinsoniens.

6.3. Neurophysiologie

Quelques études se sont intéressées à la mesure de l'activité cérébrale corticale (EEG) ou sous-corticale à l'aide des électrodes de stimulation cérébrale profonde, études en champs de potentiels locaux ou *local-field potentials* (LFP).

Au niveau cortical, lors d'un mouvement volontaire auto-rythmé du membre supérieur, il est décrit un potentiel électrique négatif débutant 1-2 sec avant le mouvement, appelé potentiel de préparation motrice (readiness potential : RP) et associé à une activation de l'AMS, la pré-AMS et le cortex prémoteur (Georgiev et al., 2016), puis un potentiel de préparation motrice plus tardif 400-500 ms avant le mouvement par activation du cortex

moteur primaire (Cornelis H. M. Brunia et al., 2012 dans Luck & Kappenman, 2012). Chez les sujets avec MP, une diminution de l'amplitude du RP précoce et une augmentation du RP tardif a été rapportée, supposée refléter des mécanismes de compensation du contrôle du mouvement en l'absence de transmission des informations des GGB vers l'AMS. Chez les patients avec FOG, le RP latéralisé est significativement plus précoce avec une amplitude plus large indiquant un recrutement latéral plus important du cortex prémoteur, par perte du contrôle moteur automatique (Butler et al., 2017; Gilat et al., 2018; Nutt et al., 2011). Chez ces patients, une réduction du RP précoce est associée à une réduction de la longueur de foulée lors de la marche (Roeder et al., 2019). Lors d'une tâche de pédalage, une atténuation de puissance au niveau frontal dans les bandes de fréquence thêta (4-8Hz) avec une augmentation dans les bandes bêta (13-30Hz) est retrouvée, traduisant une augmentation du couplage entre les régions frontales et les GGB chez les sujets avec FoG. D'autres études ont aussi montré une augmentation dans les bandes bêta et thêta chez les sujets MP+FOG au cours des épisodes de FOG, au niveau des aires centrales et frontales (Shine et al., 2014; Toledo et al., 2014).

Au niveau sous-cortical, l'enregistrement par LFP chez les patients avec MP a permis de démontrer l'existence d'une augmentation excessive de l'activité oscillatoire dans les bandes de fréquence alpha et bêta du NST au repos, corrélée à la sévérité des signes moteurs et à leur amélioration par le traitement dopaminergique ou la stimulation cérébrale profonde (Accolla et al., 2014; H. Akram, Wu, et al., 2017; Aravamuthan et al., 2007; Avecillas-Chasin et al., 2016; Brunenberg et al., 2012; Eusebio & Brown, 2009; Fasano et al., 2015; Lambert et al., 2012; Lozano et al., 2019; Wichmann et al., 1994; Hammond et al., 2007). Chez les patients avec FoG, il existe des troubles dans le traitement intégratif avec des activités oscillatoires pathologiques au niveau du haut bêta du NST en corrélation avec les épisodes de freezing suggérant une dysfonction entre les régions frontales et les GGB via les boucles motrice (AMS, cortex sensorimoteur primaire médial) et associatives (cortex cingulaire) du NST (Toledo et al., 2014).

Au cours de la marche, les études ont montré que la durée du pic bêta était significativement plus longue chez les sujets MP+FoG en comparaison au sujets MP sans FoG pendant la marche sur place ou la marche lancée (Anidi et al., 2018), avec une augmentation de cette durée au cours des épisodes de FoG lors de la marche (Thenaisie et al., 2021). Une augmentation plus grande de la puissance des bandes de fréquences bêta-bas (15-21 Hz) et

thêta (5-8Hz) au cours de la marche en simple et double tâche ou lorsque la marche était susceptible d'avoir un FoG a aussi été retrouvée (Chen et al., 2019), soutenant ainsi l'hypothèse d'interférence du FoG (Lewis & Barker, 2009). Enfin, lors du pédalage, l'activité

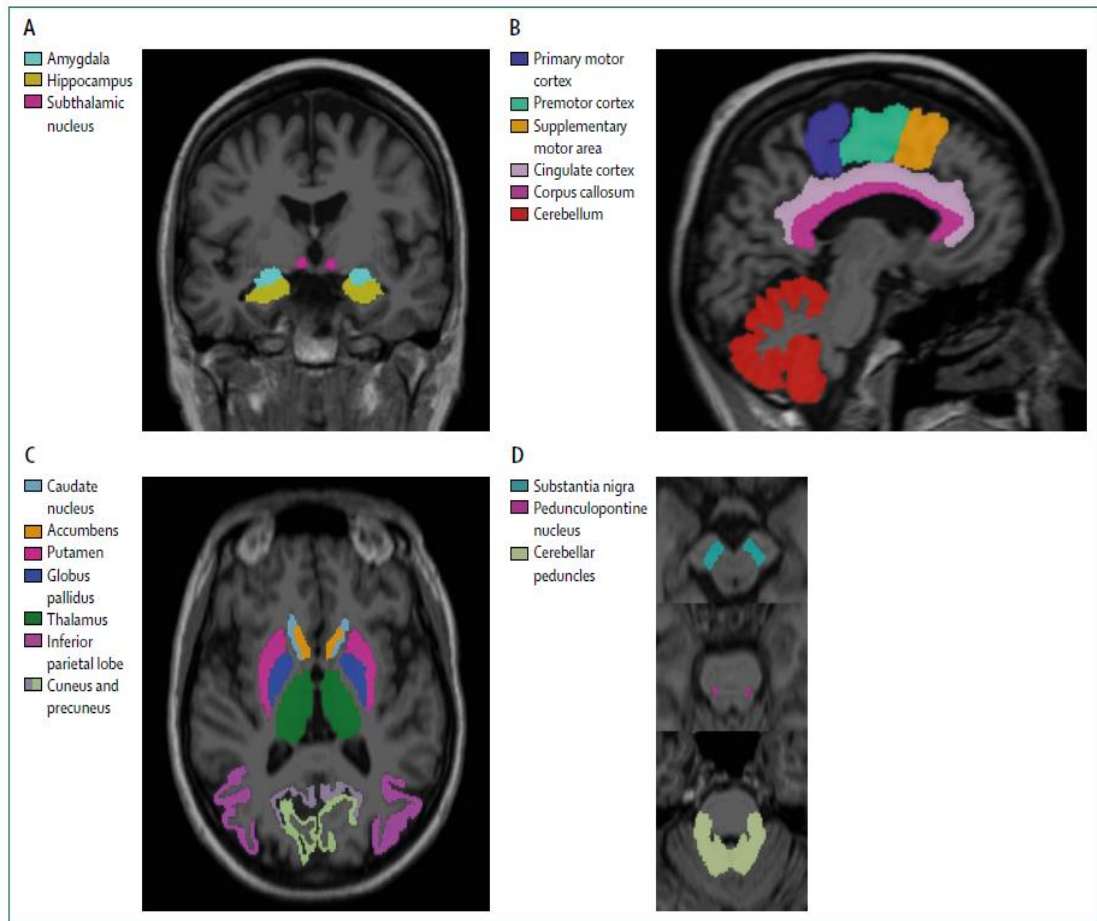


Figure 29 Les régions cérébrales responsables des troubles de la marche chez les sujets avec MP.

(A) Vue coronale, (B) sagittale et (C) transversale du cerveau. (D) Trois coupes transversales du tronc cérébral de régions liées à la marche. Les régions colorées indiquent des changements sur les régions cérébrales où des altérations volumétriques ou des changements dans l'intégrité de la substance blanche ont été associés à des troubles de la marche chez les patients avec MP. Ces zones incluent celles montrant des différences significatives entre les patients avec FoG ou sans FoG ou des sous-types moteurs (PIGD et à prédominance de tremblements) liés à la marche, ou corrélées de manière significative avec des mesures cliniques de la marche. Une atrophie a été rapportée dans des structures sous-corticales telles que l'amygdale, l'hippocampe et le noyau sous-thalamique ; des zones corticales motrices, y compris les aires motrices primaire, prémotrice et supplémentaire, ainsi que le gyrus cingulaire ; des zones corticales non motrices, y compris le lobule pariétal inférieur, le cunéus et le précunéus ; et le cervelet. Des changements dans la substance blanche en diffusion ont été rapportés dans le corps calleux. Des modifications structurales dans le tronc cérébral (PPN et SNr), les ganglions de la base (caudé et putamen) et le thalamus sont également illustrées. Tirée de (Mirelman et al., 2019)

bêta diminue, à la différence de ce qui se produit lors de la marche, suggérant une modulation différente du NST entre les deux tâches (Storzer et al., 2017), avec de plus une synchronisation exagérée en bande de fréquence bêta bas (~18 Hz) chez les sujets susceptibles d'avoir un FoG lors du pédalage. Ces données sont en accord avec les modèles d'interférence et de découplage du FoG (voir partie modèle du Freezing).

En dehors des boucles cortico-sous-corticales, l'altération d'autres régions cérébrales est aussi responsable de la détérioration de la marche chez le sujet avec MP (Figure 29). Leur pathogénèse est associée à la dysfonction des boucles des GGB responsable de la régulation du mouvement, ainsi qu'au dysfonctionnement des voies de sortie des GGB vers les neurones cholinergiques du PPN (Takakusaki et al., 2004) ou d'une moindre activité de l'AMS (Jacobs, Lou, et al., 2009). La détérioration des APAs serait en partie due à une altération des circuits neuronaux incluant l'AMS, le cortex moteur primaire et les circuits des GGB (Jacobs, Lou, et al., 2009), avec une atrophie corticale et une connectivité fonctionnelle altérée. La réduction du volume de la matière grise de l'aire motrice primaire et pré-AMS avec la présence de changements sévères des microstructures comme le GP ont été associées à la perte d'automatisme de la marche chez les sujets MP+PIGD (Rosenberg-Katz et al., 2013).

Chapitre 7 Prise en charge des troubles de la marche et de l'équilibre au cours de la maladie de Parkinson

7.1. Les traitements pharmacologiques

La découverte de la déplétion dopaminergique striatale chez les sujets souffrant de la MP par Hornykiewicz dans les années 1960 a conduit à la découverte du traitement par la L-dopa un an plus tard (Fahn, 2008; Tolosa et al., 1998). C'est grâce à George Cotzias, que les sujets parkinsoniens en bénéficient jusqu'à ce jour (Tolosa et al., 1998), bien que la découverte de la dopamine fût précédemment décrite dans les travaux de George Barger et de James Ewens en 1910. Depuis lors, d'autres traitements dopaminergiques, tels que l'apomorphine, la rotigotine ou le pramipexole, ont été proposés, agissant sur les différents récepteurs dopaminergiques. Ces traitements permettent une amélioration significative des symptômes moteurs, dont les troubles de la marche et l'instabilité posturale, mais aussi certains troubles non-moteurs (Bloem et al., 2021). D'autres traitements pharmacologiques ciblant d'autres systèmes neuronaux sont aussi disponibles visant à traiter les signes liés à une atteinte des autres systèmes : sérotoninergiques, cholinergiques... Ici, nous présenterons les données concernant les effets de ces différents traitements sur les troubles de la marche et de l'équilibre, en distinguant là encore les phénomènes continus vs épisodiques.

7.1.1. Troubles continus

Le traitement de la MP vise à soulager et atténuer les symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie par l'utilisation de traitements de substitution à la dopamine (Armstrong & Okun, 2020; Bloem et al., 2021; Defebvre & Moreau, 2017; Mirelman et al., 2019). Les troubles de la marche et de l'équilibre diffèrent quant à leur sensibilité aux traitements médicamenteux (Figure 30) allant d'une amélioration à une détérioration de la mobilité du sujet MP (Curtze et al., 2015). Au début de la MP, les troubles moteurs sont bien améliorés par ces traitements dopaminergiques avec une bonne tolérance (Bloem et al., 2021), et un

bénéfice supplémentaire de la levodopa en comparaison des autres stratégies thérapeutiques, comme les soins multidisciplinaires ou les thérapies assistées, telles que l'apomorphine en pompe continue (Bloem et al., 2021), et un bénéfice en terme de qualité de vie (Verschuur et al., 2019). La Lévodopa améliore la vitesse de marche et la longueur du pas, le balancement des bras (Curtze et al., 2015), et la vitesse du demi-tour, en particulier au début de la maladie (Mirelman et al., 2019). Le demi-tour effectué sur place est toutefois peu dopasensible (Smulders et al., 2016). Les composantes temporelles de la marche, tels que le temps de double appui et la cadence de marche, sont aussi peu améliorées par le traitement dopaminergique. Le traitement dopaminergique induit aussi des modifications du contrôle postural avec une augmentation du balancement postural relatif à une augmentation de la vitesse de déplacement médio-latérale et antéropostérieure du CoP, ainsi que de leur variabilité en position debout avec une augmentation du risque de chute (Curtze et al., 2015).

Le traitement par agonistes dopaminergiques, en agissant directement sur les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques striataux (Defebvre & Moreau, 2017), est réputé développer de moindres dyskinésies, et avoir des effets positifs sur l'initiation de la marche et les demi-tours. Inversement, ils sont responsables d'effets secondaires plus importants avec des nausées, une augmentation du risque de chutes, une sédation et peu d'effets sur le FoG (Bloem et al., 2021). Par ailleurs, ils sont impliqués dans la survenue de troubles du contrôle des impulsions (Armstrong & Okun, 2020).

L'utilisation des inhibiteurs enzymatiques avec une action inhibitrice de la mono-amino-oxydase B (IMAO-B) ou les inhibiteurs de la cathéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) ont pour but de réduire le temps des fluctuations motrices et les états OFF (Armstrong & Okun, 2020; Defebvre & Moreau, 2017). Les enzymes IMAO-B pourraient diminuer la probabilité de survenue de FOG (Mirelman et al., 2019).

Avec l'évolution de la maladie, les troubles de la marche et de l'équilibre deviennent résistants aux traitements dopaminergiques avec en plus l'apparition de fluctuation motrices et de dyskinésie induites (Bloem et al., 2021; Fasano et al., 2015). Certaines études ont suggéré qu'à ces stades avancés de la MP, l'utilisation de la Lévodopa à des doses ajustées en fonctions du besoin du sujet amélioreraient certains symptômes de la maladie tout en contrôlant ces effets secondaires (Bloem et al., 2021). Aussi, chez les sujets avec MP à un stade modéré, en comparaison à des patients à un stade plus sévère, il est noté une réduction du temps de demi-tour, une augmentation de la vitesse et de la longueur de la

foulée mais aussi une amélioration de l'amplitude de l'APA sur l'axe médio-latéral (Curtze et al., 2015; Figure 30).

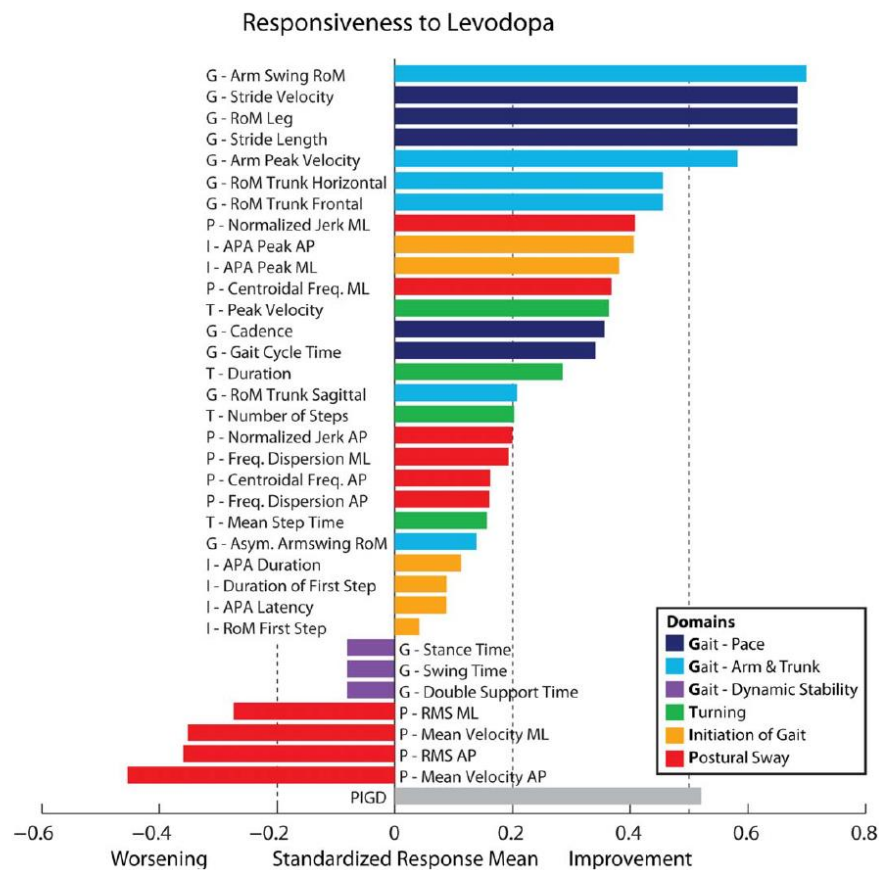


Figure 30 La dopa sensibilité des paramètres de la marche chez les patients atteints de la MP.

La dopa sensibilité des paramètres de la marche en fonction du domaine : rythme de la marche (bleu foncé), le tronc et les bras pendant la marche (bleu claire), la stabilité dynamique au cours de la marche (violet), le demi-tour (vert), l'initiation de la marche (jaune) et le balancement postural (rouge). Les mesures sont classées de la plus forte amélioration à la plus forte détérioration, le PIGD en gris est donné comme référence. Les valeurs en dessous de 0.2 représentent une faible dopa-sensibilité, les valeurs de 0.5 une sensibilité modérée, et les valeurs de 0.8 une bonne sensibilité au traitement dopaminergique. Tirée de (Curtze et al., 2015)

7.1.2. Troubles épisodiques

Les traitements dopaminergiques sont moins efficaces pour réduire les troubles épisodiques de la marche. Initialement, il a été suggéré que les traitements dopaminergiques pouvaient accroître la survenue de FoG en le considérant comme un effet secondaire du traitement, tout comme les fluctuations motrices. Toutefois, une diminution de la fréquence de FoG ON Dopa a été démontrée chez les sujets MP (Fahn, 2008). Avec la progression de la maladie à

des stades modérés à sévère, le FoG devient résistant aux traitements dopaminergiques et est peu ou pas atténué.

D'autres traitements médicamenteux, ciblant les systèmes extra dopaminergiques, ont récemment été tentés pour réduire le FoG. Le Méthylphénidate a montré un effet positif sur le FoG OFF dopa chez des patients précédemment opérés de stimulation cérébrale profonde (Moreau et al., 2012), mais sans bénéfice sur certains paramètres de la marche comme la durée de la foulée ou la longueur du pas. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer l'effet de ce traitement sur le FoG (Mirelman et al., 2019). Les antidépresseurs sérotoninergiques ont montré un effet positif sur le FoG chez les sujets souffrants de dépression sévère à modérée (Takahashi et al., 2019).

Concernant les chutes, les agonistes dopaminergiques n'ont pas ou peu d'effets sur les chutes avec à l'inverse une tendance à augmenter le risque de leur survenue. Quelques études ont testé les effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dont l'action est d'augmenter le tonus cholinergique, avec un faible effet sur le nombre de chutes (Chung et al., 2010), et de potentiels effets secondaires cardiaques. De plus, les traitements utilisés dans le but d'atténuer les troubles non moteurs, pourraient aussi augmenter le risque des chutes avec un effet délétère sur la marche.

En somme, la prise de traitement dopaminergique représente une épée à double tranchant. D'une part, on observe une amélioration des troubles de la marche et de l'équilibre avec une amélioration de la qualité de vie des sujets, en particulier lors des stades précoces de la maladie, et d'autre part, ces traitements n'agissent pas sur tous les symptômes avec une possible aggravation du contrôle postural et du risque de chutes. Ils induisent aussi d'autres symptômes moteurs, comme les dyskinésies et les fluctuations motrices, ainsi que des troubles non-moteurs. D'autres stratégies thérapeutiques sont aussi maintenant proposées pour tenter de réduire ces troubles, telles que la stimulation cérébrale profonde ou les traitements basés sur l'activité physique dont le but premier est l'atténuation des troubles moteurs et l'amélioration de la qualité de vie en retardant le plus possible la dépendance du sujet.

Dans la suite de ce manuscrit, nous détaillerons ce qui est connu des effets de la SCP (en particulier du NST) sur les troubles de la marche et de l'équilibre et des différentes méthodes de rééducations disponibles.

Chapitre 8 La Stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est un traitement de référence de la maladie de Parkinson ayant démontré son efficacité pour traiter les signes moteurs et non moteurs de la MP (Benabid et al., 2009; Lozano et al., 2019). La SCP consiste en l'implantation d'électrodes au sein de structures des GGB, en particulier le NST et le GPi pour traiter les symptômes de la MP (Benabid et al., 2009). Elle se caractérise par la délivrance d'un courant continu ou intermittent à l'aide d'un neurostimulateur placé en sous-cutané. De par son effet réversible, elle permet également un réglage et une adaptation des paramètres de stimulation en fonction de l'état clinique du patient, avec une réduction du risque d'effets indésirables, en comparaison de la chirurgie lésionnelle (Vitek & Johnson, 2019), en particulier pour les procédures bilatérales (Hartmann et al., 2019).

Les mécanismes sous-tendant l'effet de la SCP sont imparfaitement connus (Ashkan et al., 2015, 2017; Lozano et al., 2019). Toutefois, plusieurs hypothèses ont été proposées expliquant le mécanisme d'action de cette approche et ses effets par lesquelles elle agirait afin de restaurer une activité " normale " du fonctionnement des GGB. Les études menées chez les animaux et chez des patients atteints de la MP suggèrent que la SCP agit comme un frein sur l'activité anormale des circuits des GGB (Ashkan et al., 2015). Grâce à des procédures de cartographie par microélectrodes rapprochées à la localisation de la stimulation, il a été observé une suppression de l'activité neuronale (Vitek, 2002; Vitek & Johnson, 2019; M. L. Welter et al., 2002). D'autres hypothèses ont également émergé et par lesquelles la SCP opèrerait, notamment en perturbant l'activité des circuits cérébraux pathologiques, avec une action inhibitrice lors d'une stimulation à haute fréquence (>100 Hz) et une action excitatrice des réseaux neuronaux lors de stimulations à basses fréquences (Vitek, 2002). Les études sur des primates ont aussi suggéré que la SCP pourrait intervenir comme un filtre au passage de l'information et permettre une certaine modulation sensorimotrice de la zone stimulée avec un blocage des oscillations pathologiques à moyenne (bêta) et à basses fréquences (alpha) (Lozano et al., 2019).

Lors des dernières décennies, la SCP du NST est devenue la cible de choix permettant d'atténuer les signes moteurs de la MP mais aussi les troubles de la marche continus et épisodiques des patients MP (Faggiani & Benazzouz, 2017), contrairement aux cibles avoisinantes (Welter et al., 2014). Les patients avec une MP avancée, dopa sensible, et dont le traitement médicamenteux n'est plus optimal avec des fluctuations motrices et des dyskinésies peuvent prétendre à une SCP (Hartmann et al., 2019; Munhoz et al., 2016; M. L. Welter et al., 2002). L'absence de démence et toute autre type de comorbidité sévère (comme les maladies psychiatriques, dépression grave), et de toute contre-indication à la chirurgie avec un âge n'excédant pas les 70-75 ans sont requis pour une SCP (Welter et al., 2002). A un stade moins évolué, La SCP-NST est efficace avec une amélioration de la qualité de vie, toutefois la balance bénéfice/risque de cette chirurgie n'est pas clairement démontrée aux stades précoces (Schuepbach et al., 2013). La SCP du GPi est également réalisée, selon le profil du patient. Cependant, les dernières études portant sur l'effet de la SCP du NST ont montré davantage d'amélioration sur les symptômes moteurs et sur la diminution des traitements dopaminergiques de la SCP du NST en comparaison de la SCP du GPi (Lozano et al., 2019a). Enfin, la SCP du PPN a aussi été tentée pour réduire l'instabilité posturale et le FoG mais sans effet significatif à moyen ou long terme (Bourilhon, Mullie, et al., 2022). Ainsi, à ce jour, la SCP du NST reste la méthode la plus utilisée pour traiter les symptômes moteurs et non-moteurs de la MP, avec des bénéfices à court, moyen et long terme (Hitti et al., 2020; Limousin & Foltynie, 2019), ainsi qu'un probable allongement de la durée de vie des patients opérés (Lau et al., 2019).

8.1. Effets de la SCP-NST sur les troubles de la marche, le FOG et les chutes

Depuis le début de sa pratique, la SCP a démontré son efficacité sur l'atténuation des troubles moteurs de la maladie avec un large avantage, une réduction de 60% environ de la sévérité des signes moteurs, du traitement dopaminergique, des fluctuations motrices et des dyskinésies levodopa-induites et une amélioration de la qualité de vie. La SCP bilatérale du NST améliore aussi sur chacun des sous-groupes du score de qualité de vie (Schuepbach et al., 2019) : la fonction physique, la santé mentale, la fonction sociale, la vitalité et enfin le rôle

physique de la santé mentale chez 50% des patients, devenu comparable avec la population générale (Kähkölä et al., 2023). La SCP peut cependant entraîner des effets indésirables, avec en particulier des troubles cognitifs dyséxécutifs rapportés chez près de 15-20% des patients, des troubles de la parole ou encore psychocomportementaux telles qu'une hypomanie (Kurtis et al., 2017).

8.1.1. Effets de la SCP sur les troubles continus de la marche

L'efficacité de la SCP sur les symptômes moteurs de la MP a largement été démontrée (Benabid et al., 2009; Benazzouz et al., 1993; Fasano, Aquino, et al., 2015; Lozano et al., 2019). Elle pourrait agir indirectement sur les signes axiaux par l'amélioration d'autres symptômes comme la bradykinésie des membres (Fasano, Aquino, et al., 2015). D'une part, elle agit positivement sur les paramètres de la stabilité posturale en contrôlant les mécanismes régulant la position debout avec une réduction de l'amplitude et de vitesse de déplacement du CoP chez les sujets avec MP traduisant ainsi une meilleure stabilité posturale induite par la SCP-NST. Une réduction du décalage vers l'arrière du CoP au cours de la position debout des sujets avec MP a aussi été observée. Sur l'axe médio latéral, l'amplitude du déplacement du CoP ne se modifie pas, avec à l'inverse des amplitudes plus réduites lors d'une SCP unilatérale (Collomb-Clerc & Welter, 2015). D'autre part, au cours de la phase de préparation et d'exécution de la marche, la SCP-NST permet une augmentation de l'amplitude du déplacement des APAs (Varriale et al., 2018), une diminution du temps des APAs et une amélioration de l'exécution du premier pas (Crenna et al., 2006), avec une vitesse et une longueur du premier pas augmentées (Collomb-Clerc & Welter, 2015). L'indice de freinage, une composante importante du contrôle de l'équilibre au cours de l'exécution du pas permettant d'éviter au corps de chuter vers l'avant, est améliorée par la SCP-NST, avec une augmentation de l'activité musculaire du soleus au cours de la phase oscillatoire de la marche (Chastan et al., 2009). Ces observations restent cependant controversées selon certains auteurs, qui rapportent ou bien une détérioration de ces paramètres de l'initiation de la marche avec de plus une augmentation des oscillations posturales, ou bien une absence d'effet (Rocchi et al., 2012).

En ce qui concerne la marche, plusieurs études soutiennent l'idée de l'apport bénéfique de la SCP-NST sur les paramètres spatiotemporels avec une amélioration observée au cours

d'une double tâche ou d'une marche vers l'arrière (Fasano, Aquino, et al., 2015). La vitesse (Roper et al., 2016), la longueur des pas, le temps de double appui sont améliorés avec une normalisation des patterns musculaires des membres inférieurs (Collomb-Clerc & Welter, 2015). Dans une étude récente, il a été montré un effet positif de la SCP-NST sur la variabilité des paramètres de la marche en comparaison à un traitement par la L-dopa (Su et al., 2023), comme la variabilité de la foulée ou le rythme de marche ainsi que la coordination inter et intra membres. Est également observée une réduction du score du handicap moteur évalué par l'UPDRSIII (Hausdorff et al., 2009) reflétant l'amélioration des symptômes moteurs des sujets MP dont la marche. Enfin, sur le demi-tour, la SCP-NST exerce un effet positif. Elle agirait en diminuant la latence inter-segment (Lohnes & Earhart, 2012).

8.1.2. Effets de la SCP sur les troubles épisodiques de la marche

Au début de la maladie la SCP-NST diminue significativement la survenue du FoG et/ou les chutes chez les sujets avec MP. Nous retrouvons une amélioration de 35% du FoG chez les patients avec SCP-NST dont l'effet est majoritairement observé en période OFF-traitement, avec un faible effet en ON traitement (Barbe et al., 2020). Ainsi, en moyenne, le FoG OFF-traitement est amélioré par la SCP-NST (Vandenbossche et al., 2013). Toutefois, à l'échelle individuelle, l'amélioration est présente chez environ 1/3 des patients, avec une absence d'amélioration chez 1/3 et une possible aggravation chez le dernier 1/3 (Karachi et al., 2019). Cette variabilité des effets de la SCP sur le FoG illustre la complexité du contrôle neural de la marche et des effets de la SCP du NST. Chez les sujets MP+PIGD traités par SCP-NST, on retrouve ainsi une détérioration de l'instabilité posturale 2 ans après (St. George et al., 2010), avec une perte d'automatisme de la marche (Rosenberg-Katz et al., 2013).

En comparaison à une SCP-GPi, il a été montré qu'au cours d'une SCP-NST, le NST dans ses régions postérieure et centrale, a une plus forte connectivité avec la SMA, le cervelet et le thalamus moteur en comparaison au GPi expliquant la différence d'effet observé entre ces deux types de stimulations sur les symptômes moteurs (DiRisio et al., 2023). Une connectivité partagée entre ces deux structures pouvant contribuer à l'effet observé a récemment été démontrée (Sobesky et al., 2022).

Vu l'hétérogénéité de l'amélioration entre les sujets avec freezing à la suite d'une SCP-NST, les études de connectivité post SCP-NST ont dévoilé des régions clés au niveau de ce noyau pouvant expliquer cette variabilité d'effet (Fasano et al., 2015; Ferraye et al., 2008; Vercruyse et al., 2014 ; Sobesky et al., 2022; Strelow et al., 2022). L'augmentation de la connectivité entre le NST et les régions préfrontales corticales est positivement corrélée avec la sévérité du freezing post-opératoire. De la même façon, une augmentation de la connectivité des régions sensorimotrices avec le NST est positivement corrélée à une baisse des scores relatifs au freezing post SCP-NST (Temiz, MDN Santin, et al., 2022; Figure 31). Cette étude rapporte

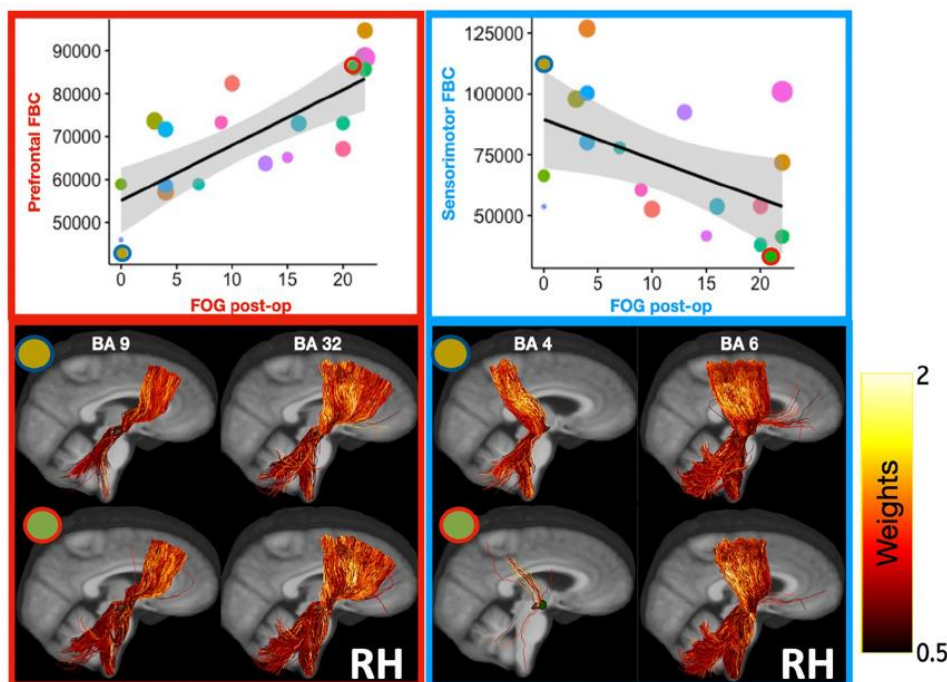


Figure 31 Corrélations entre la connectivité corticale des VATs et la sévérité du score FoG-Q post-SCP-NST.

En haut sont schématisées les corrélations entre le score FOG-Q et la connectivité corticale avec le cluster préfrontal (encadré en rouge) et le cluster sensorimoteur (encadré en bleu) de l'hémisphère droit. Les points sur le graphique représentent le VTA d'un patient avec une taille proportionnelle à son volume. En bas, la connectivité des VTA avec les aires corticales incluses dans le cluster préfrontal (BA 9,32) et dans le cluster sensorimoteur (BA 4,6) chez un patient amélioré (point vert entouré en bleu) et un patient aggravé (point vert entouré en rouge) après une SCP-NST. Tirée de Temiz et al., 2022

également de meilleurs effets sur les fonctions exécutives corrélés à une augmentation de la connectivité entre les régions sensorimotrices et le NST. Ces résultats soutiennent le rôle de ces régions et leur implication au cours des phases de préparation et d'exécution des mouvements et la marche. Donc,

la SCP-NST pourrait moduler des régions au niveau du NST ce qui explique les différents effets obtenus selon la partie stimulée du noyau en accord avec la subdivision anatomofonctionnelle tripartite : 1) une partie sensorimotrice localisée à la partie postero-latérale du NST et qui encode l'information motrice et sensitive, 2) un territoire associatif localisé au

centre du NST et qui encode l'information cognitive et 3) le territoire limbique localisé à la partie antéro-médiale du NST qui encode les informations émotionnelles et motivationnelles (Francois et al., 2004 ; Haber, 2003; Karachi et al., 2005; Shink et al., 1996; Temiz et al., 2019). Ainsi, la stimulation de la partie centrale du NST pourrait induire des effets meilleurs sur les troubles de la marche et de l'équilibre, via la modulation de la voie cortico-subthalamique et en particulier les fibres ayant une forte connectivité avec les régions sensorimotrices corticales en relation avec la sévérité du freezing post-opératoire (Karachi et al., 2019; Temiz, MDN Santin, et al., 2022).

Quelques données suggèrent aussi que la SCP-NST aurait un effet négatif sur la réponse posturale automatique à la suite de perturbations externes, qui ne sont pas améliorées d'avantage par les traitements dopaminergiques (Rocchi et al., 2012), avec une augmentation du risque des chutes (Follett et al., 2010). Concernant les chutes, une étude rétrospective a montré une amélioration de la peur de chuter et les presque chutes des sujets MP opérés par une SCP-NST, sans avoir d'effet sur le nombre de chutes 1 an après la chirurgie (Nilsson et al., 2011). Dans d'autres études, il a même été noté une aggravation de ce symptôme dans le groupe de sujets ayant bénéficié d'une SCP-NST en comparaison aux sujets avec un traitement médical (St George et al., 2012; Weaver et al., 2009). Ceci reste donc variable d'une étude à l'autre, avec un risque de chute qui augmente en fonction de l'état cognitif du patient et de l'existence de facteurs associés (âge, traitements psychotropes) ou de lésions associées (Karachi et al., 2019).

8.2. Effets de la SCP-NST à long terme sur les troubles de la marche et de l'équilibre

A long terme, et selon certaines études portant sur l'effet de la SCP-NST allant de 4 à 5 ans, un effet positif est encore observé sur le score du handicap moteur mesuré par l'UPRS III, avec une amélioration moyenne de 55% environ 5 ans après la chirurgie (Krack et al., 2003; Schupbach et al., 2005). A plus long terme (Figure 32), une détérioration de la marche et des troubles posturaux des sujets avec MP est notée avec une réduction des effets positifs sur le handicap moteur près de 11 ans après une SCP-NST (Brozova et al., 2021), avec une perte des effets positifs sur la marche et équilibre postural, et une aggravation des troubles de la parole, cognitifs et dysautonomiques (Brozova et al., 2021; Fasano et al., 2015; B. Lau et al., 2019). Enfin, une étude s'intéressant à l'effet modulateur de la SCP-NST à long terme sur l'équilibre

statistique et dynamique (i.e stabilité posturale) en comparaison à un groupe traité pharmacologiquement a montré un effet présent seulement jusqu'à 9 mois après la chirurgie, avec une détérioration par la suite (Pozzi et al., 2022). De plus, la petite taille du NST et de ses sous-régions fonctionnelles, et l'existence de nombreuses structures avoisinantes, peuvent aussi participer à la survenue d'effets indésirables tels que des contractions musculaires

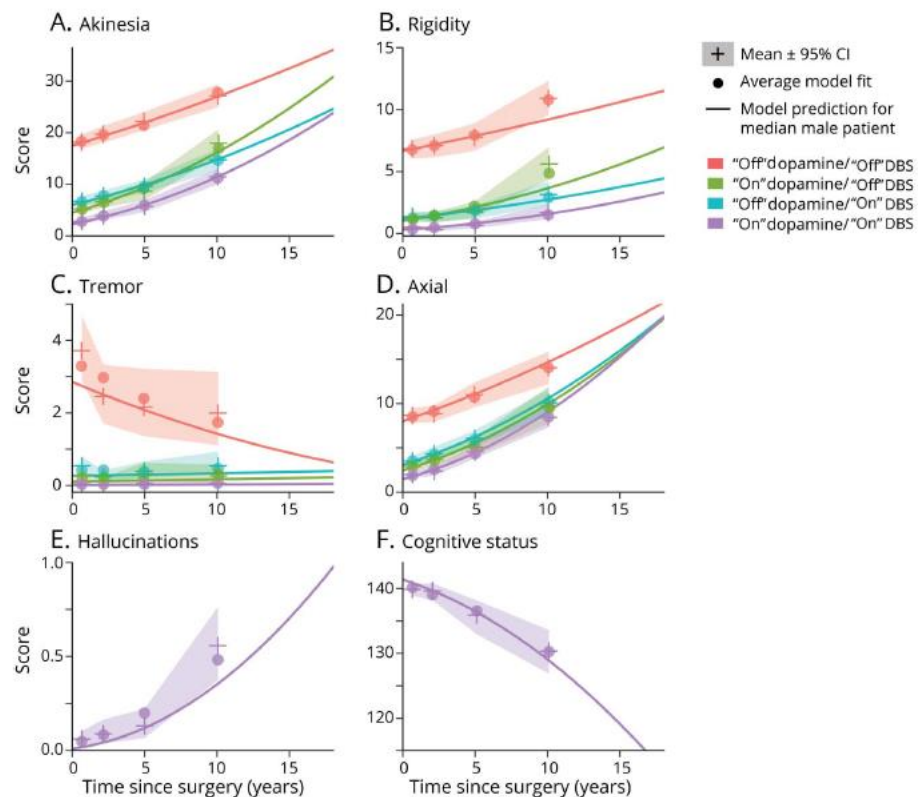


Figure 32 Progression des symptômes de la MP au cours du temps avec le modèle prédictif d'évolution sur le temps.

A) score de l'akinésie, B) score de la rigidité, C) le tremblement, D) score axial, E) les hallucinations (item de l'UPDRSII, une augmentation du score traduit une détérioration), et F) le statut cognitif (échelle de Mattis, la diminution du score traduit un déclin de la fonction cognitive). Le résultat affiche la moyenne accompagnée d'intervalles de confiance. Chaque couleur correspond à une condition de traitement (voir légende à droite). Les carrés symbolisent l'ajustement du modèle linéaire mixte, tandis que les lignes représentent les prédictions du modèle pour un patient dont les caractéristiques préopératoires correspondent à la médiane de la cohorte de patients. Tirée de (Lau et al., 2019)

toniques par diffusion au faisceau pyramidal, ou une instabilité posturale par diffusion vers le noyau rouge. Ceci peut aussi représenter une limitation à l'application de la SCP afin de garantir un effet sur ces troubles moteurs de la MP (Beric et al., 2001; Hariz, 2002; Krack et al., 2002; Tripoliti et al., 2008). De plus, la difficulté d'avoir une localisation précise au niveau

du NST rend plus difficile l'obtention d'un effet optimal sur les troubles de la marche et de l'équilibre résistant d'une part au traitement dopaminergique et d'autre part à la SCP du NST.

8.3. Effets de la SCP-PPN sur les troubles de la marche et de l'équilibre

La stimulation du noyau pédonculopontin (SCP-PPN) a été proposée dans le traitement des troubles de la marche et de l'équilibre dopa-résistants chez les sujets souffrant d'une MP à des stades avancés et en particulier dans le but de réduire le *freezing* de la marche et les signes axiaux (Ferraye et al., 2010; Moro, Hamani, et al., 2010; Thevathasan et al., 2012; M.-L. Welter et al., 2015). En effet, en lien avec l'identification du rôle d'un dysfonctionnement de la RLM chez les patients parkinsoniens avec FOG ou chutes et du rôle de cette région dans le contrôle postural et la locomotion, quelques équipes ont proposé de moduler son activité par une SCP. Une stimulation à basse fréquence entre 10 et 25 Hz serait donc adaptée afin de diminuer les troubles de la marche contrairement à une stimulation de 60-80 Hz (Nosko et al., 2015). Cette stimulation basse fréquence a pour but d'augmenter l'activité des neurones encore épargnés dans cette région. Certaines études ont ainsi suggéré une SCP-PPN chez des sujets précédemment opérés pas une SCP-NST ont rapporté un impact positif sur la marche et l'équilibre (Ferraye et al., 2010; Stefani et al., 2007). Cependant, ces effets n'ont pas été confirmés lors des études en double aveugle (Ferraye et al., 2010). Plusieurs études ont aussi été menées chez des sujets sans SCP-NST avec là encore un bénéfice subjectif sur la sévérité du *freezing* et les chutes ON-dopa (Ferraye et al., 2010; Moro, Hamani, et al., 2010 ; M.-L. Welter et al., 2015). Toutefois, les études randomisées contrôlées n'ont pas permis de démontrer clairement, le bénéfice de la SCP-PPN pour réduire le FOG chez ces patients, avec une aggravation progressive au cours du temps (Bourilhon, Mullie, et al., 2022; Mestre et al., 2016). En ce qui concerne le contrôle postural, les effets restent variables selon les études, probablement dû à une difficulté de détecter les changements posturaux jusque-là mesurés par l'item 30 de l'UPDRSIII peu sensible dans l'évaluation des troubles posturaux (Ferraye et al., 2010; Moro, Hamani, et al., 2010). Cette absence d'amélioration à moyen terme sur les troubles posturaux et le FOG rapportée par plusieurs équipes, avec de plus une absence d'amélioration des autres signes parkinsoniens (l'akinésie, la rigidité) ou de réduction de la dose journalière de prise de la lévodopa (Bourilhon, Olivier, et al., 2022), a conduit à l'abandon progressif de ce traitement. Toutefois, de façon individuelle, il apparaît que quelques patients

pourraient peut-être en tirer bénéfice (Goetz et al., 2019), avec une amélioration du demi-tour et de la cadence retrouvée dans une étude contrôlée (Thevathasan et al., 2012). Par ailleurs, la difficulté de déterminer avec précision la meilleure cible thérapeutique au sein de la RLM reste un enjeu, celle-ci ne possédant pas de limites anatomiques définies, avec probablement un meilleur effet lorsque celle-ci est appliquée au niveau de la jonction ponto-mésencéphalique (Goetz et al., 2019; Thevathasan et al., 2012). Les données récentes obtenues chez l'animal suggèrent aussi le rôle préférentiel du noyau cunéiforme dans le déclenchement et l'adaptation locomotrice de la stimulation (Leiras et al., 2022). Toutefois, là encore la SCP appliquée dans cette région n'a pas démontré de bénéfice (Bourilhon, Mullie, et al., 2022; Bourilhon, Olivier, et al., 2022).

8.4. La stimulation de la moelle épinière : SME

Grâce à des modèles animaux rendus parkinsoniens, une nouvelle approche basée sur la stimulation de la moelle épinière (SME) a été proposée pour le traitement des douleurs chroniques (Furusawa et al., 2020; Nishioka & Nakajima, 2015) et dans le cadre du traitement des troubles de la marche et de l'équilibre (Milekovic et al., 2023). La SME consiste en la délivrance d'un courant électrique continue sur ses segments thoraciques ou cervicaux (De Andrade et al., 2016; Fuentes et al., 2010). Ainsi, l'objectif est de recruter des fibres afférentes descendantes localisées dans les colonnes dorsales afin de moduler l'activité des ganglions de la base et celles du cortex cérébral. Les résultats des différentes études sont toutefois variables incluant un faible nombre de patients. Cependant, une amélioration notable de la marche a été rapportée chez certains patients, notamment avec la stimulation phasique appliquée au niveau cervical, mais aussi lors de la stimulation thoracique, avec une amélioration de la longueur et de la vitesse de marche associée à une réduction du temps de double appui (Fénelon et al., 2012 ; Kobayashi et al., 2018). D'autres études ont rapporté des effets bénéfiques sur la douleur avec une amélioration des troubles de la marche et de la posture (Agari & Date, 2012; Furusawa et al., 2020). Par ailleurs, une tendance à l'amélioration, bien que non significative, a été notée sur le *freezing* de la marche mesuré par le FoG-Q (Freezing of Gait-Questionnaire, Samotus et al., 2018). Dans une étude pilote portant sur 5 sujets avec MP avancée, une combinaison de réglages de la stimulation de la moelle épinière, soit 300 à 400 microsecondes et 30 à 130 Hz, a permis une augmentation significative de la longueur des pas (+39%), de la vitesse de la foulée (+42%) avec une

réduction du temps de réalisation du Timed-Up and Go (-50%), et une tendance à l'amélioration subjective du *freezing* et de la peur de tomber (Samotus et al., 2018). Cette approche a aussi été testée chez des patients MP opérés d'une SCP-NST et souffrant d'une instabilité posturale et des troubles sévères dans des études pilotes. Avec une SME à haute fréquence (300Hz), il était noté une amélioration de 35% du handicap moteur, avec une amélioration de la marche de 50 à 65% et d'un impact positif sur la qualité de vie, chez 4 patients (Pinto De Souza et al., 2017). Toutefois, là encore, bien que ces premiers résultats soient encourageants, il existe une variabilité concernant la localisation et la fréquence de stimulation proposée (Fonoff et al., 2019), avec absence d'effet chez certains patients (Hassan et al., 2013; Prasad et al., 2020).

De façon récente, suite à des études menées sur un modèle de primate non humain parkinsonien, une neuroprothèse permettant de stimuler de façon spécifique la région lombosacrée a été implantée chez un sujet avec MP précédemment opéré de SCP NST, présentant des troubles de la marche sévères avec des chutes fréquentes. L'application de la stimulation en interaction synergique avec la SCP-NST a entraîné une amélioration significative des paramètres de la marche, avec une diminution de l'asymétrie, une augmentation de la longueur des pas, du *freezing* de la marche, et de la posture, ouvrant ainsi la voie à ces nouvelles approches combinées (Milekovic et al., 2023).

8.5. L'avantage de la stimulation directionnelle

De façon plus récente, l'approche thérapeutique par la SCP a évolué. L'arrivée de la stimulation directionnelle a permis d'avoir une plus grande précision de la stimulation dans la région cible en comparaison avec une SCP conventionnelle, appelée aussi omnidirectionnelle. L'ajout d'un plus grand nombre de contacts de stimulation en réduisant la taille, permet d'augmenter la précision de l'orientation du courant en regard de la zone à stimuler (Figure 33). Cette approche peut diminuer la survenue d'effets secondaires. Plusieurs données récentes ont montré l'effet positif de la SCP directionnelle sur l'augmentation de la fenêtre thérapeutique, ainsi qu'une augmentation de la limite seuil à laquelle apparaissent les effets indésirables (Dembek et al., 2017). Une étude portant sur 234 patients avec SCP directionnelle a montré une augmentation de 42% de la fenêtre thérapeutique ainsi qu'une

amélioration significative de la qualité de vie en comparaison à une SCP conventionnelle (Schnitzler et al., 2022).

Ainsi, avec l'arrivée de ces nouvelles électrodes de stimulation, le terme "sweetspot" a suscité l'intérêt de plusieurs chercheurs. Il s'agit de déterminer la localisation optimale d'application de la SCP pour obtenir le meilleur effet sur certains symptômes moteurs de la maladie, sans effet indésirable (Dembek et al., 2022).

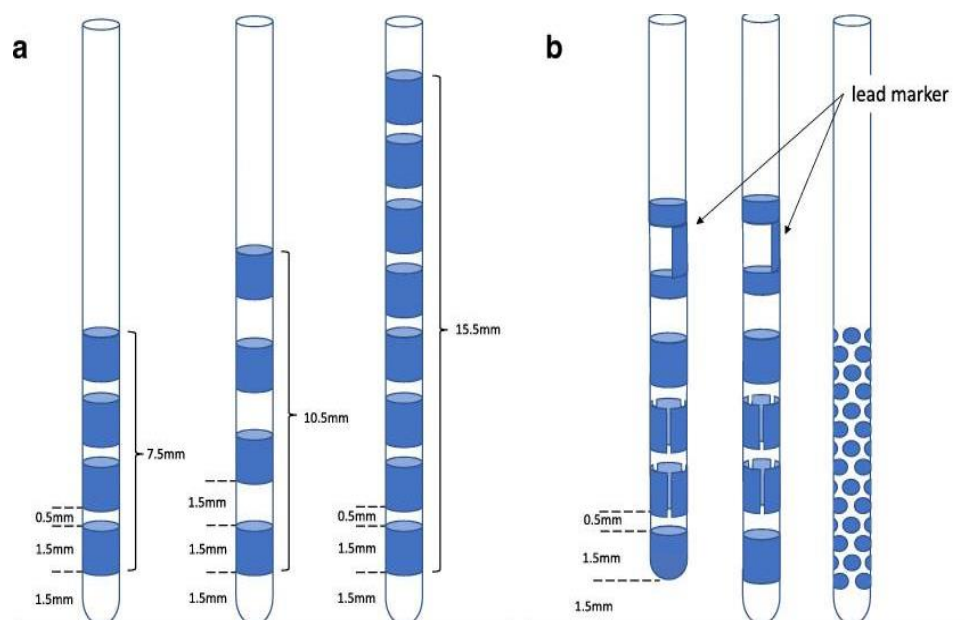


Figure 33 Différents types d'électrodes

(a) Schéma des électrodes circulaires 4-8 contacts. (b) Schéma d'électrodes directionnelles avec 8 contacts dont 6 contactés sont segmentés, remplaçant les deux contacts cylindriques du milieu. Le dernier schéma est celui d'une électrode à 40 contacts utilisée seulement dans les protocoles de recherches. Tirée de (Steigerwald et al., 2019)

• Localisation

Afin de déterminer la localisation des électrodes de stimulation et la région à stimuler, plusieurs types de données doivent être prises en compte. Les techniques en neuroimagerie (pré et postopératoire), les paramètres de stimulation et les paramètres cliniques doivent donc être analysées permettant ainsi la détermination (grâce à des méthodes statistiques) de la région à stimuler offrant le meilleur résultat clinique (Dembek et al., 2022).

Une étude réalisée sur une cohorte de 20 patients parkinsoniens a démontré l'existence d'un sweetspot responsable de l'amélioration de de l'akinésie et de la rigidité située au niveau de la partie postérieure du NST (Akram et al., 2017). Une autre étude portant

sur une cohorte de 381 patients, quant à elle a montré l'existence d'un sweetspot des chutes, situé à la partie dorsale et médiale du NST, à côté de la zona incerta et du freezing de la marche dont le sweetspot serait situé au centre du NST, à la jonction entre les sous-territoires sensorimoteur et associatif du noyau subthalamique (Karachi et al., 2019b). Toutefois, grâce à des méthodes de corrélations sur l'amélioration motrice clinique et sur la localisation des électrodes les auteurs n'ont pas démontré de région pouvant être responsable d'une aggravation de ces symptômes. En effet, les troubles de la marche et de l'équilibre restent encore aujourd'hui des symptômes invalidants, responsables de la détérioration de la qualité de vie chez ces malades et aucune issue thérapeutique n'a permis d'alléger. Karachi et ses collègues, ont également montré que seul $\frac{1}{3}$ des patients avec SCP du NST ont eu une amélioration sur le FOG de la marche, alors que les autres patients avec SCP-NST n'ont pas eu d'effet ou ont eu une aggravation de leur FOG. L'amélioration des troubles axiaux, est difficile à prédire vu l'hétérogénéité entre les patients, qui peuvent s'améliorer chez certains et rester inchangés ou se détériorer chez d'autres (Fasano et al., 2015). Ceci est donc d'autant plus complexe, car en plus de la position d'électrode au niveau du NST, il faudra prendre en compte d'autres facteurs, comprenant les caractéristiques des patients, la zone du noyau à stimuler, ainsi que les paramètres de stimulation les plus optimaux pour le patient.

- **Volume des tissus activés au cours d'une SCP :**

La méthode conceptuelle du volume de tissu activé (VAT), se rapporte à l'étendu du tissu neural stimulé grâce au courant généré par les électrodes de stimulation. Cette méthode permet donc une visualisation des zones tissulaires activées entourées par l'électrode sous la forme d'une sphère représentant le courant qui l'entoure (Butson & McIntyre, 2008). Cette méthode a été largement utilisée au cours de la SCP omnidirectionnelle avec une représentation sphérique de la VAT et dont la programmation a récemment été extrapolée à la SCP directionnelle.

Toutes ces données suggèrent donc que l'optimisation de la cible et du VAT par l'utilisation d'électrodes directionnelles et d'une visualisation précise des différents sous-territoires du NST pourrait permettre de mieux traiter le FoG et l'instabilité posturale des patients opérés de SCP du NST.

8.6. Etude 1 : MAGIC

Effets de la stimulation cérébrale profonde directionnelle du noyau subthalamique sur les troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec maladie de Parkinson : Etude exploratoire

Effects of directional subthalamic deep brain stimulation on gait and balance in Parkinson's disease patients.

Saoussen Cherif, Nicolas Tempier, Mathieu Yèche, Gizem Temiz, PhD, Dorian Bannier, PhD, Elodie Hainque, MD, PhD, David Maltête, MD, PhD, Stéphane Derrey, MD, PhD, Eric Bardinnet, PhD, Carine Karachi, MD, PhD, * Marie-Laure Welter, MD, PhD*

*ces auteurs ont contribué équitablement au projet.

Apport personnel dans l'étude :

- Traitement et analyse des données de la marche

8.6.1. Contexte scientifique

Dans ce projet de recherche l'objectif principal est de déterminer l'impact de la stimulation cérébrale profonde directionnelle du NST sur les troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec maladie de Parkinson, en particulier sur le freezing et les chutes, en utilisant les données anatomiques et fonctionnelles nous permettant de guider la programmation directionnelle. Grâce aux résultats d'une étude rétrospective sur 381 patients, il a été démontré un meilleur effet de la SCP-NST sur le freezing lorsque la stimulation était réalisée au centre du NST, dans la jonction entre le territoire sensorimoteur et le territoire associatif que nous avons appelé « hotspot FOG ». Pour cela, nous avons émis l'hypothèse que l'application de la SCP-NST au sein du « hotspot FOG », apporterait un meilleur effet sur la marche et le contrôle postural en comparaison à la stimulation appliquée dans la région dorsolatérale-motrice du NST, avec un effet similaire à celui d'une stimulation de type circulaire ou ring-mode, dans un programme de recherche portant sur 10 patients avec MP dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle.

Pour cela, nous avons évalué les capacités locomotrices et posturales avant (OFF et ON dopa) puis 6 mois après l'intervention chirurgicale avec 1) la SCP circulaire (single ring) avec les conditions de SCP choisies par les cliniciens dans le suivi post-opératoire, puis dans 4 conditions de stimulation directionnelle: 2) au sein de la région centrale du NST ou « hotspot FOG », 3) au sein de la partie dosrolatérale-sensorimotrice du NST, 3) au sein de la région identifiée comme « hotspot falls », dans le région plus ventrale du NST, et 4) en dehors du NST. L'ordre des conditions de SCP était randomisé, avec un temps d'arrêt de 30 minutes suivi de 30 minutes de SCP avant chaque début d'évaluation. Les sujets sont tous testés en OFF traitement sur une période de 2 jours consécutifs. Les patients ont aussi été évalués sans stimulation (OFF SCP). Toutes ces évaluations incluaient des échelles cliniques validées, ainsi que l'enregistrement des paramètres spatiotemporels et kinématiques de la marche et du contrôle postural lors de l'initiation de la marche, la marche « lancée » et le demi-tour. Les patients étaient revus un mois plus tard avec la SCP directionnelle « hotspot FOG » laissée en place avec une évaluation complète OFF et ON dopa, ainsi qu'un an après la chirurgie. Une IRM cérébrale était aussi réalisée à l'ICM afin de modéliser les VAT de chaque condition de SCP et les données de tractographie individuelle afin d'étudier le recrutement des fibres de la voie hyperdirecte cortico-subthalamique en relation avec les changements observés sur les paramètres de la marche.

8.6.2. Article étude MAGIC

Does directional deep brain subthalamic stimulation better improve freezing of gait in Parkinson's disease patients : A randomized controlled study

Saoussen Cherif,^{1,2,3} Nicolas Tempier,¹ Mathieu Yeche,¹ Gizem Temiz, PhD,¹ Dorian Bannier, PhD,⁴ Brian Lau, PhD,¹ Elodie Hainque, MD, PhD,^{1,5} David Maltête, MD, PhD,^{1,6} Stéphane Derrey, MD, PhD,^{1,7} Eric Bardinnet, PhD,^{1,8} Carine Karachi, MD, PhD,^{1,9†} Marie-Laure Welter, MD, PhD.^{1,3,4†}

† These authors contributed equally to this work

Unsubmitted, in preparation for BRAIN Journal

Abstract

Freezing of gait (FOG) and falls represent the main motor disabilities in advanced stages of Parkinson's disease. On average, deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN) has shown promising results in alleviating these symptoms. However, approximately one-third of patients continue to experience residual or exacerbated FOG and/or falls post-surgery. In this study, we investigated the effects of directional subthalamic stimulation specifically targeting the *FOG hotspot*, as previously identified in a large retrospective study. We compared this approach to directional stimulation in the more posterior and dorsal region of the STN (motor area) and ring-mode stimulation, in a randomized double-blind controlled trial. We included and operated on ten patients with severe preoperative FOG. We assessed the severity of gait and balance disorders through a comprehensive clinical evaluation and gait recordings both before surgery (OFF and ON dopaminergic medication) and six months after surgery (OFF dopaminergic medication) with STN stimulation. We evaluated six distinct stimulation conditions: 1) ring-mode, 2) directional *FOG hotspot*, 3) directional posterior-dorsal (motor), 4) directional ventral, 5) stimulation outside the STN, and 6) OFF stimulation. Patients were also assessed one and 5 months later with *chronic FOG hotspot* stimulation. To precisely locate the electrodes and segmented contacts within the STN area, we performed preoperative brain MRI and a post-operative CT-scan. The individual parameters setting for each stimulation condition was based on a model of volume of tissue activated for each stimulation condition. Additionally, we conducted preoperative brain tractography to measure for each individual patient the number of cortico-subthalamic fiber tracts included in each volume of tissue

activated for *hotspot FOG*, motor and ring-mode stimulation conditions. Our findings revealed significant improvements in gait and balance disorders with all STN stimulation conditions. Notably, directional *FOG hotspot* stimulation outperformed directional motor STN stimulation, and ring-mode stimulation when applied for an extended duration, resulting in reduced postural instability. The hyperdirect cortico-subthalamic connectivity profile did not differ significantly between the various directional stimulation conditions. These profiles primarily involved sensorimotor, premotor, supplementary motor area and anterior cingulum cortical fiber tracts, and ring-mode stimulation showing higher prefrontal connectivity. Our results highlight the efficacy of targeting the *FOG hotspot* area in individuals with PD who experience severe FOG. Further research is warranted to gain deeper understanding of stimulation effects on other fiber tracts, such as the subthalamo-pallidal and subthalamo-mesencephalic locomotor region tracts.

Authors affiliations:

1 Paris Brain Institute, CNRS UMR 7225, INSERM 1127, Sorbonne University, F-75013 Paris, France;

2 Genius Healthcare France, F-34000 Montpellier, France;

3 PANAM core facility, INSERM 1127, Paris Brain Institute, F-75013 Paris, France;

4 Neurophysiology Department, CHU Rouen, Rouen University, F-76000 Rouen, France;

5 Neurology Department, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, F-75013 Paris, France

6 Neurology Department, CHU Rouen, Rouen University, F-76000 Rouen, France;

7 Neurosurgery Department, CHU Rouen, Rouen University, F-76000 Rouen, France;

8 CENIR core facility, INSERM 1127, Paris Brain Institute, F-75013 Paris, France;

9 Neurosurgery Department, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, F-75013 Paris, France;

Correspondence to: Marie-Laure Welter, Paris Brain Institute, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris. marielaure.welter@icm-institute.org

Running title: directional STN-DBS for freezing of gait

Keywords: Parkinson's disease, freezing of gait, postural instability, subthalamic nucleus, deep-brain stimulation.

Statistics: Title: 100 characters including spaces, Running title: 40 characters included spaces, Abstract 386 words; Text 5805 words; 10 Figures, 2 Table, 58 References.

Introduction

Gait and balance disorders represent the main motor disabilities in advanced stages of Parkinson's disease (PD). While these symptoms are relatively mild in the early stages of the disease, they tend to worsen with time, leading to falls and freezing of gait (FOG) episodes.¹ FOG is characterized by sudden arrest of walking, also occurring during turning or passing through narrow spaces. After 10 years of disease duration, approximately 50-70% of PD patients experience FOG and/or falls.^{2,3} These motor symptoms show only partial and inconsistent improvement with dopaminergic treatments and become increasingly resistant to pharmacological interventions as the disease progresses.⁴ This results in a significant burden on patients, impacting their quality of life, increasing the risk of institutionalization, and contributing to elevated morbidity and mortality rates.⁵⁻⁷ The neural underlying mechanisms of FOG and falls are not yet fully understood. Recent studies have reported structural and functional anomalies in various brain regions, including cortical areas, particularly the supplementary motor area (SMA) and dorsolateral prefrontal (PFDL) cortex, as well as the basal ganglia (striatum and subthalamic nucleus, STN), cerebellum, and mesencephalic areas.⁸⁻

11

For over two decades, deep brain stimulation (DBS) of the STN has been recognized as an efficient treatment for alleviating the motor symptoms in PD patients.¹² On average, previous studies have shown significant improvement in FOG following STN-DBS.¹³⁻¹⁶ However, about 1/3 of PD patients show residual or increased FOG and/or falls in the year following surgery, some even developed new FOG after surgery.¹⁶⁻¹⁹ Clinical factors such as an advanced age, dysexecutive syndrome, prior FOG (OFF dopa), and specific parameters settings have been linked to an increased risk of post-operative FOG.^{16,20,21} Nevertheless, at an individual level, the precise factors contributing to postoperative FOG remain incompletely identified. In a prior extensive retrospective cohort study, we identified that optimal results for FOG alleviation with STN-DBS were achieved when stimulating contacts were positioned within the STN area, precisely in the central and dorsal area at the junction of the sensorimotor and cognitive subparts (referred as the *FOG hotspot*). For falls, effective stimulation was found within the more dorsal and medial part of the STN near the zona incerta, as well as in a deeper STN region closer the substantia nigra pars reticulata.¹⁶ In a recent prospective study, we also found that STN-DBS produced better results for FOG when the volume of tissue activated (VTA) recruited the right sensorimotor hyperdirect cortico-subthalamic fibres while avoiding right prefrontal network.²² Two recent retrospective studies further supported these

findings.^{19,23} One revealed that improved postoperative outcomes for FOG was obtained when stimulating contacts were preferentially localized in the posterior two-thirds of the STN, especially for the right hemisphere, with no correlation between VTA overlaps with the STN and FOG improvement.¹⁹ FOG improvement was also positively correlated with fiber tracts connecting the VTAs in the STN to the SMA and pre-SMA, but negatively correlated with fiber tracts to the medial and ventrolateral prefrontal cortices.^{19,23}

The recent introduction of directional DBS, allowing precise shaping of the VTA, offers a promising therapeutic option for PD patients undergoing STN-DBS. This approach holds the potential to minimize side-effects compared to ring-mode DBS, optimize the therapeutic window, reduce the need for dopaminergic medications, and lower energy consumption.²⁴⁻²⁹ In this study, we aimed to evaluate the impact of directional STN DBS on gait and balance control in a randomized double-blind cross-over controlled trial. We employed electrical current with a shape and location tailored to the theoretical VTA within the *FOG hotspot*, customized to each patient's unique brain anatomy. We hypothesized that STN-DBS applied within the *FOG hotspot* would yield superior results in enhancing gait and postural control of PD patients compared to stimulation in the motor (posterior-dorsal) region of the STN, while achieving similar improvements in overall motor disability compared to ring-mode DBS. We assessed changes in gait and balance control by recording gait kinetics and kinematics parameters.³⁰ Additionally, we investigated the relationship between the recruitment of cortico-subthalamic fiber tracts and changes in gait parameters.

Patients and Methods

Patients

In this exploratory randomized, double-blind, cross-over study, we recruited patients from the Pitié-Salpêtrière Hospital and CHU Rouen. Patients were eligible for inclusion if they fulfilled the following inclusion criteria: 1) age between 18 and 70 years, 2) diagnosis of idiopathic PD according to the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (ref), 3) eligibility for bilateral STN DBS, including a decrease in the motor disability with levodopa treatment more than 50%, 4) FOG in the Off-dopa condition (item 2.13 of the Movement-Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale [MDS-UPDRS] > 0),³¹ 5) stability of other medical disorders and that do not interfere with the research, and 6) provide written informed consent to participate. Additional comprised having social insurance coverage, women of childbearing age using effective contraception according to the WHO definition for at least 3 months. Non-inclusion criteria encompassed: 1) active and severe psychiatric or neurological disorders, 2) dementia (MMS <24/30), 3) any contraindication for the research MRI (such claustrophobia, presence of metallic splinters in the eyes...), 4) unsuitability for surgery, 5) hypersensitivity to contrasts agents, 6) individuals under guardianship, tutorship, or any other legal deprivation of rights and liberty, 7) ongoing exclusion from other research studies, and 8) pregnancy, lactation, or a lack of documented and effective contraception.

We performed the study in accordance with the declaration of Helsinki and Good clinical practice guidelines. The study received approval from the ethics committee and was registered on a clinical trial website (ClinicalTrials.gov : NCT04223427).

Randomization and masking

Patients underwent five DBS conditions: *FOG hotspot* STN-DBS, motor-posterior dorsal STN-DBS, *falls hotspot* STN-DBS, outside STN-DBS, and Off STN-DBS. These conditions were applied in a randomized order, with each lasting for 30 minutes and a 30-minute wash-out period between each DBS condition. The randomization sequence was determined using a block scheme that included 25 order options per block. This sequence was revealed only to the unblinded clinical expert responsible for programming the stimulation parameters. Patients remained blinded to the randomization sequence. To prevent any possibility of a patients becoming aware of their randomization order, the unblinded neurologist set stimulation parameters below the threshold for side-effects.

Procedures

Patients underwent a comprehensive assessment at the time of enrollment (baseline), followed by bilateral STN DBS implantation one month later (Figure 1). As part of the baseline evaluation, all patients had a 3T MRI at the Brain Institute for brain anatomy and cortico-subthalamic pathway tractography analysis. Specifically, 3T MRI images were acquired using magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echo (MP2RAGE) sequences (TR/TE = 5000/3.12, voxel size = 0.9x0.9x0.9 mm³). This acquisition took approximately 8 minutes. In addition, multi shell diffusion-weighted imaging (DWI) was performed using a single-shot 2D spin-echo multiband Echo Planar Imaging (EPI) sequence. Each DWI dataset contained of three shells acquired with reverse phase encoding directions (anterior-posterior and posterior-anterior, with b-values of 300, 1000, 2000 s/mm², each with 8, 32, and 64 directions, respectively; with the following parameters: TR/TE = 3500/75, voxel size = 1.76x1.76x1.76 mm³). For the STN DBS surgery, direct targeting of the STN was accomplished using 3D T2 Flair weighted images on preoperative MRI scans. This allowed the determination of STN boundaries, subregions, and the structures in close proximity to the nucleus. An additional indirect targeting was performed using the YeB atlas, particularly for patients undergoing surgery at the Salpêtrière hospital. The insertion of the two segmented electrodes (Boston Scientific Neuromodulation Vercise™ system) was carried out under general anesthesia at CHU Rouen or with the guidance of microelectrode recordings and clinical testing in awake patients at the Salpêtrière hospital. Subsequently, the two electrodes were connected to the programmable pulse generator (Boston Scientific Neuromodulation Vercise™ system). A post-operative CT-scan was conducted on the day following surgery to confirm the absence of early surgical complications, with another scan performed two months later to ascertain the definitive electrode position.

Following surgery, the parameter settings for DBS were initially established based on patient's clinical examination using ring-mode DBS, and were further refined during outpatient visits over the subsequent six months. At the six-month post-surgery visit (M7), patients were randomly assigned to specific DBS conditions order and were assessed over a period of two consecutive days for the cross-over phase of the study (Figure 1). All patients then received *FOG hotspot* DBS for the following month in an open-label manner. This phase allowed for a more focused evaluation of the effects of *FOG hotspot* DBS over an extended period and provided the opportunity to adjust parameter settings (from month 7 to month 8, Figure 1). At month 8, DBS parameters were adjusted as necessary in an open-label fashion, and patients

underwent reassessments at month 13 (one year after surgery, Figure 1). Throughout of the study, any modification to treatment were meticulously recorded in response to changes in patients' neurological conditions.

At month 7, DBS programming for each DBS condition (*hotspot FOG*, motor STN, hotspot STN, outside STN) was carried out by considering the visualization of the modeled VTA for each DBS condition utilizing the Vercise software for DBS programming (Figure 2). To achieve this, we aligned the preoperative 3T MRI, post-operative CT scan, and the *FOG and falls hotspots* VTAs extracted from our previous retrospective study¹⁶ in the same atlas space (CA-CP) at an individual level (Figure 2). We selected DBS parameters that generated a spherical VTA localized precisely on the specific targets of interest while avoiding others (Figure 2).

Outcomes

Effects of directional STN-DBS on gait and balance disorders and parkinsonian disability

The primary outcome measure was the changes in the gait initiation parameters between *hotspot FOG* and other directional DBS conditions (Off-dopa).

To assess this, we analyzed kinetic and kinematic parameters during gait initiation using a force platform (0.9×1.8 m, AMTI, Advanced Mechanical Technology Inc. Watertown, MA, USA) in conjunction with a motion capture system (Vicon® system). Specifically, we placed 32 markers on various limb segments. Patients, in a barefoot condition, were instructed to commence walking for a distance of 6-8 meters following a visual cue, make half-turn, and return to their initial position on the force platform. We utilized an adapted Go/No Go task to evaluate gait initiation under cognitive loading, a task previously validated in our laboratory (Figure 3). In this task, patients were presented with a visual cue projected on the wall after an initial fixation point. During Go trials, patients were required to initiate walking when only green cues were presented (Go CERTAIN), while in Go/No Go trials, they had to initiate or withhold walking based on the visual cue (green or red cues: initiate gait or not, Go UNCERTAIN). To mitigate potential fatigue bias, half of the Go CERTAIN trials (n=10) have conducted before the Go/NoGo trials (n=40), and the other half followed (n=10). We recorded forces and moments from the platform and calculated several spatiotemporal parameters of the first two steps using Matlab R2018b :1) reaction time (defined as the delay between the Go signal and first biomechanical event, i.e. t0), 2) antero-posterior and lateral displacements of the center of foot pressure (CoP) during the anticipatory postural adjustment phase (APAs,

occurring between t0 and the first foot-off), 3) duration of APAs and double stance phases, and 4) length, width and velocity of the first step (Figure 4). Additionally, we assessed gait kinematic parameters, measuring the number and duration of FOG episodes during forward walking. Given that FOG predominantly occurred during turns, we also calculated the duration and surface area of turn, along with stride length variability and gait asymmetry index, which are known to be elevated in patients experiencing FOG (eFigure 1).

Finally, we conducted a principal component analysis (PCA) on the kinetic parameters of gait initiation to distinguish the effects of each DBS conditions on gait initiation. For this, we rescaled the gait initiation parameters to a common range between 0 and 1, considering that these parameters did not share the same units of measurement. According to the Kaiser rule, which guided our determination of the appropriate number of PCA axes, we selected the components with eigenvalue exceeding 1.

Prespecified secondary outcomes included various clinical scales to assess motor disability, severity of gait and balance disorders, quality of life and psychiatry troubles. It included: the MDS-UPDRS (part I: mental status, part II: Activities of daily living-ADL, part III: motor disability comprising the 'axial' subscore and part IV: levodopa-related motor complications);³¹ the Gait and Balance Scale (GABS)³² and the FOG Questionnaire (FOG-Q).³³ We also assessed the quality of life, using the Parkinson's disease Questionnaire-39 (PDQ-39),³⁴ cognition with the Montreal Cognitive Assessment (MOCA)³⁵ scale, and anxiety and depression using the Hospital Anxiety Depression (HAD)³⁶ scale.

Gait parameters, MDS-UPDRS part II and GABS scores were assessed both in the Off-dopa condition (withdrawal of 12 hours of antiparkinsonian treatment) and in the On-dopa condition (after administering a suprathreshold dose of levodopa) at baseline, month 8 and month 13.

Volume of tissue activated (VTA) and brain tractography with directional STN-DBS

To determine the specific of each DBS conditions, we assessed the individual VTA and the cortico-subthalamic tracts encompassed for each DBS conditions (Figure 5). For precise VTA modeling, we pinpointed the exact contact locations within the STN area using the 3D-histological YeB atlas.³⁷ In our tractography analysis, DWI data of each patient were first preprocessed to remove Rician noise, Gibbs ringing, head motion and susceptibility-based artefacts and eddy current distortion. An additional correction for intensity inhomogeneities was also applied.

We estimated Individual response functions using multi-shell multi-tissue constrained spherical deconvolution framework. Fiber orientation distributions (FOD) were calculated for each subject using their individual DWI data. For segmentation of regions of interest (ROI), we constructed an anatomical template and applied the same transformation to the subjects' T1w images, which were reconstructed in individual DWI space and preprocessed with histogram matching. All 39 cortical Brodmann areas (BA) were segmented using the Brodmann atlas MRICro (<https://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/mricro>). This segmentation process involved linear registration (FLIRT from FSL), non-linear registration (FNIRT from FSL), and fine-tuning adjustments to align each segmentation with the cortical ribbon computed using Freesurfer. We leveraged the FOD template to the whole perform whole brain tractography employing a probabilistic approach. Spherical informed filtering techniques (SIFT2) were then applied to the whole brain tractography to calculate the weighting factor of each streamline. Each individual VAT associated with each DBS condition was aligned to the individual space, and the cortical connectivity of each VAT extracted from the whole brain tractography. We identified tracks of interest between each VAT and each cortical region using whole brain tractography, taking into account the corresponding weighting factors. The sum of weights for each streamline involved in tracks of interest was subsequently computed. These metrics, known as the fiber bundle capacity (FBC) of each tract of interest, provided quantitative information for estimating connectivity (Figure 5).

To ensure the specificity of the hyperdirect cortico-subthalamic pathway, we isolated the cortico-subthalamic pathway, and the cerebellar peduncles, striatum and pallidum were excluded.

Statistical Analysis

To compare the changes in gait initiation among DBS conditions at month 7, we employed a linear mixed model including as fixed effects the 'STN DBS' conditions (Off-DBS, *hotspot FOG*, motor STN, outside STN, hotspot STN, ring-mode DBS) and 'gait initiation task' conditions (Go certain and Go uncertain). We also considered the interaction between these two factors and included STN-DBS as a random effect. This analysis was performed for each gait kinetic parameters and the results of the PCA. We further compared data collected before surgery in the Off-dopa and On-dopa states, as well as at month 8 and month 13. To compare for multiple comparisons, we applied Tukey's test. Additionally, we evaluated the impact of

each STN-DBS condition on clinical parameters, comparing also them to the Off-dopa state before surgery, using non-parametric Wilcoxon rank sum tests.

Our statistical analysis was conducted using R, with the LmerTest package utilized for the computation of linear mixed-effect models. Manual identification of gait initiation events for the first two steps was performed using Matlab2018b. We considered a significance level of $p < 0.05$ after correction for all analyses.

Results

Cohort analysis

Between December 2019 and April 2022, we enrolled 11 patients in the study. All patients underwent surgery, but one patient (P02-07) had to be withdrawn before randomization due to relocation abroad, which prevented the planned assessments. Ultimately, ten patients (8M/2F) were randomly allocated and successfully completed the study (Table 1). However, one patient (P02-03) declined to perform the Off-dopa assessment at month 13, and another patient (P01-04) did not undergo the *falls hotspot* STN-DBS condition due to fatigue.

At baseline, all patients exhibited gait and balance disorders that were responsive to levodopa treatment, with a mean improvement On-dopa vs Off-dopa of in MDS-UPDRS part III scores of 76%, axial scores of 69%, and GABS scores of 87%. Additionally, they all experienced disabling FOG, with a mean FOG-Q score of 25.7 ± 5.2 (Table 1).

Electrode locations, stimulation parameters, VTAs and connectivity profile of directional STN-DBS

The implanted electrodes were accurately positioned within the STN area in all patients. The stimulation parameters used for each STN-DBS conditions (ring-mode and directional) are reported in the Table 2. Notably, the mean current density was significantly lower with directional *FOG hotspot* STN-DBS relative to ring-mode STN-DBS, and not significantly different compared to motor STN-DBS (Table 2).

We created VTA models for each DBS condition (Figure 2). For each patient, we successfully adjusted the current to generate a VTA within the *FOG hotspot* and motor STN areas, with minimal or no overlap between the two DBS conditions. For outside-STN condition, if needed, we used very small amplitudes to minimize current within the STN area (Table 2, Figure 2).

Connectivity analysis showed that the connectivity profile for VTA of directional *FOG hotspot* and motor STN-DBS included mainly hyperdirect cortico-STN pathways coming from the sensorimotor, motor, premotor, SMA, and anterior cingulum cortical areas, with no significance difference in the relative distribution. With ring-mode STN-DBS, the number of sensorimotor fiber tracts recruited was higher relative to directional STN-DBS (Figure 6).

Effects of directional STN-DBS on gait and balance disorders during the randomized period

Effects of acute directional STN-DBS on kinetics and kinematics parameters of gait and balance

Through principal component analysis, we derived three components that explained 75.7% of the variability of gait initiation kinetics parameters (Figure 4). The first component positively correlated with anteroposterior and mediolateral APAs, step length, and vertical velocities (V1 and V2) of the center of gravity (CoG) during foot-off phase, while it negatively correlated with the durations of APAs and double stance, mainly reflecting forward propulsive forces. Before surgery, this component was higher On-dopa compared to Off-dopa (estimate [SE]: 3.37 [0.12], $p < 2e-16$), indicating better forward performance with levodopa treatment. The second component positively correlated with the durations of APAs and double stance, step width, and vertical velocity of the center of gravity at the time of foot-contact (V2), and negatively correlated with anteroposterior APAs. The second component primarily reflects dynamic postural control during gait initiation, with higher scores indicating worse dynamic postural control. This component was significantly increased by the levodopa treatment before surgery (On vs Off dopa: estimate [SE]: 0.52 [0.09], $p < 3.6e-08$), indicating a worse dynamic postural control with levodopa treatment. Lastly, the third component positively correlated with APAs and swing duration, and negatively with step width. It was also significantly improved with levodopa treatment before surgery (On vs Off dopa: estimate [SE]: 0.72 [0.07], $p < 2e-16$).

During the cross-over assessment at month 7, we observed that forward propulsive forces (the first component) were significantly higher with all DBS conditions compared to Off DBS (Figure 7). Specifically, the first component was significantly higher with the single-ring mode relative to all other DBS conditions (single-ring vs motor: estimate [SE]: 1.06 [0.10], vs hotspot FOG : estimate [SE]: 0.49 [0.09]; vs *hotspot falls*: estimate [SE]: 1.21 [0.10]; vs outside: estimate [SE]: 0.89 [0.09]; all $p < 2.0e-16$, Figure 6). The first component was also significantly higher with the *FOG hotspot* relative to motor STN (estimate [SE]: 0.57 [0.10], $p = 1.27e-08$), *falls hotspot* STN (estimate [SE]: 0.73 [0.10], $p = 3.01e-12$), and outside STN (estimate [SE]: 0.40 [0.09], $p = 4.22e-05$) DBS conditions (Figure 7). The second component was significantly lower with all DBS conditions relative to Off DBS condition, meaning a better dynamic postural control (Figure 6). The second component was also significantly lower with *FOG hotspot* relative to ring-mode (estimate [SE]: 0.24 [0.06], $p = 3.43e-4$) and outside STN-DBS conditions (estimate [SE]: 0.24 [0.06], $p = 1.93e-4$), with a trend compared to motor

STN-DBS (estimate [SE]: 0.17 [0.06], $p = 0.053$), and no significant difference with *falls hotspot* DBS condition (estimate [SE]: 0.14 [0.06], $p = 0.21$) (Figure 7). The second component was not significantly different between single-ring relative to motor (estimate [SE]: 0.07 [0.06], $p = 0.72$), *falls hotspot* (estimate [SE]: 0.10 [0.06], $p = 0.61$) and outside (estimate [SE]: 0.01 [0.06], $p = 1.00$) STN DBS conditions (Figure 7). The third component was significantly higher in the Off DBS conditions relative to all DBS conditions, and ring-mode exhibited a significantly lower third component compared to all other DBS conditions, including *FOG hotspot* STN-DBS (single-ring vs motor: estimate [SE]: 0.40 [0.07], vs *FOG hotspot* : estimate [SE]: 0.61 [0.07]; vs *falls hotspot*: estimate [SE]: 0.44 [0.07]; vs outside: estimate [SE]: 0.78 [0.07]; all $p < 2.0e-07$, Figure 4). The third component was also significantly lower with *FOG hotspot* relative to motor (estimate [SE]: 0.22 [0.07], $p = 0.0078$) and outside (estimate [SE]: 0.17 [0.07], $p = 0.043$) STN DBS conditions (Figure 7).

When comparing Go CERTAIN vs Go UNCERTAIN gait initiation trials and STN DBS conditions, we found a significant increase during the UNCERTAIN vs CERTAIN Go trials with no significant interaction with the treatment condition (Figure 3). The only significant difference in gait initiation parameters between CERTAIN and UNCERTAIN trials was a significantly higher first component during UNCERTAIN vs CERTAIN gait initiation trials in the motor STN DBS conditions, with no other significant differences (not shown).

For various gait kinetic parameters, directional *FOG hotspot* STN-DBS exhibited differences relative to other directional STN-DBS (motor STN, *falls hotspot*, outside STN), APAs duration, double stance duration, and step width were significantly lower, while anteroposterior and mediolateral APAs and step length were significantly higher. Additionally, anteroposterior and mediolateral APAs and step width were significantly lower with directional *FOG hotspot* relative to ring-mode STN-DBS, and the APAs duration significantly higher, with no significant difference in step length and double stance duration (supplemental results, eFigure 2). For straightforward walking, the number of FOG episodes was significantly lower with all STN DBS conditions relative to Off DBS conditions (Figure 8). Notably, *FOG hotspot* STN-DBS led to significantly fewer FOG episodes compared to motor STN (estimate [SE]: 0.21 [0.05], $p < 1.0e-4$) and outside STN (estimate [SE]: 0.12 [0.04], $p = 0.012$) DBS conditions, with no significant difference with ring-mode (estimate [SE]: 0.02 [0.05], $p = 0.64$) and *falls hotspot* (estimate [SE]: 0.04 [0.05], $p = 0.49$) DBS conditions (Figure 8). Motor STN DBS also led to higher number of FOG episodes compared to ring-mode (estimate [SE]: 0.23 [0.04], $p < 1.0e-5$) and *falls hotspot* (estimate [SE]: 0.19 [0.05], $p < 1.0e-05$) DBS conditions (Figure 7). Step length and velocity were significantly higher with all STN-DBS conditions

compared to Off-DBS conditions, with ring-mode relative to all other STN-DBS conditions and with *FOG hotspot* relative to other directional STN-DBS conditions (eFigure 3). Lastly, stride time variability was significantly lower with *FOG hotspot* relative to motor and Off STN-DBS conditions, and turn duration significantly lower with all DBS conditions relative to Off STN DBS condition (eFigure 3), with *hotspot* relative to motor and outside STN DBS conditions, and with ring-mode relative to motor, *falls hotspot* and outside STN DBS conditions (eFigure 3).

Effects of acute directional STN-DBS on clinical gait and motor disability scores

During the cross-over randomized part at month 7, we observed significant improvements in the axial and GABS scores with all DBS conditions compared to the Off DBS condition (Figure 9). The most substantial improvements were achieved with the *FOG hotspot* STN-DBS condition. These improvements were statistically significant when compared to motor STN (estimate for axial score [SE] = 2.44 [0.89], $p = 0.018$; estimate for GABS score [SE] = 5.00 [2.11], $p = 0.037$), *falls hotspot* (estimate for axial score [SE] = 3.22 [0.89], $p = 0.002$; estimate for GABS score [SE] = 7.89 [2.11], $p = 0.001$), and outside STN (estimate for axial score [SE] = 3.44 [0.89], $p = 0.001$; estimate for GABS score [SE] = 5.89 [2.11], $p = 0.017$) DBS conditions. While there was also a trend of improvement in the axial and GABS scores with *FOG hotspot* compared to ring-mode STN DBS, this difference did not reach statistical significance (estimate for axial score [SE] = 1.44 [0.89], $p = 0.15$; estimate for GABS score [SE] = 2.11 [2.11], $p = 0.37$). Furthermore, there were no significant differences between ring-mode and motor (axial score, estimate [SE] = 1.00 [0.89], $p = 0.31$; GABS score, estimate [SE] = 3.78 [2.11], $p = 0.12$), *falls hotspot* (axial score, estimate [SE] = 1.00 [0.89], $p = 0.16$, GABS score, estimate [SE] = 2.89 [2.11], $p = 0.22$) and outside (axial score, estimate [SE] = 1.78 [0.89], $p = 0.081$, GABS score, estimate [SE] = 3.78 [2.11], $p = 0.12$) STN-DBS conditions (Figure 9).

Regarding the MDS-UPDRS III score, we observed significant reductions with all DBS conditions compared to Off DBS (Figure 9). Conversely, the MDS-UPDRS III score was significantly higher with outside STN-DBS condition compared to *FOG hotspot* (estimate [SE] = 17.78 [3.78], $p < 1.0e-5$), motor STN (estimate [SE] = 10.89 [3.78], $p = 0.01$), and ring-mode STN DBS (estimate [SE] = 18.11 [3.78], $p < 1.0e-5$) conditions. Similarly, the MDS-UPDRS III score was also significantly higher with *falls hotspot* relative to *FOG hotspot* (estimate [SE]

= 13.44 [3.78], $p = 0.002$) and ring-mode STN-DBS (estimate [SE] = 13.78 [3.78], $p = 0.001$) conditions. Lastly, there were no significant differences in the MDS-UPDRS part III scores between ring-mode, motor and *FOG hotspot* STN DBS conditions.

Effects of chronic directional STN-DBS on gait and balance disorders during the open label period

With *chronic FOG hotspot* at month 8 compared to the ring-mode STN-DBS condition at month 7, we observed no significance difference in the first component ($p = 0.88$), significant lower value for the second component ($p = 7.01e-12$) and higher value for the third component ($p < 2e-16$), indicating better postural control. At month 13, with chronic FOG hotspot relative to ring-mode STN-DBS condition, we also observed significant better forward and postural performances (Figure 10).

In terms of motor disability and clinical gait and balance scores, we observed no significance difference in the axial and MDS-UPDRS part III scores between ring-mode DBS at month 7 and *chronic FOG hotspot* STN DBS at month 8 and month 13 (Wilcoxon test, $p = 0.9$ and 0.96 for the axial and MDS-UPDRS III scores, respectively); nor for the GABS of FOG-Q scores (not shown).

Side-effects

We observed no adverse events during the randomized cross-over phase of the study protocol, and all active STN-DBS conditions were well tolerated by the patients. During the follow-up period, a total of seven adverse events were reported. These events primarily included rheumatological issues, such as lombosciatalgia and knee arthrosis, as well as the reoccurrence of parkinsonian motor signs, which required adjustments of the stimulation parameters. One patient (P01-03) had an unexpected neurostimulator arrest due to a complete discharge that occurred between two scheduled visits. One patient (P02-02) experienced a fall during the night, resulting in a minor scalp wound. One patient (P01-02) exhibited transient mild confusion the day following the STN-DBS surgery, that did not necessitate any specific therapeutic intervention and resolved spontaneously.

Discussion

In this randomized study, we have provided evidence for the first time that directional *FOG hotspot* STN-DBS offers superior improvements in postural control compared to both directional motor and ring-mode STN-DBS. Moreover, *FOG hotspot* STN-DBS results in better forward performance and reduced FOG episodes compared to directional motor STN-DBS. The advantages of *FOG hotspot* become even more evident when applied over a longer period in the open follow-up, showing improvements in forward performance and postural control, compared to ring-mode STN-DBS. We further elucidated the neural circuitry involved by modeling the VTA and conducted tractography analysis, which revealed that *FOG hotspot* VTAs are located at the center of the STN and encompass key hyperdirect cortical sensorimotor, premotor, SMA and anterior cingulum fiber tracts. The *motor hotspot* VTA was situated more posteriorly and dorsally within the STN and exhibited a similar distribution of hyperdirect fiber tracts to *FOG hotspot*. All patients tolerated well directional STN-DBS.

Individualized directional FOG hotspot stimulation for enhanced outcomes in gait control and FOG

Both directional *FOG hotspot* and motor STN-DBS yielded remarkable improvements in gait and balance disorders, with mean reductions of 61% and 51% decreases in the GABS score relative to Off DBS state, respectively, in these patients with severe FOG prior to surgery. However, directional *FOG hotspot* demonstrated superior effects, particularly in gait initiation and postural control, with higher forward performance (1st component) and reduced postural instability (2nd component). These findings align with previous retrospective studies conducted in larger patient cohorts where FOG relief post-surgery was associated with DBS located in a more central-dorsal part of the STN.^{16,19} This could be attributed to the selective modulation of lower limb-related neurons shown to be located at the ventro-central portion of the STN.^{38,39} The observed improvement in FOG with both forms of directional STN-DBS is likely connected to the preferential recruitment of cortico-subthalamic fibers originating from the SMA, pre-SMA and premotor areas and anterior cingulate, as recently reported^{16,19,22,23} This aligns with the known role of the SMA/pre-SMA-basal ganglia network in locomotor control and FOG occurrence.^{3,11,40} Previous imaging studies have demonstrated the involvement of the SMA and pre-SMA in gait initiation internally triggered, or walking during double-task or conflict situations,⁴¹ and structural and functional abnormalities of these networks have been

reported in PD patients with FOG,^{42,43} also in relation with gait initiation deficits.^{44,45} Notably, these patients exhibit decreased grey matter volume, functional hypoactivity at rest, and increased cortical activity with decreased STN activity during motor arrests.^{11,46–48} Non-invasive brain stimulation has also provided evidence for the role of these cortical areas in gait initiation and postural control in humans with reduced APAs duration prior to gait initiation in healthy subjects and parkinsonian patients after SMA stimulation.^{49,50} Interestingly, the VTA connectivity profiles for *FOG hotspot* FOG was slightly different between the two hemispheres, with stronger connectivity to cortical areas observed on the right side, as also observed in our previous retrospective study.²² This suggests a potential dominant role of the right STN in gait control,¹⁹ although clinical studies comparing the effects of right and left STN-DBS have not unequivocally demonstrated such differences.^{51–53}

When applied within the more posterior-dorsal motor part of the STN, we observed more FOG episodes compared to *FOG hotspot* STN-DBS, even though the hyperdirect cortico-STN connectivity profile between these two directional STN-DBS was not different. This suggests that the better outcomes on FOG and postural control with *FOG hotspot* STN-DBS do not solely rely on the modulation of hyperdirect cortico-STN pathways but may also involve the modulation of other pathways. Specifically, *FOG hotspot* directional STN-DBS could affect descending STN-MLR pathways, as recently reported and associated with FOG improvement following surgery.^{19,23} Histological studies In non-human primates and connectome studies in healthy adults have demonstrated that the projections from the MLR primarily target the central and anterior portions of the STN.⁵⁴ In PD patients with FOG and/or falls, research has demonstrated neuronal degeneration within the MLR and functional hypoactivity within the STN-MLR networks.^{42,55} Lesions in the MLR in animal models of PD also resulted in postural instability and falls.⁵⁶ Therefore, the additional modulation of the STN-MLR tracts may also contribute to the enhanced improvement in dynamic postural control during walking observed in patients with *FOG hotspot* stimulation, with increased APAs, reduced double-stance duration, and narrower and step width (as also reflected by the 2nd and 3rd components scores of gait initiation).

Ultimately, the combination of modulation of both hyperdirect premotor-STN and STN-MLR pathways, with minimal or no impact on prefrontal cortico-STN pathway, appears to be the best pattern to improve FOG and postural instability.^{19,22}

FOG hotspot versus ring-mode for treating gait and balance disorders

Throughout the open-label follow-up period (M7 to M13), directional *FOG hotspot* STN-DBS was maintained in all patients except one. Although no significant clinical differences were observed between these two DBS conditions, gait recordings revealed a deterioration in postural control with ring-mode STN-DBS (2nd and 3rd components), and reduced forward performance (1st component), compared to *chronic FOG hotspot* STN-DBS. These results highlight that ring-mode STN-DBS not only fails to improve postural control but may even exacerbate it, as reported in previous studies.^{16,18,57} This alteration in postural control observed with ring-mode STN-DBS could potentially be related to the spread of VTAs to other neuronal pathways beyond the STN. The VTAs connectivity profile demonstrated that both ring-mode and *chronic FOG hotspot* STN-DBS conditions preferentially modulated premotor cortico-STN pathways, with similar VTAs volumes observed between the two DBS conditions, with only a slight additional connectivity with left prefrontal and temporal cortico-STN fiber tracts with ring-mode DBS (44 to 48 brodmann areas). Increased connectivity with prefrontal areas has previously been associated with less improvement in FOG.^{19,22} In PD patients with FOG, increased functional connectivity between prefrontal areas and the STN has been reported^{40,58} and was thought to act as a compensation to overcome the motor blockages but without successfully avoiding FOG episodes. Therefore, ring-mode STN DBS may disrupt this compensation mechanism and aggravate FOG or falls. Another possibility is that ring-mode DBS affects other descending pathways or closed structures that are also involved in postural control, such as the red nucleus or the ponto-cerebellar tracts.¹⁹

Limitations

Several limitations should be considered. The relatively small number of patients included in this study prevents the generalization of results. Nevertheless, we selected patients with severe FOG before surgery and conducted a randomized double-blind study with comprehensive assessments, including objective gait recordings. Additionally, we utilized an atlas to locate and modelize the VTAs. However, individualized reconstruction and visualization of the *FOG hotspot* and motor STN area were performed for each patient using preoperative MRI and post-operative CT-scan to ensure no overlap between directional VTAs for each individual patient.

Conclusion

This study demonstrates that PD patients with severe FOG can derive substantial benefits from directional STN-DBS, particularly when individualized targeting of the *FOG hotspot* within a more central and dorsal region of the STN is employed. This approach may help avoid potential side-effects of ring-mode STN-DBS on postural control. Future research should further explore the effects of directional STN-DBS in PD patients with residual post-operative FOG, particularly in relation to individual connectivity profiles with other STN fiber tracts, such as the STN-MLR or STN-cerebellar networks. These findings offer promising insights into improving the treatment of FOG and associated motor disorders in PD.

Data availability

Acknowledgments:

The authors would like to warmly acknowledge the dedication with which our patients participated in this research, and to Sabine Leger and Anais Hervé for assistance in managing the research program, and to Julie Bourilhon for her dedicated efforts in evaluating the patients.

Study Funding

This study was supported by Boston Scientific, and Agence nationale de la recherche. The funding source has no role in the analysis and interpretation of the data, and writing of the report.

Competing interests

S Cherif, N Tempier, B Lau, E Bardinnet, E Hainque, D Maltete, S Derrey, M Yeche, G Temiz, D Banner, declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

C Karachi received personal fees from Boston Medtronic for scientific board.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online?

Table 1. Demographic and clinical characteristics of PD patients at inclusion

	P02-01	P02-02	P02-03	P02-04	P02-05	P02-06	P01-01	P01-02	P01-03	P01-04	mean± sd
AGE (years)	60	63	62	68	58	68	54	63	51	48	59.5 ± 6.7
Sex M/F	M	M	M	M	M	M	F	M	F	M	8M/2F
Disease duration (years)	13	16	9	17	6	11	11	11	12	10	11.6 ± 3.2
UPDRS part III OFF/ON (0-109)	43/10	51/10	44/2	35/11	34/10	23/6	64/14	34/7	56/20	39/9	42.3 ± 12.07/ 9.9 ± 4.8
Axial Score OFF/ON (0-24)	11/3	5/2	12/0	15/7	8/3	6/1	20/3	8/2	17/10	12/4	11.4 ± 4.8 / 3.5 ± 2.9
GABS Score OFF/ON (0-67)	32/4	11/0	23/0	43/12	26/8	17/1	55/9	17/6	41/9	32/7	29.7 ± 13 / 5.6 ± 4.0
FOG Q (0-64)	25	19	28	28	22	21	22	24	35	33	25.7 ± 5.2
MoCA (0-30)	26	29	27	27	28	28	26	26	25	30	27.2 ± 1.5
HAD (0-42)	25	9	15	17	15	10	14	16	14	4	13.9 ± 5.5
PDQ-39 (0-100)	27.9	25.8	46.3	29.4	30.9	12.2	16.7	29.2	44.8	10.6	27.4 ± 12.1
LEDD OFF (mg/d)	1630	875	860	1725	625	2200	1545	800	2200	1500	1396 ± 578

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GABS : Gait and balance Scale; FOG-Q: freezing of gait questionnaire; MoCA : Montreal Cognitive Assessment; HAD : Hospital Anxiety and Depression; PDQ-39 : Parkinson's Disease questionnaire; LEDD: levodopa equivalent daily dosage (mg/day)

Table 2. DBS parameters settings at M7 with ring-mode and directional motor, FOG hotspot, falls hotspot and outside the STN DBS conditions, and at M8

Right/Left side	P02-01	P02-02	P02-03	P02-04	P02-05	P02-06	P01-01	P01-02	P01-03	P01-04
Ring-mode										
Contact	Right : 5-6-7 Left : 2-3-4	Right: 5-6-7 Left: 5-6-7	Right: 2-3-4 Left: 2-3-4	Right: 5-6-7 Left: 2-3-4	Right: 2-3-4 Left: 2-3-4	Right: 2-3-4 Left: 2-3-4	Right: 5-6-7 Left: 2-3-4	Right: 5-6-7 Left: 5-6-7	Right: 2-3-4 Left: 5-6-7	Right: 2-3-4 Left: 2-3-4
Pulse width (μs)	90/80	90/80	60/60	60/70	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60
Frequency (Hz)	130/130	130/130	130/180	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130
Amplitude (mA)	5/3.6	3/3.6	3.2/3.8	2.1/3.5	2.9/2.7	3.3/5.6	2.6/3.1	1.6/1.7	2.5/1.9	2.2/2.2
Motor										
Contact	Right: 8-100% Left : 4-45%, 6-45%, 7-10%	Right : 8-100% Left : 3-5%, 4-15%, 6-20%, 7-60%	Right : 5-35%, 6-35%, 8-30% Left: 6-100%	Right: 2-15%, 3-5%, 5-60%, 6-20% Left: 5-50%, 7-50%	Right: 2-8%; 4-2%, 5-68%, 7-22% Left: 5-71%, 6-26%, 7-3%	Right : 3-100% Left : 3-22%, 4-8%, 6-52%, 7-18%	Right: 5-75%, 7-25% Left: 7-80%, 4-20%	Right: 8-50%, 5-25%, 6-25% Left: 5-52%, 8-30%, 7-18%	Right: 8-50%, 5-50% Left: 7-50%, 8-50%	Right: 8-60%, 7-20%, 5-20% Left: 7-100%
Pulse width (μs)	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60
Frequency (Hz)	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130
Amplitude (mA)	2.5/2.5	2.5/2.5	2.5/2.5	2.0/2.0	2.4/2.4	2.0/2.0	2.2/2.1	1.8/1.8	2.0/2.0	2.0/2.0
FOG hotspot										
Contact	Right : 1-22%/2-68%/4-2%/5-8% Left: 5-75%, 6-25%	Right : 2-10%, 3-10%; 5-40%, 6-40% Left: 1-30%, 2-35%, 3-35%	Right: 4-90%, 7-10% Left: 4-100%	Right: 2-45%, 4-15%, 5-30%, 7-10% Left: 2-22%, 3-8%, 5-52%, 6-18%	Right: 4-100% Left: 1-20%, 4-80%	Right : 1-40%, 4-60% Left : 1-30%, 2-35%, 4-35%	Right: 7-20%, 6-20%, 4-30%, 3-30% Left: 2-75%, 3-25%	Right: 7-70%, 4-30% Left: 6-80%, 3-20%	Right: 6-68%, 7-22%, 8-10% Left: 2-15%, 3-15%, 5-35%, 6-35%	Right: 3-60%, 6-40% Left: 3-80%, 1-20%
Pulse width (μs)	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60
Frequency (Hz)	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130

Amplitude (mA)	2.5/2.5	2.5/2.5	2.5/2.5	2.0/2.0	2.0/2.0	2.0/2.0	2.8/2.4	1.8/1.8	2.0/2.0	2.0/2.0
Falls hotspot										
Contact	Right: 5-50%, 6-50% Left : 3-90%, 1-10%	Right: 1-10%, 2-68%, 2-22% Left: 8-100%	Right: 8-100% Left: 8-100%	Right: 8-100% Left: 8-100%	Right : 8-100% Left : 8-100%	Right : 6-100% Left : 5-70%, 8-30%	Right: 8-100% Left: 8-100%	Right: 8-100% Left: 5-6-7	Right: 1-100% Left: 1-70%, 2-15%, 3-15%	Not done
Pulse width (μs)	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	Not done
Frequency (Hz)	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	Not done
Amplitude (mA)	2.0/2.0	2.5/2.5	1.3/2.0	2.0/2.0	2.0/2.0	2.0/2.0	2.0/2.0	1.6/1.7	1.6/1.8	Not done
Outside										
Contact	Right: 1-100% Left: 4-100%	Right: 1-100% Left: 1-100%	Right: 1-100% Left: 7-50%, 8-50%	Right: 1-100% Right : 1-100%	Right : 1-100% Right : 1-100%	Right : 8-100% Left : 8-100%	Right: 1-100% Left: 1-100%	Right: 1-100% Left: 8-100%	Right: 1-100%, Left: 1-100%	Right: 1-100%, Left: 1-100%
Pulse width (μs)	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60
Frequency (Hz)	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130
Amplitude (mA)	2.5/2.5	2.5/2.5	1.3/1.3	1.8/2.0	1.0/1.0	2.0/1.8	2/1.6	1.8/1.6	0.5/1.0	1.5/1.5
Chronic FOG hotspot (M8)										
Contact	Right : 1-22%/2-68%/4-2%/5-8% Left: 5-75%, 6-25%	Right: 2-10%, 3-10%; 5-40%, 6-40% Left: 1-30%, 2-35%, 3-35%	Right: 4-90%, 7-10% Left: 4-100%	Right: 2-45%, 4-15%, 5-30%, 7-10% Left: 2-22%, 3-8%, 5-52%, 6-18%	Right: 4-100% Left: 1-20%, 4-80%	Right : 1-40%, 4-60% Left : 1-30%, 2-35%, 4-35%	Right: 1-100% Left: 1-100%	Right: 1-100% Left: 8-100%	Right: 1-100%, Left: 1-100%	Right: 1-100%, Left: 1-100%
Pulse width (μs)	90/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60	60/60
Frequency (Hz)	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130	130/130
Amplitude (mA)	4.5/3.5	3.5/3.8	3.0/3.0	2.3/2.2	2.6/2.4	2.8/3.0	2/1.6	1.8/1.6	0.5/1.0	1.5/1.5

Figure legends

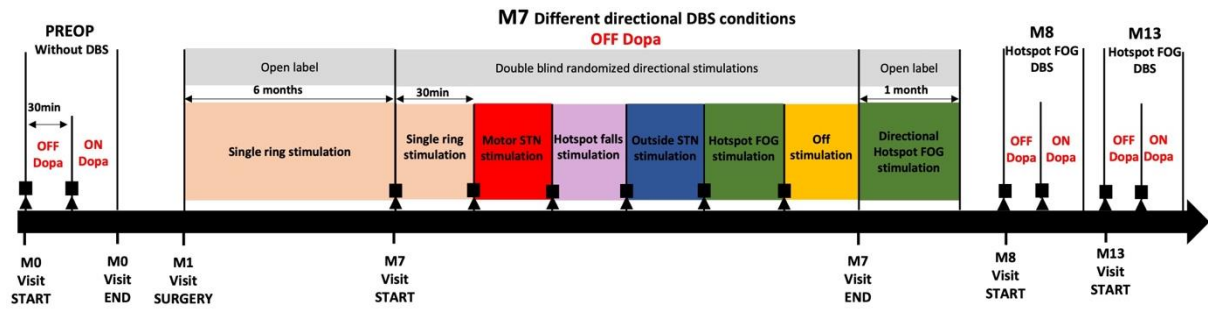


Figure 1. Study design

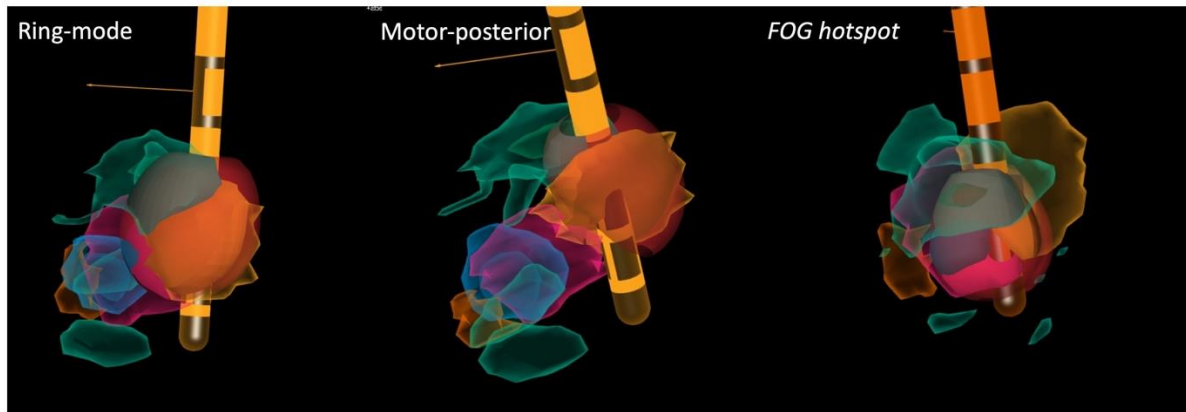


Figure 2. 3D representation of the VTA models for ring-mode and directional motor-posterior and FOG hotspot STN-DBS in one patient (one side).

The different subregions of the STN are represented in light yellow (posterior-motor), pink (central-associative) and orange (anterior-limbic), with the FOG hotspot represented in light blue and falls hotspots in green. This representation is reconstructed with the preoperative brain MRI and post-operative CT-scan, and using BRAINLAB® software. The VTAs for each DBS conditions are represented as a red color spheric volume.

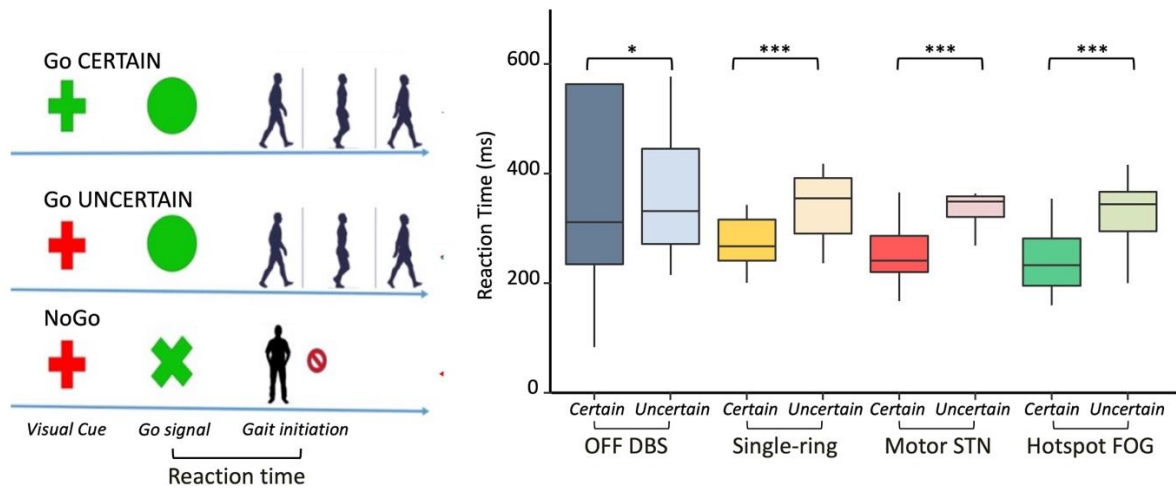


Figure 3. Reaction time during CERTAIN and UNCERTAIN gait initiation trials with single-ring, directional motor and hotspot FOG STN DBS, and without STN-DBS (OFF DBS).

Left panel: gait initiation task, with Go CERTAIN where the subject initiated gait in each trial and Go UNCERTAIN where the subject initiated gait depending the Go (green circle)/No Go signal (green cross). Right panel: reaction time (delay between the visual cue and start of the gait initiation, i.e. t_0) during Go CERTAIN and Go UNCERTAIN trials without DBS (OFF), and with single-ring, directional motor and FOG hotspot STN-DBS. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 10^{-4}$.

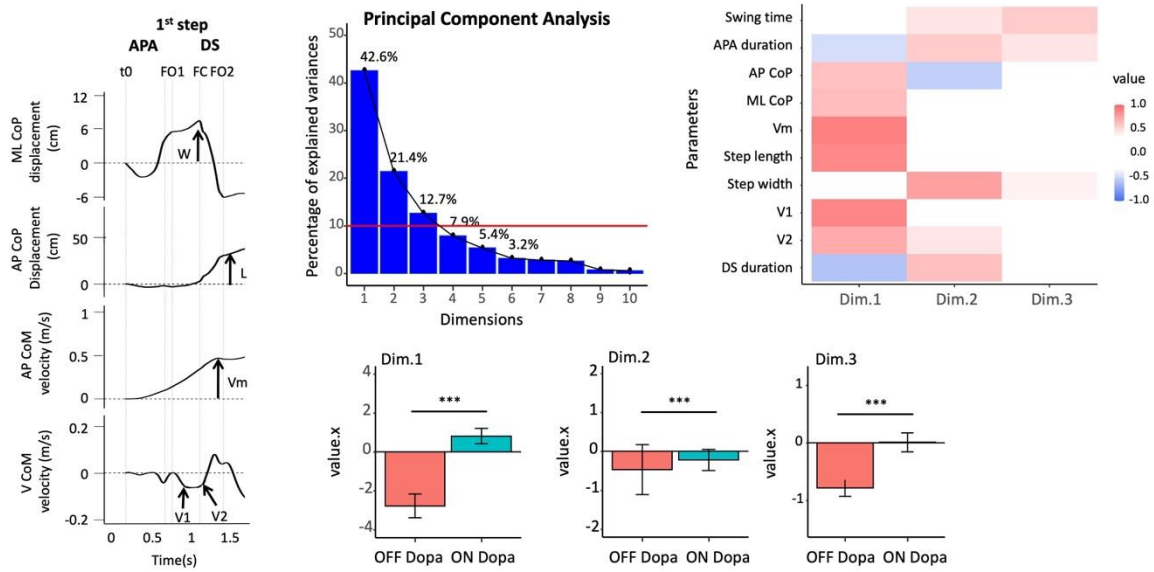


Figure 4. Gait initiation parameters and effects of levodopa treatment

Left panel: gait initiation parameters extracted from the mediolateral (ML) and anteroposterior (AP) displacements of the centre of foot pressure (CoP); and AP and vertical (V) velocities of the centre of mass (CoM). It includes the width (W), length (L), maximal velocity (Vm) of the first step, the minimal vertical velocity (V1) during the anticipatory postural adjustments (APA) phase and at the time of foot-contact (FC). The duration of the APA phase was the delay between the first biomechanical event (t0) and the foot-off of the limb (FO1). The double-stance duration (DS) was the delay between the FC and the second foot-off (FO2). Middle panel: results of the principal component analysis (PCA). Right panel: parameters included in the first 3 dimensions. Bottom panel: effect of levodopa treatment on the 3 main dimensions extracted from the PCA.

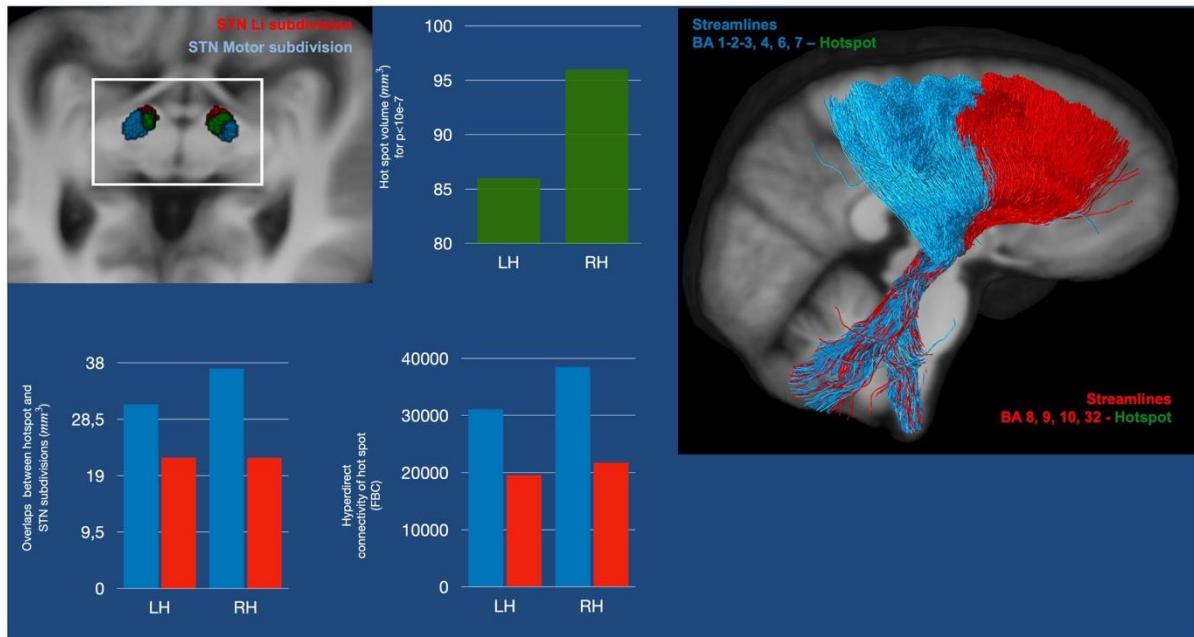


Figure 5. VAT modelization of the hotspot FOG and individual cortico-subthalamic tractography analysis.

Upper left and middle panels: Subthalamic (STN) clusters obtained with hierarchical clustering from a posterior axial view (upper panel) and histogram of the volume of the hotspot FOG for the left (LH) and right (RH) hemispheres. Bottom panels: Histograms showing the overlaps between the FOG hotspot and the STN subdivisions (left panel) obtained with connectivity profiles with Brodmann areas (BA), which are outlined regarding their functions (sensorimotor in blue, prefrontal in red), and tract density values on the y-axis for respectively cluster 1 in blue and cluster 2 in red for left and right hemispheres (LH and RH) of the FOG hotspot (right panel). Right panel: visualization of the cortico-STN streamlines arising from prefrontal cortical areas (red streamlines, BA 8,9,10,32), sensorimotor (BA 1-2-3, 4, 6) and parietal (BA 7) cortical areas (blue streamlines) included in the FOG hotspot.

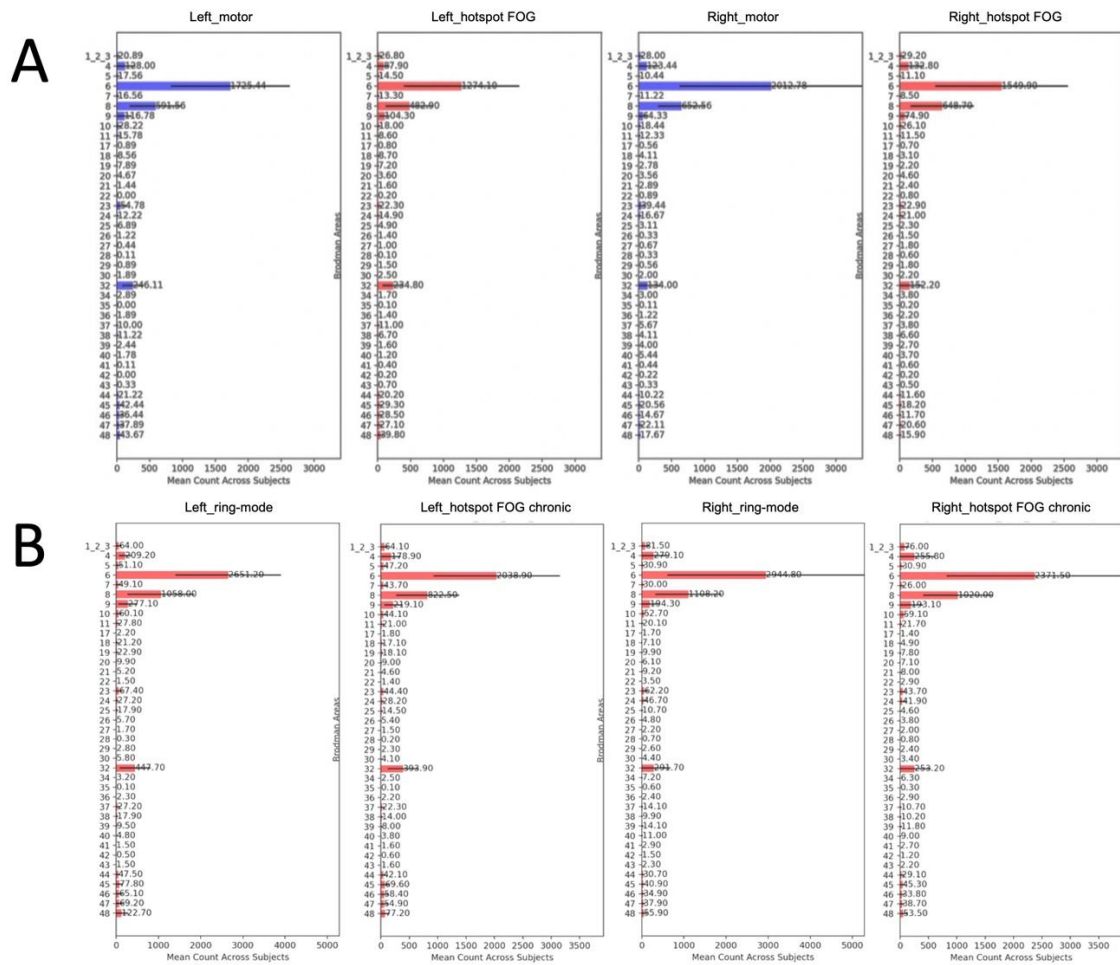


Figure 6. Connectivity profile of directional motor and FOG hotspot STN-DBS for the left and right hemispheres.

Each graph reports the mean number of hyperdirect fiber tracts from the 48 Brodmann areas included in the VTAs for A) directional motor (blue) and FOG hotspot STN-DBS (red); and B) with ring-mode and chronic hotspot FOG at month 8 (B).

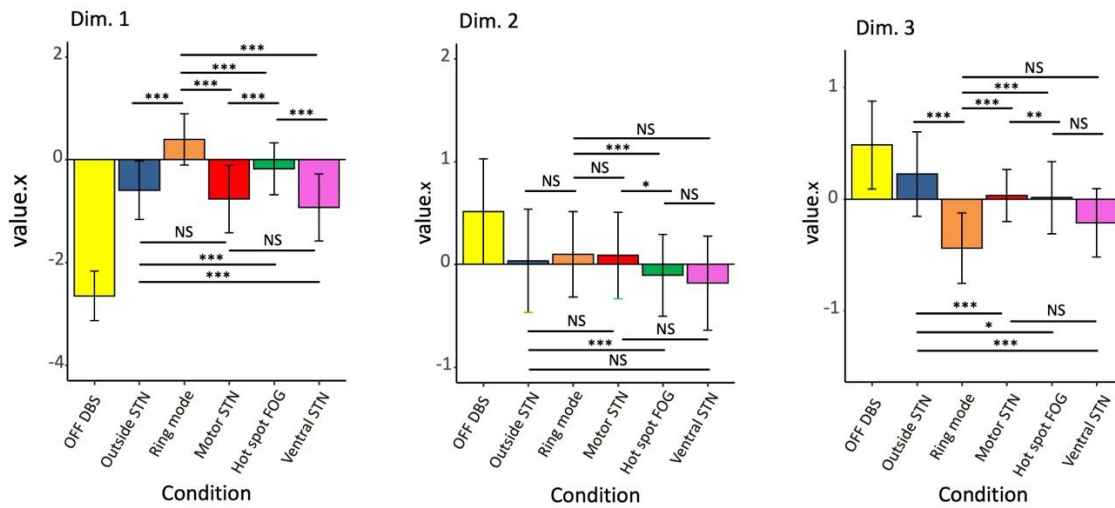


Figure 7. Effects of single-ring and directional STN DBS on gait initiations parameters

From left to right panel: effects of each DBS condition on the three main dimensions extracted from the PCA analysis (same as in the Figure 4).

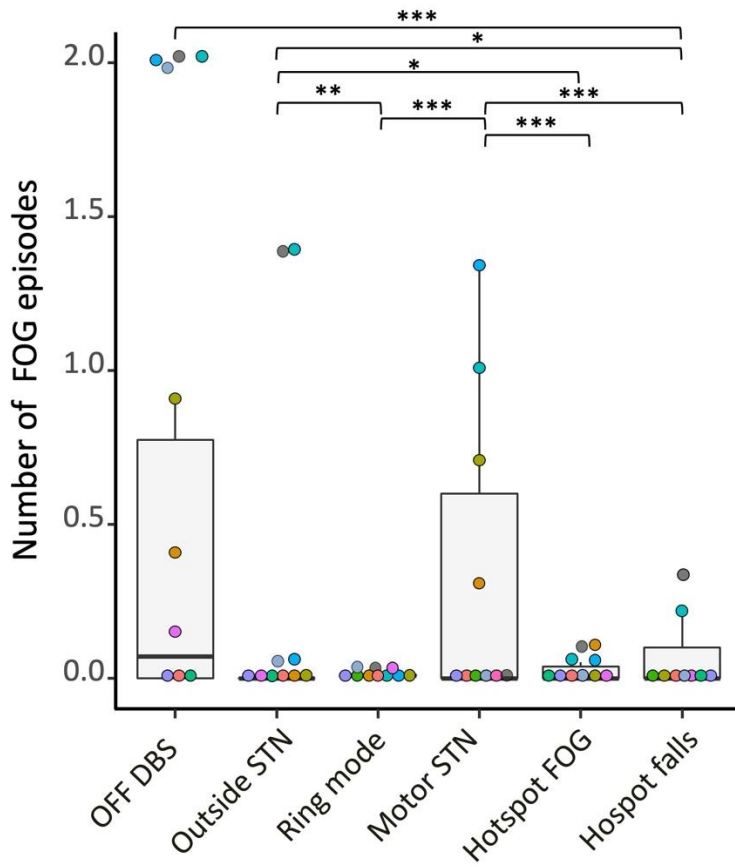


Figure 8. Effects of STN DBS on FOG episodes during forward walking.

Number of FOG episodes during gait recordings without STN-DBS (OFF), and with the five STN-DBS conditions: directional outside STN, motor STN, FOG hotspot, falls hotspot and with ring-mode STN-DBS. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 10^{-4}$

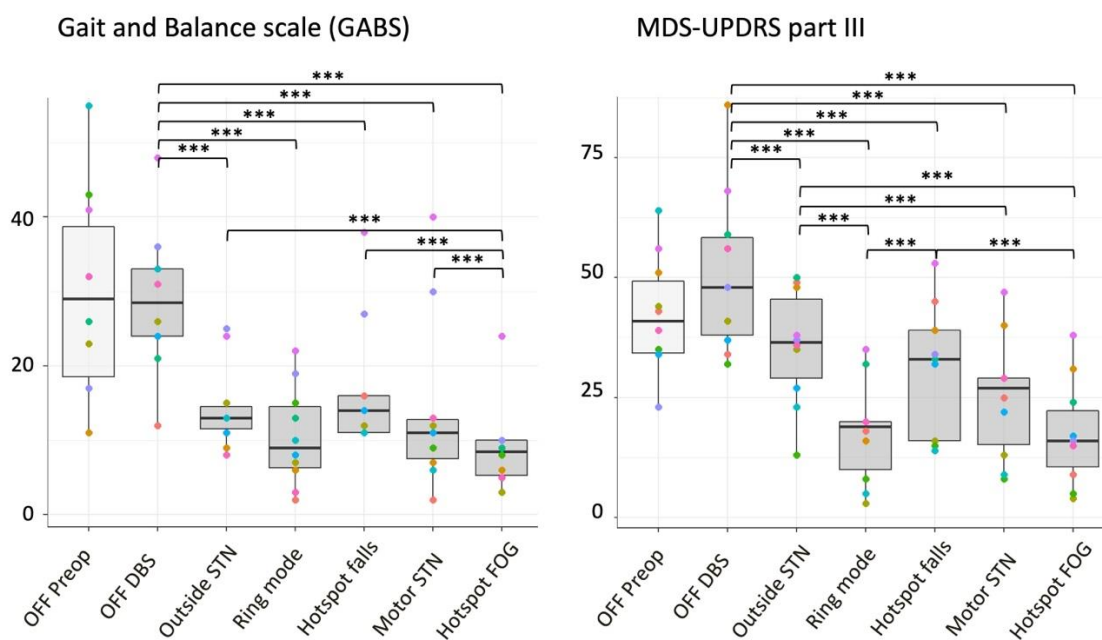


Figure 9. Effects of ring-mode and directional STN DBS on gait and balance disorders (GABS) and motor disability (MDS-UPDRS part III).

The graphs represent for the left panel the gait and balance scale (GABS) scores, and for the right panel the parkinsonian motor disability as measured with the MDS-UPDRS part III. Each color point represents an individual patient, and light and dark grey boxes parameters obtained in the OFF-Dopa condition before surgery (OFF Preop), and 6 months after surgery without DBS (OFF) and with the 5 conditions of directional or ring-mode STN-DBS. Horizontal black lines represent the estimated marginal mean for each condition, and the upper and lower bound of the grey rectangles the corresponding 95% confidence intervals. MDS-UPDRS= Movement-Disorders Society Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 10^{-4}$

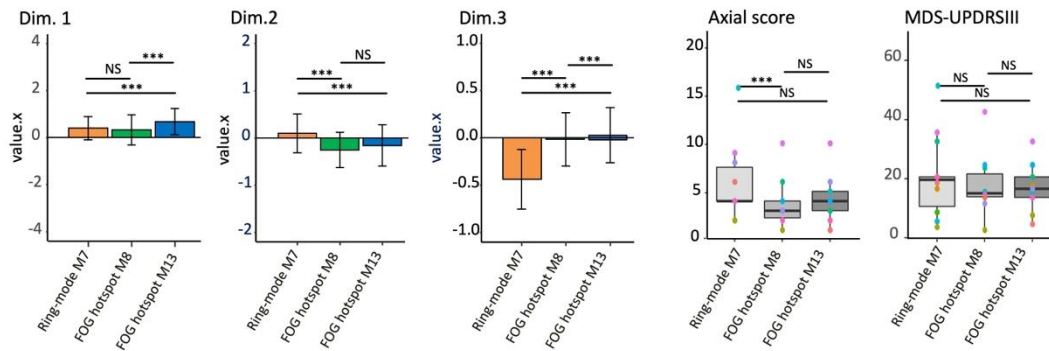


Figure 10. Effects of chronic directional hotspot FOG STN DBS on kinetic gait parameters, gait and balance disorders and motor disability.

Left: the graphs represent the mean and SD values for the 1st, 2nd and 3rd gait initiation components with ring-mode at M7 and at M8 and M13 with directional FOG hotspot. Right: the graphs represent the axial and parkinsonian motor disability score (measured with the MDS-UPDRS part III). Each color point represents an individual patient, and light and dark grey boxes parameters obtained at M7 with ring-mode and at M8 and M13 with directional FOG hotspot STN-DBS. Horizontal black lines represent the estimated marginal mean for each condition, and the upper and lower bound of the grey rectangles the corresponding 95% confidence intervals. MDS-UPDRS= Movement-Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *p<0.01, **p<0.001, ***p<10⁻⁴

References

1. 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):871-884. doi:10.1002/mds.20115
2. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248(11):950-958.
3. 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):734-744. doi:S1474-4422(11)70143-0 [pii] 10.1016/S1474-4422(11)70143-0
4. Nutt JG, Horak FB, Bloem BR. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov Disord.* 2011;26(6):1166-1174. doi:10.1002/mds.23588
5. Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):884-890. doi:10.1001/jamaneurol.2014.753
6. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2007;130(Pt 8):2123-2128. doi:awm142 [pii] 10.1093/brain/awm142
7. 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(Pt 6):1755-1762. doi:awq059 [pii] 10.1093/brain/awq059
8. Bharti K, Suppa A, Tommasin S, et al. Neuroimaging advances in Parkinson's disease with freezing of gait: A systematic review. *NeuroImage: Clinical.* Published online 2019. doi:10.1016/j.nicl.2019.102059
9. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: an in vivo positron emission tomography study. *Mov Disord.* 2014;29(9):1118-1124. doi:10.1002/mds.25929
10. Canu E, Agosta F, Sarasso E, et al. Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(12):5064-5078. doi:10.1002/hbm.22994
11. Fasano A, Herman T, Tessitore A, Strafella AP, Bohnen NI. Neuroimaging of Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(2):241-254. doi:10.3233/JPD-150536
12. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1105-1111.

13. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(5):595-600.
14. Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1431-1437. doi:70/16_Part_2/1431 [pii] 10.1212/01.wnl.0000310416.90757.85
15. Vercruyse S, Vandenberghe W, Munks L, Nuttin B, Devos H, Nieuwboer A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease: a prospective controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):871-877. doi:jnnp-2013-306336 [pii] 10.1136/jnnp-2013-306336
16. Karachi C, Cormier-Dequaire F, Grabli D, et al. Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;62:91-97. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.01.021
17. Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology*. 2001;57(1):144-6.
18. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):98-110. doi:nrneurol.2014.252 [pii] 10.1038/nrneurol.2014.252
19. Fan H, Guo Z, Jiang Y, et al. Optimal subthalamic stimulation sites and related networks for freezing of gait in Parkinson's disease. *Brain Commun*. 2023;5(5):fcad238. doi:10.1093/braincomms/fcad238
20. Fasano A, Herzog J, Seifert E, et al. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord*. 2011;26(5):844-851. doi:10.1002/mds.23583
21. Moreau C, Defebvre L, Destee A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2008;71(2):80-84. doi:01.wnl.0000303972.16279.46 [pii] 10.1212/01.wnl.0000303972.16279.46
22. Temiz G, Santin M des N, Olivier C, et al. Freezing of gait depends on cortico-subthalamic network recruitment following STN-DBS in PD patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;104:49-57. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.10.002
23. Strelow JN, Baldermann JC, Dembek TA, et al. Structural Connectivity of Subthalamic Nucleus Stimulation for Improving Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis*. 2022;Apr 11. doi:10.3233/JPD-212997
24. Timmermann L, Jain R, Chen L, et al. Multiple-source current steering in subthalamic

- nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):693-701. doi:10.1016/S1474-4422(15)00087-3
25. Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord.* 2017;32(10):1380-1388. doi:10.1002/mds.27093
 26. Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, et al. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation.* 2022;25(6):817-828. doi:10.1111/ner.13407
 27. Ramanathan PV, Salas-Vega S, Shenai MB. Directional Deep Brain Stimulation-A Step in the Right Direction? A Systematic Review of the Clinical and Therapeutic Efficacy of Directional Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *World Neurosurg.* 2023;170:54-63.e1. doi:10.1016/j.wneu.2022.11.085
 28. Debove I, Petermann K, Nowacki A, et al. Deep Brain Stimulation: When to Test Directional? *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(3):434-439. doi:10.1002/mdc3.13667
 29. Pintér D, Járdaházi E, Balás I, et al. Antiparkinsonian Drug Reduction After Directional Versus Omnidirectional Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation.* 2023;26(2):374-381. doi:10.1016/j.neurom.2022.01.006
 30. Bourilhon J, Olivier C, You H, et al. Pedunculopontine and Cuneiform Nuclei Deep Brain Stimulation for Severe Gait and Balance Disorders in Parkinson's Disease: Interim Results from a Randomized Double-Blind Clinical Trial. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(2):639-653. doi:10.3233/JPD-212793
 31. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340
 32. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, et al. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J Neurol Sci.* 2004;217(1):89-99.
 33. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(5):655-661. doi:10.1002/mds.21745
 34. 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(5):353-357.
 35. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73(21):1738-1745.

doi:73/21/1738 [pii] 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47

36. Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(6):318-324.
37. 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(2):208-219. doi:10.3171/2008.3.17469
38. Romanelli P, Bronte-Stewart H, Heit G, Schaal DW, Esposito V. The functional organization of the sensorimotor region of the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(5-6):222-229. doi:10.1159/000082778
39. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain.* 2001;124(Pt 9):1777-90.
40. 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(Pt 1):59-72. doi:awq324 [pii] 10.1093/brain/awq324
41. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience.* Published online 2008. doi:10.1038/nrn2478
42. Fling BW, Cohen RG, Mancini M, et al. Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PLoS One.* 2014;9(6):e100291. doi:10.1371/journal.pone.0100291 PONE-D-14-12711 [pii]
43. 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. doi:10.1371/journal.pone.0090634
44. Nachev P, Wydell H, O'neill K, Husain M, Kennard C. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage.* 2007;36 Suppl 2(3-3):T155-163. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.034
45. Delval A, Tard C, Defebvre L. Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2014;44(1):69-76. doi:10.1016/j.neucli.2013.10.127
46. Shine JM, Matar E, Ward PB, et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain.* 2013;136(Pt 4):1204-1215. doi:10.1093/brain/awt049

47. Georgiades MJ, Shine JM, Gilat M, et al. Hitting the brakes: Pathological subthalamic nucleus activity in Parkinson's disease gait freezing. *Brain*. Published online 2019. doi:10.1093/brain/awz325
48. Tard C, Delval A, Devos D, et al. Brain metabolic abnormalities during gait with freezing in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2015;307:281-301. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.08.063
49. Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2009;164(2):877-885. doi:S0306-4522(09)01295-0 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2009.08.002
50. Richard A, Van Hamme A, Drevelle X, Golmard JL, Meunier S, Welter ML. Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience*. 2017;358. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.06.047
51. Castrioto A, Meaney C, Hamani C, et al. The dominant-STN phenomenon in bilateral STN DBS for Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2011;41(1):131-137. doi:10.1016/j.nbd.2010.08.029
52. Meoni S, Debû B, Pelissier P, et al. Asymmetric STN DBS for FOG in Parkinson's disease: A pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:94-99. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.02.032
53. Lizárraga KJ, Gnanamanogaran B, Al-Ozzi TM, et al. Lateralized Subthalamic Stimulation for Axial Dysfunction in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Mov Disord*. 2022;37(5):1079-1087. doi:10.1002/mds.28953
54. Sebille SB, Belaid H, Philippe AC, et al. Anatomical evidence for functional diversity in the mesencephalic locomotor region of primates. *Neuroimage*. 2017;147:66-78. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.12.011
55. 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(8):2745-2754. doi:42642 [pii] 10.1172/JCI42642
56. Gay M, Belaid H, Rogers A, et al. Anatomico-functional mapping of the primate mesencephalic locomotor region using stereotactic lesions. *Movement Disorders*. Published online 2020. doi:10.1002/mds.27983
57. Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie*

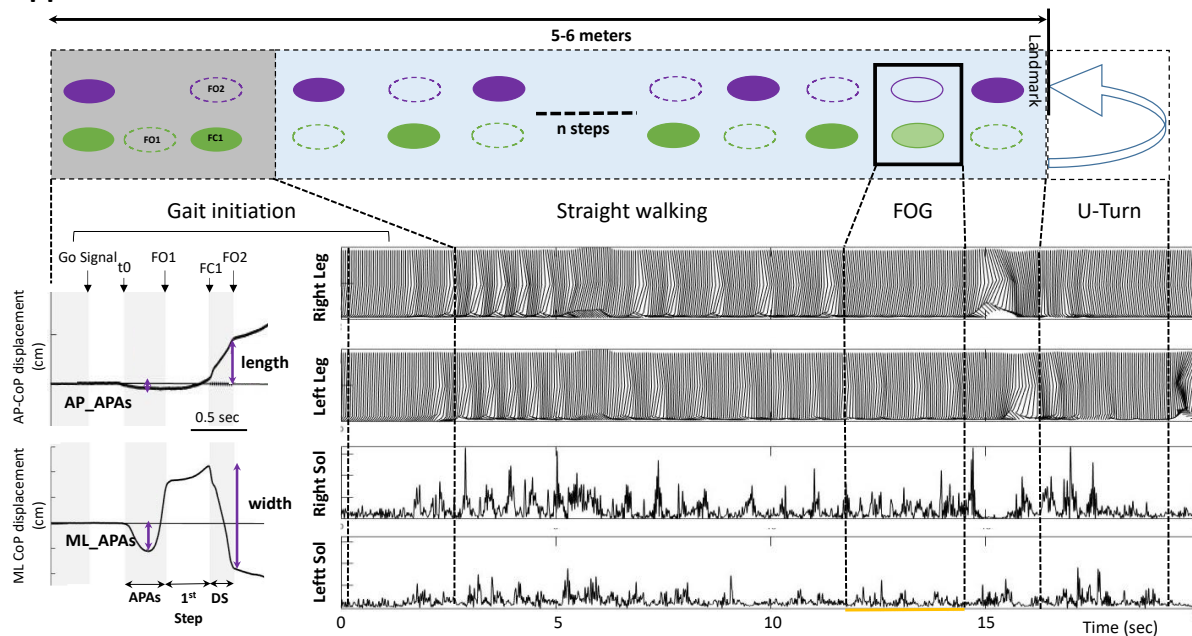
Clinique. 2015;45(4-5). doi:10.1016/j.neucli.2015.07.001

58. Bardakan M, Fink GR, Zapparoli L, Bottini G, Paulesu E, Weiss PH. Imaging the neural underpinnings of freezing of gait in Parkinson's disease. *NeuroImage Clinical*. 2022;35. doi:10.1016/j.nicl.2022.103123

Supplemental Material

Cherif et al. Does directional deep brain subthalamic stimulation better improve freezing of gait in Parkinson's disease patients : A randomized controlled study

Supplemental Methods



eFigure 1. Recordings of gait initiation, straight-line walking and turn using the force platform and VICON system

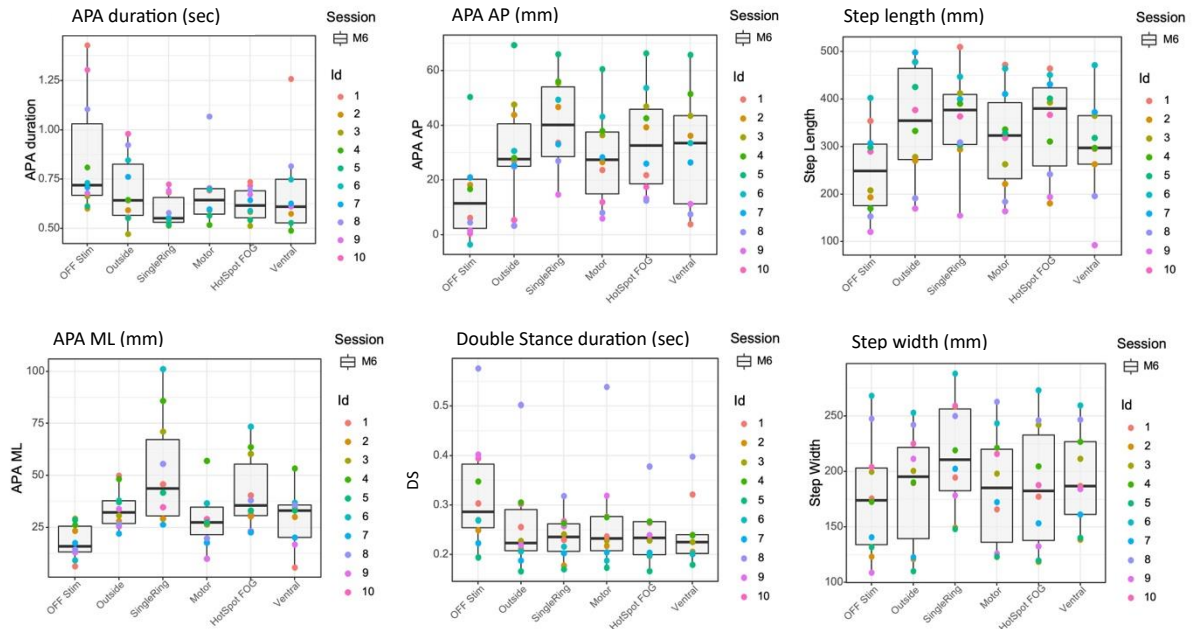
Top row The subject stands motionless on the force plate (Grey square) and initiates gait with his right leg (Gait initiation), and then walks straight forward self-paced, makes a half-turn to a landmark taped to the ground and comes back to the starting position. The standardized gait alternation is represented with green and purple filled ellipse when the foot is in floor contact a dotted outline ellipse during the swing phase of the foot. Freezing of gait episode is represented by the two feet on the ground. *Bottom row* Illustration of the AP and ML CoP displacements during the gait initiation phase (left). Events of the gait initiation task are represented with black arrows and grey and white columns. At bottom right, illustration of both pelvis, knee, and ankle kinematics (upper rows) and soleus EMG signal (lower rows) for right and left legs, during gait initiation, straight-line forward walking and U-turn. A FOG episode is characterized by an absence of forward movement, with attempts to lift the left foot from the ground, and bilateral simultaneous soleus muscle activity. AP: Anteroposterior; APAs: Anticipatory Postural Adjustments; CoP: Centre of foot Pressure; DS: double-stance phase; FC1: Foot Contact of the starting leg; FO1: Foot Off of the starting leg; FOG: Freezing of Gait; ML: Mediolateral; RT: Sol: Soleus; t0: time of the first biomechanical event corresponding to the beginning of the APAs.

Supplemental Results

During the randomized assessments, all gait initiation parameters were significantly improved with all conditions STN-DBS relative to OFF-DBS condition (eFigure 1).

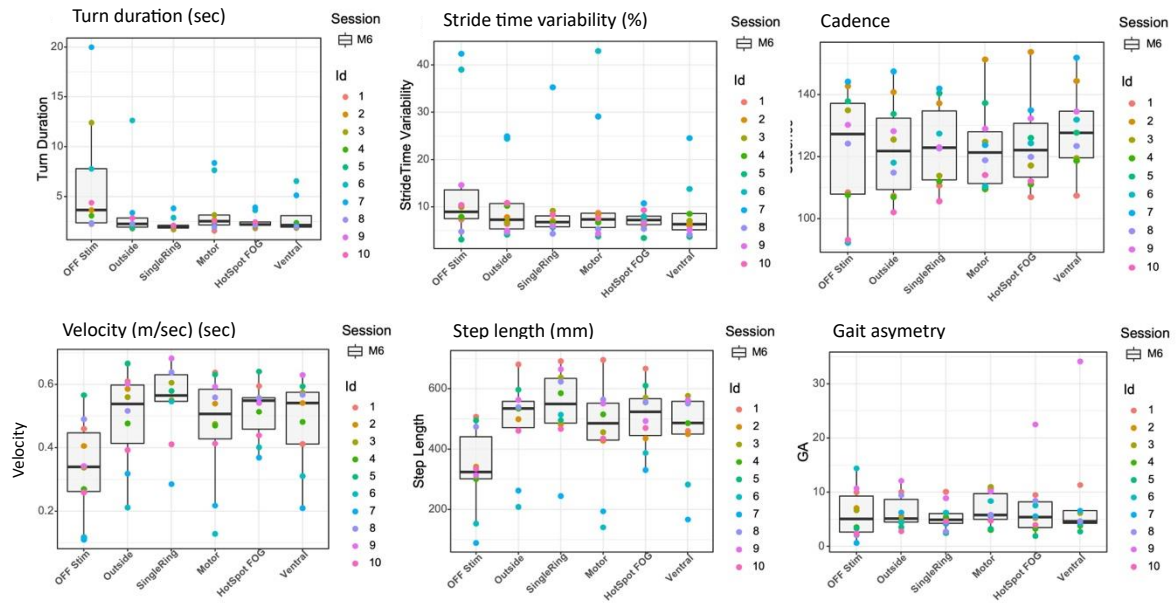
With ring-mode DBS, the AP APAs, ML APAs and step width were significantly higher, and the APAs duration significantly lower relative to other STN DBS conditions (eFigure 1).

The step length was also significantly higher and the double stance duration significantly lower with ring-mode DBS relative to directional motor, *falls hotspot* and outside STN-DBS conditions. Conversely, we found no significant differences in the step length, double stance duration between *FOG hotspot* FOG and ring-mode STN-DBS conditions.



eFigure 2. Effects of ring-mode and directional STN-DBS on gait initiation parameters

The graphs represent for the gait initiation parameters obtained without STN-DBS (OFF Stim), and with directional STN-DBS outside, in the motor, hotspot FOG, hotspot falls STN (ventral) areas and with single-ring mode. Each color point represents an individual patient. Horizontal black lines represent the estimated marginal mean for each condition, and the upper and lower bound of the grey rectangles the corresponding 95% confidence intervals.



eFigure 3. Effects of STN DBS on straightforward walking parameters

The graphs represent kinetics parameters of straightforward walking obtained without STN-DBS (OFF Stim), and with directional STN-DBS outside, in the motor, hotspot FOG, hotspot falls STN (ventral) areas and with single-ring mode. Each color point represents an individual patient. Horizontal black lines represent the estimated marginal mean for each condition, and the upper and lower bound of the grey rectangles the corresponding 95% confidence intervals.

8.6.3. Discussion article MAGIC

Dans ce travail de recherche, l'objectif était d'évaluer les effets de la SCP directionnelle du NST pour traiter de façon spécifique et ciblée les troubles de la marche, en particulier le FoG, des patients opérés. Ainsi, nous avons pu montrer que l'utilisation de ces électrodes dites « directionnelles » permet de choisir avec précision le volume et la forme du courant utilisé au sein de la région du NST, à condition de déterminer au préalable le site de stimulation optimal. La meilleure compréhension de la neuromodulation des circuits neuronaux a également orienté vers une optimisation de la SCP en regard des régions d'intérêt, mais aussi tout autour des différents noyaux cibles, pouvant apporter un bénéfice clinique additionnel en fonction des symptômes du sujet.

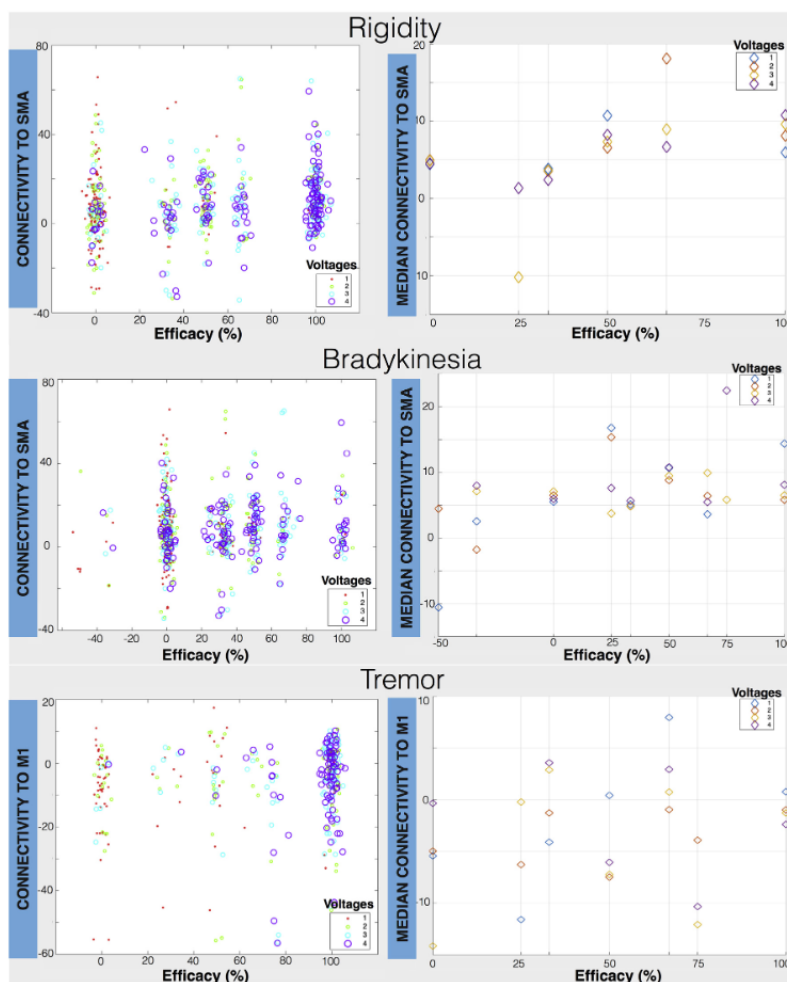


Figure 34 Relation entre l'amélioration de la rigidité, de l'akinésie et du tremblement, et la connectivité SMA-NST ou M1-NST (gauche), avec l'amplitude de stimulation (Droite).

Tirée de Akram et al., 2017

Au cours des dernières années, plusieurs équipes ont tenté de déterminer le(s) site(s) de stimulation pour obtenir le meilleur bénéfice clinique, en particulier pour les signes moteurs des patients avec maladie de Parkinson. Ainsi, il a été suggéré que la région postérieure et dorsale du NST apportait un meilleur bénéfice sur l'akinésie et la rigidité. Une amélioration préférentielle du tremblement serait obtenue si la SCP est appliquée au centre des régions latérales et supérieures du NST (Akram et al., 2017) l'amélioration de ces symptômes dopasensibles serait ainsi obtenue par la

modulation de la voie cortico-subthalamique hyperdirecte, spécifiquement en augmentant la connectivité de la voie NST-Cortex moteur primaire pour le tremblement, et de la voie NST-AMS pour l'amélioration de la bradykinésie et de la rigidité (Figure 34, Akram et al., 2017). Dans les suites de ces travaux « localisationnistes », plusieurs études comparatives ont ainsi été menées pour évaluer le(s) bénéfice(s) supplémentaires de la SCP directionnelle appliquée dans cette région dorsale-postérieure du NST en comparaison de la SCP non directionnelle ring-mode. En moyenne, il apparaît que la SCP directionnelle apporte un bénéfice comparable à la SCP non directionnelle avec une réduction des troubles moteurs (MDS-UPDRS III), une amélioration des activités de la vie quotidienne et de la qualité de vie (Ramanathan et al., 2022). Toutefois, une amélioration de la fenêtre thérapeutique a été rapportée avec, pour un bénéfice moteur comparable, une réduction de la quantité de courant délivrée de l'ordre de 40% (Rammo et al., 2021), une réduction supplémentaire des doses de traitement antiparkinsonien après la chirurgie, et aussi de certains effets secondaires, comme la dysarthrie (Pintér et al., 2023; Schnitzler et al., 2022).

Concernant les troubles de la marche et de l'équilibre qui nous intéressent ici, ces

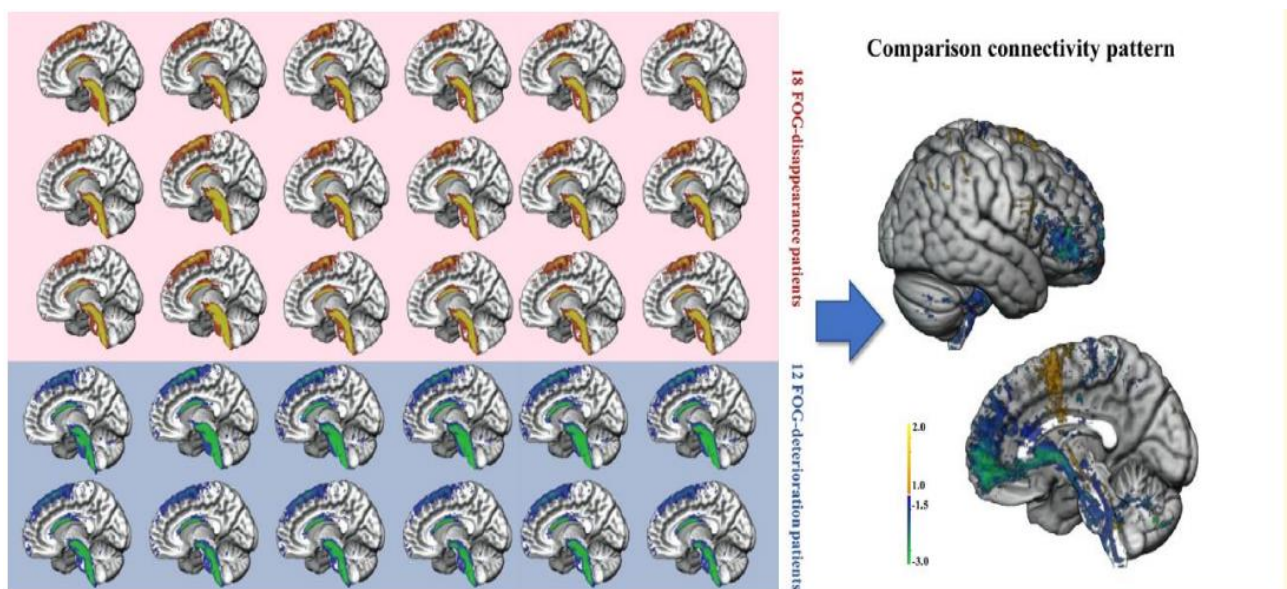


Figure 35 Analyse comparative des contacts activés et des modèles de connectivité chez deux populations de sujets avec MP + FoG.

Pour les patients avec une amélioration, la connectivité est de couleur rouge-jaune, et pour les patients avec une dégradation la connectivité est de couleur bleu-vert. Tirée de Fan et al., 2023.

études précédentes ne décrivent pas de façon spécifique les effets de la SCP directionnelle sur ces signes. Dans une étude portant sur 19 patients avec MP, un meilleur effet de la

stimulation directionnelle sur la vitesse de marche dite « confortable » a été notée chez 63% des patients (Hurt et al., 2021), sans précision de la localisation spécifique. De façon récente, deux études menées de façon rétrospective se sont intéressées à l'impact de la localisation au sein du NST sur la sévérité du FoG post-opératoire, avec la modélisation du champ de courant permettant le meilleur bénéfice (Fan et al., 2023; Strelow et al., 2022). Ainsi, la localisation préférentielle pour améliorer le FoG au sein du NST était positionnée dans la région centrale-dorsale, en avant de la région postérieure, et corrélée à une plus forte connectivité avec les aires corticales motrices, prémotrices et SMA/pre-SMA, mais aussi avec une diffusion du champ de courant vers les voies NST-RLM (Figure 35, Fan et al., 2023). Ces résultats sont en accord avec les études menées dans notre équipe (Karachi et al., 2019; Temiz et al., 2022), soutenant l'hypothèse d'une amélioration du FoG par la SCP de la région centrale du NST, dite « associative » en lien avec les connexions qu'elle établit avec le GPe (Grabli, 2004). Ainsi, cette amélioration du FoG pourrait aussi résulter de la combinaison de la modulation de ces voies cortico-NST et NST-RLM, mais aussi des voies NST-GPe avec une modulation préférentielle des réseaux impliqués dans l'intégration cognitivo(exécutivo)-motrice, dégradée chez les patients avec FoG (Tard et al., 2014), permettant une levée de l'inhibition de l'initiation du mouvement (Fan et al., 2023). Toutefois, si le contact actif est orienté plus antérieurement et ventralement au niveau du NST, il semble participer à son aggravation, en lien avec une modulation préférentielle des cortex préfrontal médial et cingulaire antérieur ventral (Vachez & Creed, 2020).

L'apport de la SCP directionnelle ouvre aussi de nouvelles perspectives pour traiter les troubles non-moteurs des patients avec MP, mais aussi ceux souffrant d'autres pathologies neuropsychiatriques. Ainsi, de façon plus récente, des travaux de recherche se sont intéressés aux troubles non moteurs de la maladie de Parkinson, tels que les troubles du contrôle des impulsions, liés le plus souvent à une hyperstimulation dopaminergique induite, notamment, par les agonistes dopaminergiques. La SCP-NST permet une amélioration de ces signes (à l'exception de la prise alimentaire), essentiellement due à une diminution de la dose dopaminergique, mais probablement aussi par modulation des circuits cognitivo-limbiques au sein des GGB, en particulier des voies du système de récompense. A l'inverse, des modifications comportementales cognitivo-émotionnelles ont été rapportées chez les patients lors de la SCP de la région antéro-médiale du NST avec le déclenchement de comportements de type hypomaniaques (Mallet et al., 2007), ou d'exagération du TCI (A. Kim

et al., 2018), par modulation préférentielle des réseaux NST-fronto-striataux (Mosley et al., 2018, 2020; Reich et al., 2022). Ainsi, la SCP directionnelle permettrait d'éviter ces effets secondaires chez ces patients avec MP. D'un autre côté, l'application de la SCP dans la région antéro-médiale du NST permet une amélioration significative des troubles obsessionnels-compulsifs (Mallet et al., 2008; M.-L. Welter et al., 2021), mais avec parfois des difficultés d'adaptation des paramètres de stimulation, probablement du fait de l'absence de limites nettes de cette région du NST (Santin et al., 2023), mais aussi probablement par diffusion du courant vers les autres régions du NST, en particulier motrices avec l'induction de dyskinésies invalidantes (Mallet et al., 2008).

Ainsi, la SCP directionnelle ouvre de nouvelles possibilités pour l'amélioration de la prise en charge des patients, avec un ciblage individualisé, basé non seulement sur l'anatomie locale du patient, mais aussi la connectivité avec les réseaux corticaux et peut-être sous-corticaux grâce à l'évolution des techniques d'imagerie, et, enfin, en fonction de la symptomatologie prédominante (Ramanathan et al., 2022). Ceci devrait pouvoir s'étendre aux autres pathologies, qu'elles soient neurologiques telles que la dystonie ou l'épilepsie, ou neuropsychiatriques pour lesquelles des dysfonctionnements des réseaux cortico-sous-corticaux ont été identifiés, comme les troubles obsessionnels compulsifs ou la maladie de Gilles de la Tourette (M.-L. Welter et al., 2017).

Chapitre 9 L'activité physique et la physiothérapie pour traiter les troubles de la marche et de l'équilibre

A ce jour, aucun traitement médicamenteux ou chirurgical n'a permis d'améliorer de façon considérable ou atténuer la progression de la maladie (Ahlskog, 2018). La rééducation quant à elle, a toujours été une des méthodes utilisées pour améliorer les troubles de la marche et de l'équilibre chez les sujets avec la maladie de Parkinson. La rééducation intervient à tous les stades de la maladie et représente un traitement supplémentaire pour améliorer les symptômes moteurs et non moteurs de la MP. Depuis de nombreuses années, les effets que pourrait apporter la pratique d'une activité physique ont été le sujet d'intérêt de plusieurs chercheurs, qui, en plus d'avoir démontré son effet sur la fonction cardiovasculaire, cérébrovasculaire, la diminution de l'ostéoporose, l'amélioration de l'état psychologique et de l'état général du sujet, ont également démontré, grâce à des études animales, l'existence de facteurs neurotrophiques qui surviendraient suite à la pratique d'une activité physique (Ahlskog, 2011; Auxiliadora De Paula Vasconcelos, 2020). Pratiquée à long terme, elle pourrait ainsi modifier l'évolution de la maladie (Tsukita et al., 2022), visant à maximiser et améliorer l'aptitude fonctionnelle et cognitive du sujet, tout en apprenant de nouvelles stratégies pour augmenter son indépendance et améliorer sa qualité de vie. De plus, d'après la HAS, l'efficacité de la rééducation réside dans ces 4 principes bien définis : la régularité, la diversité, la continuité et l'intensité (HAS, 2016).

Se basant sur plusieurs approches et techniques rééducatives, la rééducation inclut :

- 1) une approche non spécifique ou conventionnelle comme le renforcement musculaire, les étirements, le travail de l'équilibre et les exercices posturaux;
- 2) une approche fonctionnelle par l'utilisation de tapis roulants ou entraînement par robots,
- 3) l'utilisation d'approches rééducatives non conventionnelles mais complémentaires comme le Tai-Chi, la danse ou encore l'indigage auditif et
- 4) l'utilisation de la réalité virtuelle comme moyen de combiner simultanément, d'une part la fonction motrice par les exercices en aérobie et, d'autres part, la fonction cognitive qu'apporteraient les jeux vidéo (Triegaardt et al., 2020) , et la

composante émotionnelle par le côté ludique et motivant du jeu (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019; Laar et al., 2023).

Chez les sujets avec MP, la détérioration dopaminergique induit un déséquilibre important entre les fonctions cognitives (volitionnelles) et les fonctions inconscientes et automatiques du contrôle moteur provoquant une diminution des performances physiques. Ce déséquilibre va favoriser un maintien d'une charge cognitive et motrice très importante, les rendant ainsi moins performants lors de l'exécution d'une tâche motrice (Petzinger et al., 2013), avec une tendance à la sédentarité (Radder et al., 2017) et une réduction de l'activité physique en général (Nimwegen et al., 2011). Il est plus fréquent que les patients surestiment leur capacité physique aux premiers stades de la maladie, avec une mauvaise perception de leur handicap entraînant aussi une diminution de la vitesse et de l'amplitude des mouvements. Enfin, seuls 25% des sujets avec MP à un stade plus avancé, initient une rééducation. A ce stade avancé de la maladie, ces sujets ont moins de chance d'obtenir des bénéfices significatifs alors que la pratique d'une activité physique régulière et soutenue pourrait aussi modifier l'évolution clinique chez ces patients (Mirelman et al., 2016; Schenkman et al., 2018; Tomlinson et al., 2013; Tsukita et al., 2022; Ahlskog, 2011, 2018). Ceci justifie l'importance de commencer une rééducation dès les stades précoces de la MP et de la maintenir tout au long de la vie (Hirsch & Farley, 2009).

9.1. Les différentes approches rééducatives

Le rôle de la rééducation dans la maladie de Parkinson est de maximiser la capacité fonctionnelle tout en minimisant les complications secondaires à travers la rééducation par les mouvements. La physiothérapie, se focalise majoritairement sur un apprentissage de stratégies afin d'apporter un bénéfice sur l'état physique de la personne atteinte de la MP. Il est donc possible de rééduquer spécifiquement une fonction dans le but d'améliorer un geste ou un mouvement (augmenter la force des membres supérieurs), ou encore apporter un aspect plus général comme améliorer la posture, les transferts de la personne, son équilibre afin de diminuer les chutes ou utiliser de nouvelles stratégies motrices afin d'améliorer sa qualité de vie et augmenter son indépendance (Tomlinson et al., 2014). L'activité physique et l'exercice en général peuvent ainsi se catégoriser en 3 types : 1) les activités physiques

aérobies intensives ; 2) les activités physiques dirigées vers un but et 3) les activités cognitives challengées. Elle joue aussi un rôle important sur la diminution des troubles non moteurs comme les troubles de l'humeur (Uc et al., 2014) et les troubles liés au sommeil (Rodrigues De Paula et al., 2006). Selon le guide européen de la rééducation pour les personnes avec MP (Keus et al., 2014), la rééducation permet une amélioration 1) de la marche et de l'équilibre, 2) la force musculaire, 3) la capacité en aérobie et 4) la mobilité fonctionnelle.

Les méthodes d'intervention de la physiothérapie et les différentes approches par lesquelles elle est composée ne diffèrent pas en termes d'efficacité. Elles apporteraient toutes un bénéfice clinique à court terme (>3 mois) sans supériorité d'une méthode par rapport à une autre (Tomlinson et al., 2013). Mais malgré leur catégorisation cela reste difficile de comparer les interventions entre elles, rendant le choix d'une méthode spécifique plus complexe (Deane et al., 2002), et principalement en accord avec le patient, ses symptômes et son environnement.

9.1.1. La rééducation conventionnelle

La rééducation conventionnelle est définie comme tout exercice actif, traditionnellement utilisé par un physiothérapeute. On peut donc trouver une variété d'exercices d'échauffement cardiovasculaire, des étirements, travail articulaire et musculaire, un travail des transferts ou encore le travail de la marche et de l'équilibre. Ce sont des exercices, qui en plus d'être faciles à réaliser, permettent de garder une certaine autonomie de la personne et d'entretenir sa capacité physique (Abbruzzese et al., 2016). Lors de la phase précoce de la maladie, il est conseillé de pratiquer 2 séances par semaine de façon régulière (HAS, 2016) afin de développer une bonne capacité respiratoire et musculo squelettique. En raison de la progression continue de la maladie, la rééducation se doit d'être plus systématique allant de 3 à 4 séances par semaine aux stades avancés, et adaptée à l'état du patient. Enfin dans les stades très avancés de la maladie, la rééducation est le plus souvent réalisée au domicile du sujet consistant à maintenir l'autonomie et éviter les attitudes vicieuses et les déformations (HAS, 2016).

9.1.2. La rééducation avec tapis roulant

La rééducation sur tapis roulant a été largement utilisée chez les patients avec MP. Elle peut être utilisée avec une charge additionnelle ou encore en libérant le poids du corps du sujet par l'utilisation d'un harnais, afin d'être en sécurité et d'éviter les chutes (Mak & Wong-Yu, 2019). Les sujets avec MP sont entraînés avec une vitesse constante, puis avec une augmentation progressive de la vitesse (Herman et al., 2007), ou à une vitesse augmentée d'emblée, visant à atteindre rapidement la vitesse maximale de marche du sujet (Cakit et al., 2007). Ces études montrent un effet positif sur la vitesse de marche, l'équilibre, la longueur de la foulée et sur l'endurance (Mehrholz et al., 2015). Plus récemment, un entraînement intensif (80%-85% fréquence cardiaque) pendant 6 mois sur tapis roulant chez des sujets avec MP de novo et sans traitement pharmacologique, a montré une amélioration du score de handicap moteur (UPDRS) en comparaison à un groupe contrôle (Schenkman et al., 2018). L'entraînement par tapis roulant est souvent bien accepté et a l'avantage d'être pratiqué sans avoir une supervision directe du thérapeute. Toutefois, l'impact sur la qualité de vie suite à un entraînement par tapis roulant n'est pas clairement établi (Mehrholz et al., 2015).

9.1.3. La rééducation par la marche nordique et la marche rapide

La rééducation par marche rapide à une intensité modérée (atteindre 40-50% de la fréquence cardiaque) a été utilisée afin d'améliorer la capacité aérobique des sujets avec MP. C'est un exercice d'endurance dont le but est d'augmenter la cadence de la marche avec un allongement des pas, avec une coordination du balancement des bras et de la rotation du tronc (Shulman et al., 2013). Un entraînement de 6 semaines chez des sujets avec une MP à un stade précoce, a montré une amélioration de l'équilibre dynamique, la performance motrice et la capacité aérobique des sujets (Mak & Wong-Yu, 2019; Margaret. K. Mak et al., 2017). La marche nordique est aussi utilisée comme moyen de rééducation chez les sujets avec MP. Elle nécessite une utilisation de « Nordic poles ». Les quelques études publiées sur un nombre limité de patients avec MP sur des périodes de 6 à 12 semaines (Cugusi et al., 2015; Monteiro et al., 2017; Van Eijkeren et al., 2008) rapportent une amélioration de la vitesse de marche, de l'endurance, la mobilité fonctionnelle, ainsi que sur le score de TUG (incluant marche et demi-tour), mais aussi de l'équilibre et de la force musculaire des

membres inférieurs, avec une diminution de la variabilité de la marche (Cugusi et al., 2015; Reuter et al., 2011). Ces effets sont encourageants, avec de plus un post-effet de 5 mois environ (Van Eijkeren et al., 2008).

9.1.4. Le Cueing ou l'indiçage comme moyen de rééducation des patients avec MP

L'utilisation de l'indiçage comme moyen de faciliter la locomotion et son contrôle des sujets avec MP a montré un effet positif pour de nombreux patients (Cassimatis et al., 2016; Spaulding et al., 2013). L'indiçage peut être catégorisée selon plusieurs modalités : visuel, auditif et somatosensoriel (Rochester et al., 2010; Figure 37), parfois combinées. Il utilise des stimuli externes fournissant des informations temporelles et spatiales (Azulay et al., 1999; Burleigh-Jacobs et al., 1997; Janssen et al., 2017) pour faciliter le déclenchement et la continuation de la locomotion (Glickstein & Stein, 1991; Nieuwboer et al., 2007). L'indiçage peut être 1) externe : un moyen de filtrer l'information avec une priorisation du stimulus à

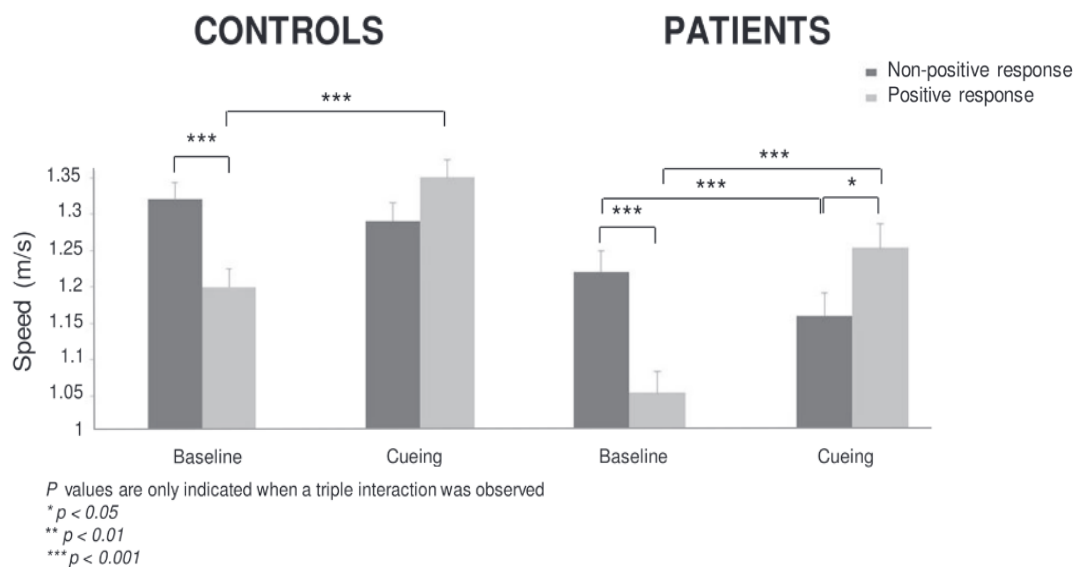


Figure 36 Entraînement avec un indice rythmique auditif chez des volontaires sains et des sujets avec MP .

Les sujets sont testés avant et après l'indiçage rythmique auditif. Les participants sont répartis en deux catégories en fonction de leur réponse aux indices (réponse positive vs non-positive). Chez les patients ayant une réponse positive, la vitesse s'est améliorée, tandis que chez les patients ayant une réponse non-positive, elle s'est détériorée. Les barres d'erreur indiquent l'écart-type. Modifiée de Cochen De Cock et al., 2018

partir de l'amélioration de l'attention exécutive et la régulation des circuits fronto-striataux

(Nonnekes et al., 2019) ou 2) interne : un moyen d'aider l'orientation ou la focalisation de l'attention sur la marche (J. Fan et al., 2005; Nonnekes et al., 2019). Le mécanisme d'action de ce type d'approche est toutefois complexe, mais faciliterait le passage d'une commande motrice automatique à une commande motrice dirigée vers un but avec un déplacement de l'attention des sujets sur la tâche de marche en les aidant à réfléchir consciemment à la suite du mouvement (Nieuwboer, 2008). Ceci permettrait ainsi de contourner la défaillance des GGB avec une augmentation du recrutement des aires corticales préfrontales et pariétales (Herz et al., 2014; Tosserams et al., 2022; Wenderoth et al., 2006). En effet, l'ajout d'un indiçage visuel avec la marche sur un tapis roulant a montré une augmentation du débit sanguin du cortex prémoteur latéral, et du gyrus frontal, avec une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral (Hanakawa et al., 1999), accompagnée d'une amélioration de la cadence de marche. Ces approches sont recommandées aux patients avec MP souffrant notamment d'un FOG (Delval et al., 2014). Cependant, une hétérogénéité des effets a été observée, pouvant être liée à un manque de flexibilité et une difficulté dans la perception rythmique du cueing pour certains patients (Cochen De Cock et al., 2018; Nieuwboer, 2008), comme pour la musique qui nécessite une intégrité des réseaux neuronaux intervenant dans le traitement de l'information rythmique (Figure 36; Cochen De Cock et al., 2018, 2021).

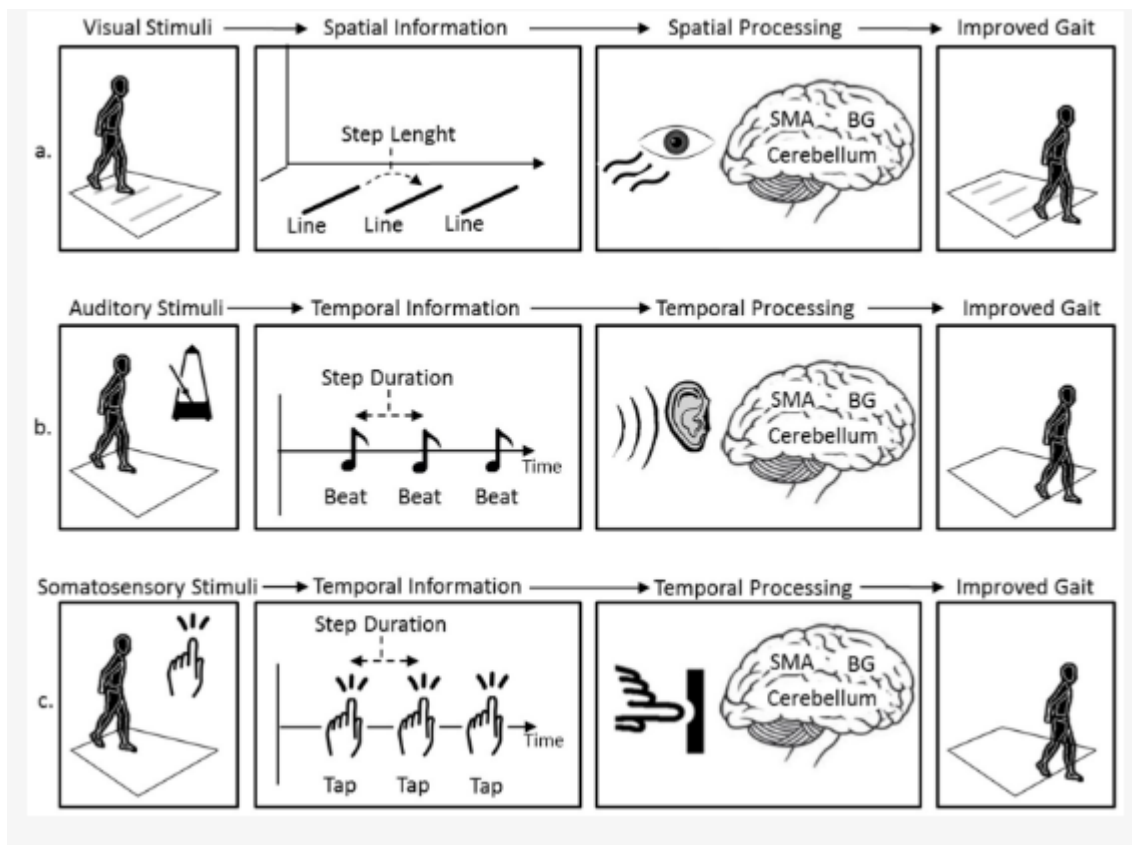


Figure 37 Les 3 modalités améliorant le FOG

(a) Indichage visuel : Les lignes dessinées au sol à une distance fixe, transmettent des informations spatiales (longueur du pas) ; (b) Indichage auditif: avec métronome produisant un stimuli auditif rythmique, transmettent des informations temporelles (la durée des pas); (c) indichage somatosensoriel : taper sur l'épaule du sujet pour instaurer un rythme, transmet une information temporelle (durée des pas). Ces informations spatiales et temporelles peuvent être perçues par le sujet et traitées à travers plusieurs régions du cerveau (GGB, SMA et cervelet) afin d'améliorer le FOG. Tirée de (Sweeney et al., 2019)

Enfin, une méta-analyse comparant l'utilisation du cueing (tous types) aux autres approches rééducatives (citées plus haut), avait noté une amélioration sur la vitesse, et la longueur des pas avec techniques sans indichage, et une amélioration de la longueur du pas et de la cadence avec les techniques d'indichage suggérant l'importance de varier plusieurs approches dans la gestion de la MP (Magdi et al., 2021).

9.1.5. La rééducation par le tai-chi et la danse

Ces 2 approches combinent l'activité physique, le cueing, et la réalisation des mouvements selon un certain ordre avec une planification des actions à venir. En fonction de la danse

choisie, la rapidité et l'amplitude des mouvements sont aussi des composants inhérents à l'exercice (Simpkins & Yang, 2022). Ces 2 approches ont montré un bénéfice sur les signes moteurs (Bearss & DeSouza, 2021), la vitesse de marche mais surtout sur les capacités posturales avec le développement de stratégies du système neuromusculaire afin de préserver l'équilibre (Simpkins & Yang, 2022), une augmentation des déplacements maximaux du centre de masse et un élargissement des limites de stabilité Amano et al., 2013; Choi et al., 2013; Ni et al., 2014; Q. Gao et al., 2014; Hackney & Earhart, 2008; Li et al., 2012; Rawson et al., 2019; Simpkins & Yang, 2022), avec un bénéfice en terme de qualité de vie et pouvant être maintenus jusqu'à 3 mois après l'entraînement par tai chi (F. Li et al., 2012; Y. Yang et al., 2014). Enfin, l'imitation et l'observation d'action sont des processus cognitifs impliqués lors de ces 2 approches et vont probablement contribuer à améliorer la synchronisation et la qualité des mouvements chez les sujets avec MP (Bek et al., 2020).

9.2. L'exercice physique : des effets neuroprotecteurs ?

Pour mieux appréhender les mécanismes d'action de l'entraînement physique, diverses études faites sur les modèles animaux ont apporté des éclaircissements sur l'origine des différents effets cliniques observés. Selon ces études, la pratique d'un exercice physique intense apporterait des effets neuroprotecteurs et neurorestauratifs (Hirsch & Farley, 2009; Tajiri et al., 2010). Ces améliorations pourraient être dues à une inhibition du stress oxydatif avec une amélioration de la fonction mitochondriale (Figure 38) (Crowley et al., 2018; Zigmond et al., 2009 ; Svensson et al., 2015). Il a été également montré un effet neuroprotecteur avec une augmentation des facteurs neurotrophiques : BDNF et GDNF à la suite d'un entraînement sur tapis roulant chez les modèles animaux de MP, et une amélioration de la force musculaire et de la vitesse de réponse (Tajiri et al., 2010), ainsi qu'une augmentation de la synaptogenèse, de l'angiogenèse, une réduction de l'inflammation et de la perte des neurones dopaminergiques (Anstrom et al., 2007; Bézard et al., 2003; Cohen et al., 2003; Faherty et al., 2005; Tillerson et al., 2001, 2002, 2003; Zigmond et al., 2009). Un entraînement intensif sur tapis roulant chez le rat dont les neurones ont été lésés par la toxine 6-OHDA, a aussi montré une protection des neurones dopaminergiques et de leurs terminaisons striatales (Crowley et al., 2018; Petzinger et al., 2010). Toutefois, bien que ces études s'accordent sur l'idée d'une amélioration cellulaire suite à un entraînement physique,

elles sont controversées par d'autres n'ayant pas montré un effet similaire. Cette divergence pourrait être expliquée par : l'échec de la mise en évidence de l'effet neuroprotecteur sur les cellules dopaminergiques par un entraînement insuffisant, le modèle animal choisi, ou encore un effet non neuroprotecteur mais modulateur de neurones dopaminergiques restants avec des phénomènes compensatoires (Zigmond et al., 2009).

Ces études animales ont ainsi permis de montrer des changements cérébraux pouvant se produire suite à la pratique d'un exercice physique avec une neuroplasticité induite (Petzinger et al., 2010, 2013), en corrélation avec une amélioration des performances motrices. Ceci suggère que la pratique d'une activité intense entraîne des changements compensatoires dans les réseaux des GGB.

Par ailleurs, des phénomènes de neuroplasticité ont aussi été rapportés au sein des systèmes glutamatergiques, avec une réduction de l'hyperexcitabilité cortico-striatale sous-tendant l'amélioration motrice observée chez les souris MPTP (Petzinger et al., 2013). En somme, ces études animales nous ont permis de la mise en évidence des effets de l'exercice et son pouvoir à restaurer les circuits comportementaux et moteurs par la modulation de la neurotransmission dopaminergique et glutamatergique en plus de son effet général sur le cerveau.

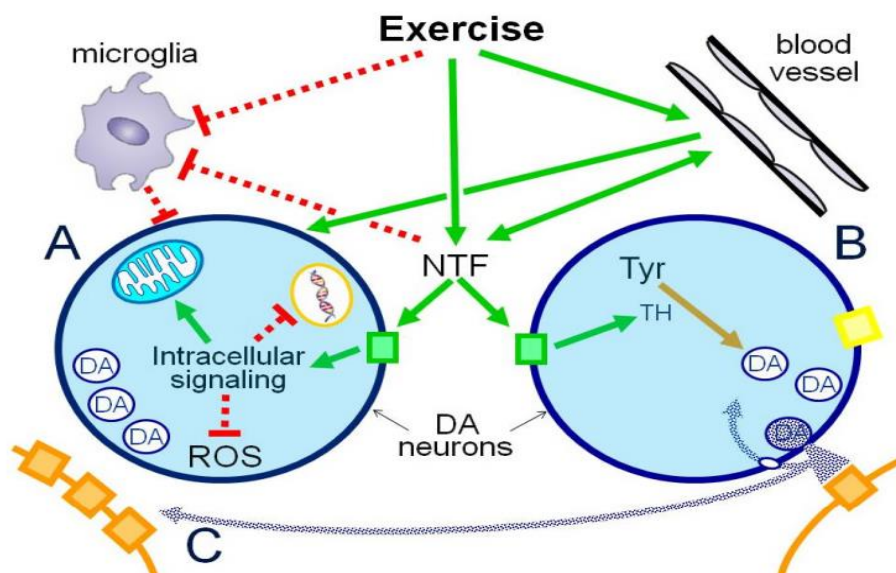


Figure 38 Un modèle pour la protection induite par l'exercice

Zigmond et al émettent l'hypothèse que l'exercice augmente la signalisation de la dopamine en augmentant la disponibilité de facteurs neurotrophiques, ce qui à son tour peut favoriser la production d'énergie mitochondriale, la défense antioxydante, la synaptogenèse, la réduction de l'inflammation, l'angiogenèse et d'autres processus qui inhibent l'apoptose. La figure (A) montre un neurone dopaminergique protégé ou sauvé par l'exercice. (B) montre que l'exercice augmente la capacité des neurones dopaminergiques par ailleurs en bonne santé à délivrer un signal en augmentant la synthèse de la dopamine grâce à une augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase (TH), en augmentant la libération de la dopamine et en réduisant la recapture de la dopamine. (C) Cela peut compenser les neurones non fonctionnels (à gauche) grâce à la combinaison de l'augmentation de la diffusion de la dopamine et de l'augmentation de la sensibilité des cibles à la dopamine en raison de l'absence de sites de captation présynaptiques de la dopamine et de l'augmentation des récepteurs postsynaptiques. Les flèches pleines indiquent un effet excitateur ; les lignes en pointillées indiquent une inhibition. Tirée de (Zigmond & Smeyne, 2014)

9.3. Apport de la rééducation par la réalité virtuelle pour les patients avec MP

La réalité virtuelle (RV) a ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la neuro-réhabilitation chez les sujets atteints de la MP, avec des approches multifactorielles combinant les informations motrices et cognitives, les deux à la fois et de manière intégrée (Vazquez et al., 2018). La réalité virtuelle peut se faire soit sous la forme : 1) non immersive, dans laquelle le sujet peut interagir avec son environnement virtuel à travers un écran (console de jeu par exemple), 2) semi-immersive, dans laquelle le sujet utilise un large écran ou avec une projection dans de grands espaces, mais avec une expérience visuelle en 3D ; et enfin 3) immersive avec l'utilisation d'outils comme les visiocasques (head-mounted displays) offrant une interaction dans un monde virtuel très réaliste. Quel que soit le type de l'immersion, elle permet au sujet de se rééduquer à travers des situations demandeuses physiquement et en sécurité (Canning et al., 2020). Elle peut également être réalisée sous la supervision d'un thérapeute (Mirelman et al., 2016; Nuic et al., 2018; Figures 39 et 40) ou à domicile (Van Der Kolk et al., 2019; W.-C. Yang et al., 2016). Ainsi, elle favorise le mouvement et les fonctions cognitives du sujet en augmentant leurs chances de retrouver les capacités de mouvements perdus, ou de les rééduquer afin de ne pas les perdre (Mirelman et al., 2013). L'émergence de la RV dans la rééducation des sujets souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre, a débuté à travers les jeux commerciaux disponibles sur le marché comme la Nintendo Wii, la Xbox (Microsoft) Kinect (Dockx et al., 2016; Feng et al., 2019; Pompeu et al., 2012; Shih et al., 2016; J.-G. Yang et al., 2022; W.-C. Yang et al., 2016), Sony PlayStation Eye et la Wii Fit(Nintendo Co Ltd) (Esculier et al., 2012; Gandolfi et al., 2017; Ozgonenel et al., 2016; Shen & Mak, 2014). D'autres outils spécialement conçus pour les patients et offrant une rééducation dans un environnement sécurisé, motivant et engageant ont récemment été proposés (Mirelman et al., 2016; Nuic et al., 2018; Shih et al., 2016; Van Den Heuvel et al., 2014; Van Der Kolk et al., 2019; Yen et al., 2011). Ces outils ont aussi l'avantage d'être plus facilement utilisables pour les patients, et motivants par l'inclusion de multiples paramètres (game play) tels que la musique, les environnements ou encore les personnages dans le jeu (Avatars), et aussi son adaptabilité en fonction de l'état du sujet en terme de difficulté et de vitesses avec un nombre élevé de répétition des mouvements (Laar et al., 2023). Elle fournit par ailleurs un retour sur les performances motrices (feed-back) de l'utilisateur, sa

coordination à effectuer le mouvement, et donc un suivi de l'évolution de son état physique (Kwon et al., 2023).

9.3.1. Effet de la rééducation par la RV des sujets avec MP

A ce jour, plusieurs études ont été effectuées démontrant le bénéfice apporté par la rééducation par la RV sur de nombreux paramètres de la marche et de l'équilibre des sujets avec MP. Dans ces différentes études, il est noté une amélioration de l'équilibre et de la fonction motrice (Feng et al., 2019; Gandolfi et al., 2017; Kashif et al., 2022; Pazzaglia et al., 2020), d'autres aspects non-moteurs comme la motivation et la fatigue (G. N. Lewis & Rosie, 2012; Ribas et al., 2017), la fonction cognitive (Maggio et al., 2018), les activités de la vie quotidienne (Kashif et al. 2022) et la qualité de vie (Pazzaglia et al., 2020).

Récemment, plusieurs études randomisées ont évalué les effets de la RV ajoutée à une rééducation conventionnelle (tapis roulant, vélo...) sur les fonctions motrices, la marche et l'équilibre des sujets avec MP. Globalement, il est observé une amélioration de l'équilibre (score Berg Balance Scale, BBS, échelle ABC) et de la posture, en comparaison d'une rééducation conventionnelle réalisée sans RV (Carpinella et al., 2017; Feng et al., 2019; Kashif et al., 2022; Pazzaglia et al., 2020; Ribas et al., 2017; Shih et al., 2016; W.-C. Yang et al., 2016). De façon similaire, Mirelman et collègues ont démontré l'effet bénéfique de la RV combinée à l'entraînement sur tapis roulant pour réduire la fréquence des chutes des sujets avec MP, avec une diminution importante et significative des chutes de l'ordre de 60%, et un effet maintenu 6 mois après l'entraînement (Mirelman et al., 2016). Cependant, une méta-analyse récente ne permet pas de confirmer le bénéfice supplémentaire apportée par la RV sur les capacités posturales des sujets. (Gandolfi et al., 2017; Kwon et al., 2023; Pazzaglia et al., 2020; W.-C. Yang et al., 2016). Concernant la marche, nous notons aussi une amélioration significative de la vitesse de marche (Kwon et al., 2023), de la longueur de la foulée, avec une réduction de sa durée en condition de simple et de double tâche (Gonçalves et al., 2014; Mirelman et al., 2011). Concernant le test de 6-min (6MWT) et le timed up and go test (TUG), ces bénéfices supplémentaires ne sont toutefois pas clairement établis.

Concernant le FoG, il n'existe à ce jour pas de preuve de l'intérêt supplémentaire de l'utilisation de la RV pour réduire le FoG (Mirelman et al., 2016). Toutefois, il est quand même relevé une amélioration de l'instabilité posturale, des fonctions exécutives et la mobilité générale chez les sujets avec FoG (FoG+) similaire à ce qui est noté chez les sujets sans FoG

(FoG-). Nous observons également une amélioration plus importante si la RV a été utilisée pour les sujets FoG+, mais sans effet net sur la sévérité du FoG (Bekkers et al., 2020).

Les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie sont aussi améliorées suite à l'entraînement couplé à la RV, sans bénéfice additionnel probant du couplage RV-activité physique vs activité physique seule (Gandolfi et al., 2017; Ginis et al., 2016; Kwon et al., 2023; Mirelman et al., 2011; Pompeu et al., 2014). Une amélioration des fonctions exécutives et de la mémoire après entraînement par des outils de RV a aussi été rapportée chez les patients MP (Kalbe et al., 2018; Pompeu et al., 2012). Enfin, les effets de l'entraînement avec RV sur l'humeur sont variables avec toutefois une réduction des symptômes dépressifs et de la fatigue (Mhatre et al., 2013).

Ainsi, bien que toutes ces études aient noté une amélioration sur la fonction motrice et sur l'équilibre, et sur d'autres troubles non moteurs de la MP, il est primordial de repérer



Figure 39 Rééducation par le jeu « Toap Run » créé sur mesure.

3 environnements de jeu : la galerie, la mine et le fleuve. Pour chaque environnement le sujet doit réaliser les mouvements adéquats. Tirée de Nuic et al., 2018

que la durée de l'entraînement et des séances de rééducation étaient très variables entre les études. On note une durée d'entraînement allant de 4 à 12 semaines avec une fréquence de 2 à 5 séances par semaine. De même la durée des séances était aussi variable allant de 30 à 60 minutes (J. Wu et al., 2021), incluant dans certain cas des exercices d'échauffement au début de la séance (Santos et al., 2019; Tollár et al., 2019; W.-C. Yang et al., 2016; Yen et al., 2011 ; Feng et al., 2019). Il apparait toutefois qu'aucune période spécifique d'entraînement ne puisse prédire un effet sur l'équilibre des sujets (J. Wu et al., 2021). Il est aussi primordial de s'assurer de l'effet à long terme, car la plupart des études montrent un effet positif sur l'équilibre et la marche après l'entraînement, mais cela

nécessiterait plus de clarté avec une durée d'évaluation plus longue afin de montrer l'effet à long terme de cette approche rééducative.



Figure 40 Entraînement par Tapis roulant + réalité virtuelle.

Le système comprend une caméra (Kinect) reliée à l'ordinateur. La caméra enregistre le mouvement des pieds du participant pendant la marche sur le tapis roulant les retranscrit à l'écran. La progression de l'entraînement est modulée par la vitesse du tapis roulant, ainsi que la taille et la fréquence des obstacles virtuels à franchir. Les participants portent un harnais de sécurité afin d'éviter les chutes. Tirée de (Mirelman et al., 2016)

9.3.2. Effet de la rééducation par la RV à domicile des sujets avec MP

En raison des difficultés d'accès aux soins, de déplacement et de la nécessaire répétition des séances d'entraînement pour les patients MP, et sur de très longues périodes, l'utilisation de la RV à domicile a donc été proposée et testée chez les patients avec MP (Van Der Kolk et al., 2019). Celle-ci peut aussi se faire sous la supervision d'un thérapeute à distance, avec la possibilité pour le patient de se rééduquer à sa convenance, au meilleur moment, en toute sécurité, et en diminuant ainsi les visites fréquentes dans les centres de rééducations ou les hôpitaux, avec la perspective d'une réduction du coût de santé. Ceci a été particulièrement évident lors de la pandémie de Covid-19 avec un arrêt des soins de santé, et, en particulier, les soins de rééducation provoquant une distanciation sociale et une augmentation de l'isolement des patients (Moynihan et al., 2021), avec pour conséquence une diminution de la capacité physique et une détérioration des symptômes chez ces sujets avec MP (Helmich & Bloem, 2020; Kumar et al., 2020; Tison et al., 2020). De plus, la rééducation avec la RV réalisée

au domicile peut aussi inclure les aidants et les professionnels de santé dans la boucle du télé-soin du sujet, aider au développement et à l'amélioration des outils afin qu'ils soient le plus adaptés à chaque sujet, i.e. la *médecine personnalisée* (Laar et al., 2023), et ainsi améliorer l'adhérence des sujets, leur engagement, les bénéfices cliniques et la rétention des effets (Gallou-Guyot et al., 2022; HAS, 2016).

9.3.3. Sur quelles stratégies la RV se base afin d'améliorer l'apprentissage moteur ?

Le but de la neuro-rééducation est l'apprentissage moteur avec un transfert des améliorations aux activités de la vie quotidienne (Levac et al., 2019). La rétention d'effet observée après entraînement est ainsi en accord avec l'hypothèse d'un apprentissage moteur et de phénomènes de neuroplasticité permettant d'automatiser les fonctions motrices (Petzinger et al., 2013). En effet, il a précédemment été montré l'effet positif d'un entraînement intensif par la RV + double tâche sur les fonctions cognitives et physiques de sujets avec MP, avec une diminution de 31% du taux d'erreur dans la tâche cognitive (Mirelman et al., 2011). Les bénéfices observés suggèrent une amélioration des capacités à apprendre de nouvelles stratégies avec une possibilité de contourner les boucles des GGB altérées et d'un possible rôle compensatoire d'autres réseaux neuronaux (Mirelman et al., 2011). Les études en neuroimagerie réalisées chez les patients MP après entraînement couplé à la RV ont révélé une diminution de l'activité du gyrus frontal inférieur droit avec une activation plus efficace et une diminution de la dépendance aux régions frontales (Maidan et al., 2017) (Figure 41). Certains auteurs ont aussi indiqué le rôle du cervelet et du cortex préfrontal dans l'amélioration de la fonction motrice post-entraînement (Droby et al., 2020; Maidan et al., 2016). Une récente méta-analyse a montré que l'entraînement physique induisait une amélioration intrinsèque de l'activité cérébrale incluant les lobes : pariétal, frontal et occipital et aussi le cervelet suggérant ainsi un effet plus général touchant plusieurs régions cérébrales (J. Li et al., 2022). Ainsi, il existe après entraînement, une réduction des activités compensatoires au sein des circuits cortico-sous-corticaux et cérébelleux, probablement couplée à une libération de dopamine par l'utilisation du jeu (Petzinger et al., 2015). Ceci pourrait aussi expliquer la non-dégradation du handicap moteur OFF traitement

observée chez les patients combinant vélo et RV avec des entraînements intensifs à domicile (Van Der Kolk et al., 2019).

Ainsi, la rééducation par la RV à domicile représente une nouvelle option thérapeutique pour ces patients avec MP souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre. D'où ce programme de recherche visant à étudier les effets cliniques et neurophysiologiques de la rééducation par le jeu vidéo (exergaming) réalisée à domicile.

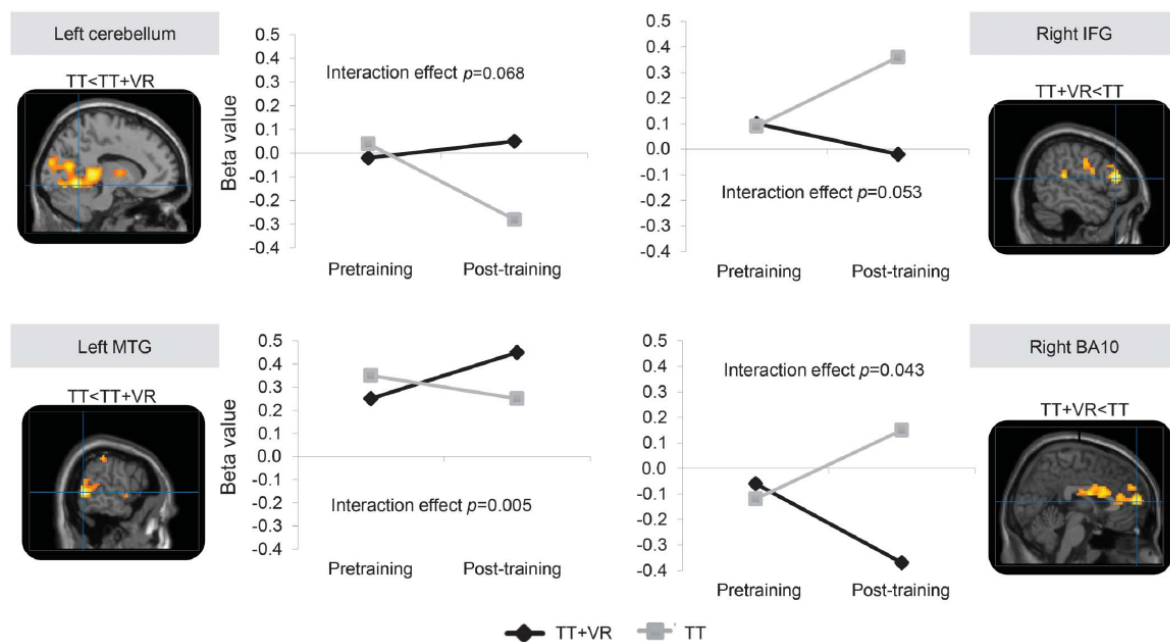


Figure 41 Différences spécifiques à l'entraînement dans les schémas d'activation cérébrale lors de la négociation d'obstacles après les deux interventions.

La figure représente 4 régions cérébrales avec des activations différentes après l'entraînement : Tapis roulant seul ou Tapis roulant + RV. Les graphiques montrent le changement des valeurs moyennes β pour les voxels dans chacune de ces 4 régions avant et après entraînement. Les valeurs de p proviennent des analyses de modèle mixte et représentent l'interaction entre le temps (avant l'entraînement vs après l'entraînement) et le type d'entraînement (entraînement sur tapis roulant seul [TT] vs entraînement sur tapis roulant avec réalité virtuelle [TT +RV]). BA 10 : Cortex préfrontal antérieur, IFG : gyrus frontal inférieur, MTG : Gyrus temporal moyen. Tirée de (Maidan et al., 2017)

9.4. Etude 2 : PARKGAME II

Efficacité du jeu Toap Run pour la rééducation des patients atteints de la MP avec troubles de la marche et de l'équilibre : *PARKGAME-II*

Ce programme de recherche porte sur l'étude de l'efficacité d'un entraînement par le jeu vidéo ToapRun à domicile chez 50 patients avec MP souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre dans une étude randomisée contrôlée multicentrique.

(Protocole PARKGAME II, Promotion INSERM C17-07, numéro ClinicalTrials.gov NCT03560089).

Publié dans *The European Journal of Neurology*

doi:10.1111/ene.16055

Dijana Nuic*, Sjors van de Weijer*, **Saoussen Cherif**, Anna Skrzatek, Eline Zeeboer, Claire Olivier, Jean-Christophe Corvol, Pierre Foulon, Jénica Z. Pastor, Gregoire Mercier, Brian Lau, Bastiaan R. Bloem, Nienke M. De Vries*, Marie-Laure Welter*

*ces auteurs ont contribué équitablement au projet.

Apport personnel dans l'étude :

- Recueils, traitement et analyse des données de la marche (initiation et marche lancée) des 25 sujets de Paris
- Programmation des séances de rééducation
- Suivi des patients et déplacement à domicile pour les séances de rééducation accompagnées

9.4.1. Contexte scientifique

Les troubles de la marche et de l'équilibre s'aggravent avec la progression de la maladie et deviennent résistants aux traitements antiparkinsoniens. Parmi ces troubles, nous retrouvons le freezing de la marche qui est considéré comme un des symptômes les plus invalidants de la maladie et est présent dans 70% des cas. Il a un retentissement négatif sur la qualité de vie

des sujets avec une augmentation du risque des chutes. Les programmes de rééducation ciblant les troubles de la marche et de l'équilibre des sujets avec MP sont largement utilisés en pratique quotidiennes. En effet, la rééducation se base sur diverses techniques : l'activité physique, des méthodes manuelles ou d'entraînement sur tapis roulant mais aussi sur des méthodes non conventionnelles dont le but principal est l'amélioration motrice, la qualité de vie et la réduction de la dépendance du sujet. Ces différentes méthodes offrent un bénéfice clinique chez les sujets avec MP en particulier si la rééducation de l'équilibre est prise en compte, mais sans supériorité d'une méthode par rapport à une autre. De façon récente et avec l'avancée technologique, des études se sont intéressées sur un couplage d'un entraînement physique avec la réalité virtuelle montrant un effet additionnel sur ces troubles de la marche et de l'équilibre, le FOG et les chutes (Mirelman et al., 2016; Nuic et al., 2018). De plus, une nouvelle opportunité permettant de proposer aux sujets des programmes d'exercices réalisés à domicile sous supervision pourraient être aussi efficaces (Van Der Kolk et al., 2019).

C'est dans ce contexte, et en collaboration avec l'entreprise Genius Healthcare (Montpellier France), qu'a été conçu le jeu vidéo « Toap Run ». Ce jeu, conçu sur le principe du BIG and FAST (Farley & Koshland, 2005), a été spécifiquement construit pour traiter les patients MP avec FOG et/ou des chutes résistants aux traitements antiparkinsoniens. Une première étude pilote réalisée sur 10 patients nous a permis d'en démontrer la faisabilité et l'acceptabilité chez 10 patients, avec des séances réalisées à l'ICM, donnant des effets cliniques positifs (réduction de la sévérité du FOG et des chutes) (Nuic et al., 2018).

Dans la continuité de ce premier travail, nous avons ici mené une étude randomisée en simple aveugle visant à en démontrer l'efficacité lors d'un entraînement de 6-9 semaines à domicile pour 18 séances. Cinquante patients avec MP ont été inclus et randomisés en 2 groupes : 1) groupe Actif (n =25) avec un entraînement réalisé avec l'utilisation de la Kinect en exécutant des mouvements des 4 membres en position debout, et 2) un groupe Contrôle (n =25), jouant avec le clavier de l'ordinateur en position assise. Le critère d'évaluation principal était le changement dans la durée de réalisation du Stand to Walk Sit test (SWST), entre les deux groupes après l'entraînement Actif ou Contrôle. Cette étude était menée sur 2 centres : Paris-ICM et Nijmegen-Radboud University. Pour les patients inclus à l'ICM, une évaluation quantifiée de la marche et une IRM cérébrale étaient aussi réalisées avant puis


après entraînement. L'étude clinique est terminée et les résultats ont été publiés dans *The European Journal of Neurology*.

Les résultats de cette étude suggèrent une absence de différence sur le SWST entre les groupes (changement moyen de la durée du SWST [SD] -3.71 [18.06] s après l'entraînement pour le groupe Actif VS -0.71 [3.41] s après l'entraînement pour le groupe Contrôle, $p = 0.61$). Une réduction ≥ 2 sec a été notée chez environ 1/3 des patients du groupe Actif et chez moins de 10% des sujets du groupe Contrôle ($p=0.032$). Les évaluations cliniques ont révélé une amélioration significative des troubles de la marche et de l'équilibre avec une réduction des scores axial et GABS uniquement chez les patients ayant réalisé l'entraînement Actif, et une amélioration de la qualité de vie et des troubles anxio-dépressifs chez les patients ayant joué sur l'ordinateur. Concernant les paramètres neurophysiologiques de la marche, il était retrouvé une augmentation de la vitesse, de la longueur et de la cadence du pas dans les 2 groupes après entraînement. Une amélioration des performances posturales, reflétées par une réduction du temps des APAs et du temps de double-appui, et une augmentation du déplacement du CoP lors des APAs et de l'indice de freinage n'étaient notées que pour les patients ayant réalisé l'entraînement Actif.

9.4.2. Article étude PARKGAME II

ORIGINAL ARTICLE

Home-based exergaming to treat gait and balance disorders in patients with Parkinson's disease: A phase II randomized controlled trial

Dijana Nuic^{1,2} | Sjors van de Weijer^{3,4} | Saoussen Cherif^{1,2} | Anna Skrzatek¹ | Eline Zeeboer³ | Claire Olivier^{1,5} | Jean-Christophe Corvol^{1,6} | Pierre Foulon^{2,7} | Jénica Z. Pastor⁸ | Gregoire Mercier^{8,9} | Brian Lau¹ | Bastiaan R. Bloem³ | Nienke M. De Vries³ | Marie-Laure Welter^{1,2,5,10} 

¹Paris Brain Institute, CNRS UMR 7225, INSERM 1127, Sorbonne University, Paris, France

²LabCom Brain e-Innovation, Paris Brain Institute, Paris, France

³Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior and Department of Neurology, Center of Expertise for Parkinson and Movement, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁴Department of Neurology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

⁵PANAM core facility, INSERM 1127, Paris Brain Institute, Paris, France

⁶Clinical Investigation Center, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

⁷GENIOUS Healthcare, Montpellier, France

⁸Biostatistics Department, CHU de Montpellier, Montpellier, France

⁹IDESP UA11, Université de Montpellier, INSERM, Montpellier, France

¹⁰CHU Rouen, Neurophysiology Department, Rouen University, Rouen, France

Correspondence

Marie-Laure Welter, Brain Institute, 47-83 bd de l'Hôpital, Paris, France.
Email: marielaure.welter@icm-institute.org

Funding information

Agence Nationale de la Recherche; Eurostars programme; France Parkinson Foundation

Abstract

Background: Exergaming has been proposed to improve gait and balance disorders in Parkinson's disease (PD) patients. We aimed to assess the efficacy of a home-based, tailored, exergaming training system designed for PD patients with dopa-resistant gait and/or balance disorders in a controlled randomized trial.

Methods: We recruited PD patients with dopa-resistant gait and/or balance disorders. Patients were randomly assigned (1:1 ratio) to receive 18 training sessions at home by playing a tailored exergame with full-body movements using a motion capture system (Active group), or by playing the same game with the computer's keyboard (Control group). The primary endpoint was the between-group difference in the Stand-Walk-Sit Test (SWST) duration change after training. Secondary outcomes included parkinsonian clinical scales, gait recordings, and safety.

Results: Fifty PD patients were enrolled and randomized. After training, no significant difference in SWST change was found between groups (mean change SWST duration [SD] -3.71 [18.06] s after Active versus -0.71 [3.41] s after Control training, $p=0.61$).

Dijana Nuic, Sjors van de Weijer, Nienke M. De Vries, and Marie-Laure Welter contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *European Journal of Neurology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Neurology.

Some 32% of patients in the Active and 8% in the Control group were considered responders to the training program (e.g., SWST duration change ≥ 2 s, $p=0.03$). The clinical severity of gait and balance disorders also significantly decreased after Active training, with a between-group difference in favor of the Active training ($p=0.0082$). Home-based training induced no serious adverse events.

Conclusions: Home-based training using a tailored exergame can be performed safely by PD patients and could improve gait and balance disorders. Future research is needed to investigate the potential of exergaming.

KEYWORDS

exergaming, falls, gait disorders, Parkinson's disease, rehabilitation

INTRODUCTION

Gait and balance disorders are common and represent the main motor disabilities in Parkinson's disease (PD) [1, 2]. With time, these axial motor signs deteriorate, and freezing of gait (FOG) and falls occur [2, 3]. These signs become unresponsive to dopaminergic agents or deep brain stimulation [1], imposing a significant burden on patients and families and impaired quality of life, and leading to increased morbidity and mortality rates, and healthcare costs [3, 4].

Physiotherapy is a non-pharmacological treatment including different modalities such as progressive resistance training, treadmill training, cueing and cognitive techniques, aerobic exercise, dance, or martial arts [5, 6]. Given the progressive worsening of PD, physiotherapy needs to be maintained over prolonged periods of time [6, 7]. However, long-term compliance represents a major challenge, due for example to the travel burden and the monotonous and generic training content. Virtual reality and exergaming have emerged as novel rehabilitation methods using enriched immersive and non-immersive environments, with comparable results to traditional physiotherapy if combined with exercise [8, 9], with the potential to make training more engaging and motivating, thus providing long-term engagement [10]. Up to now, four randomized clinical trials have tested such training performed in hospitals or at home with the aim of improving PD motor signs. In one study, hospital-based treadmill training combined with virtual reality compared to treadmill training alone led to a greater reduction in the falls rate, with additional benefits on gait and balance performance [11, 12]. Three randomized controlled studies testing home-based commercial or custom-made exergaming training with physical activity training, with online supervision by a physiotherapist for two studies (telerehabilitation), showed a good feasibility, with a possible benefit for gait and balance, but no superiority of exergaming combined training relative to control training [13–15]. Recently, home-based aerobic cycling combined with exergaming and online coaching was tested in de novo PD patients [16]. In this study, no significant aggravation of the PD motor symptoms (Off-dopa) was found after 6 months of aerobic cycling exergaming-combined training, while the control patients deteriorated (non-aerobic physical activity). However, no

significant effect on gait, balance, or On-dopa motor disability was observed in either group [16].

These previous trials suggest that combining exergaming with home-based physical activity, enriched with remote coaching, may potentially attenuate PD motor disability. However, the evidence remains insufficient to recommend in-home exergaming with concurrent physical activity to treat gait and balance disorders in advanced stages of PD [16]. Here, we aimed to evaluate the effects of a tailored home-based exergaming ('Toap Run') [17] training combining virtual reality and physical activity, without supervision, to improve gait and balance disorders in PD, in a randomized controlled trial.

METHODS

Study design and patients

In this prospective, randomized, multicenter, controlled single-blind trial, we recruited PD patients from two hospitals: Brain and Spine Institute (Paris, France) and Radboud University Medical Centre (Nijmegen, The Netherlands). Eligible patients for inclusion were aged between 18 and 80 years, diagnosed with PD according to the UKPD Society Brain Bank, had gait and/or balance disorders unresponsive to levodopa treatment (item 12 of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Scale (MDS-UPDRS) Part II, gait and balance ON-drug ≥ 1 and/or item 13-FOG ≥ 1) [18]. Additional inclusion criteria included stable dopaminergic medication for at least 1 month prior to study enrolment, absence of medical conditions that could interfere with the research study, had agreed to participate, provided written informed consent, and affiliation to a social security scheme. Exclusion criteria were inability to stand or walk alone (Hoehn and Yahr stage 5), dementia (Mini-Mental State Examination [MMSE] < 24) [19], and the presence of impulse control disorders (item 6, MDS-UPDRS Part I > 2) [18].

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and approved by the local ethics committee of both countries and recorded on [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03560089).

Randomization and masking

Patients were randomly assigned to receive either full-body-controlled exergaming training (Active group) or gaming on a computer keyboard (Control group). Randomization was computer-generated and based on random number blocks of four, with 2:2 random ratio, with a location-based stratification factor. Allocation was automatically generated by the RedCap software®. The primary outcome measure, the Stand-Walk-Sit Test (SWST) time, was videotaped and scored by an independent investigator unaware of the patients' group allocation.

Procedures

Patients had an assessment at inclusion (baseline), followed by randomization to the Active training or Control group for 6–9 weeks (Figure 1, single-blind period). During this single-blind period, patients played with the videogame 'Toap Run' [17] designed to treat gait and balance disorders for PD patients, 2–3 times/week for a total of 18 sessions. The first two sessions took place at the institute, and the two following at home with a research assistant. Subsequently, patients played independently at home using a web-based platform (Curapy.com). Participants were allowed to contact the investigator by telephone if needed.

The Active training group played with full-body movements performed upright in front of a RGB-D Kinect® motion sensor (Version 2, Microsoft, USA). The motion sensor was placed below a television screen, positioned approximately 2m in front of the patient. The Control group played seated with a keyboard without any physical efforts. The participants' movements (Active) or keyboard pushes (Control) induced the displacements of a small animal (the avatar) in real time, to gain points by collecting coins and avoiding obstacles (Methods in Appendix S1; Figure 2). For Active training, the required movements consisted of large amplitude and rapid movements of all four limbs, pelvis, and trunk, with lateral, vertical, and forward

displacements of the legs, to reinforce foot lifting and postural control. Visual (schematic representation of movements) and auditory (rhythmic music) cues were used to encourage movements. Patients received real-time and online feedback while playing, in the form of an auditory or visual stimulus. In addition, their performance was graded at the end of each session.

The programme was divided into three phases of six sessions, with predetermined difficulty levels: easy, medium, and difficult (Figure 2). The session duration, number of movements, and success rate were automatically recorded, allowing the investigator to follow and individually tailor the game difficulty. Follow-up assessments were done after the 18th session (W6). At the end of this period, patients can continue (Active) or start (Control) active full-body movement training sessions for a period of 3 months (Figure 3 open-label period), and a final follow-up assessment was performed (Post-M3).

Clinical assessments were done at each visit approximately 1h after intake of the usual morning dopaminergic treatment (On-dopa). For participants included at the Brain Institute, gait parameters were also recorded using a force plate (0.9×1.8m, AMT Inc., LG6-4-1) and a motion capture system (Vicon Nexus, Oxford Metrics, UK; Figure S1) [17].

Outcomes

The primary outcome measure was the between-group difference in the change in duration of the SWST between baseline and after 18 training sessions (W6). The SWST is a functional mobility assessment where patients are asked to stand up from sitting, walk 5m at a comfortable speed, turn around 180°, walk back to the chair, and sit again while turning 180° [20].

Secondary outcomes consisted of the between-group differences for the changes between baseline and after training (W6), on the following scales: the MDS-UPDRS Part I (mental state), Part II (activities of daily living [ADL]), Part III (motor disability) that comprises the axial score (e.g., sum of the items 9-10-11-12

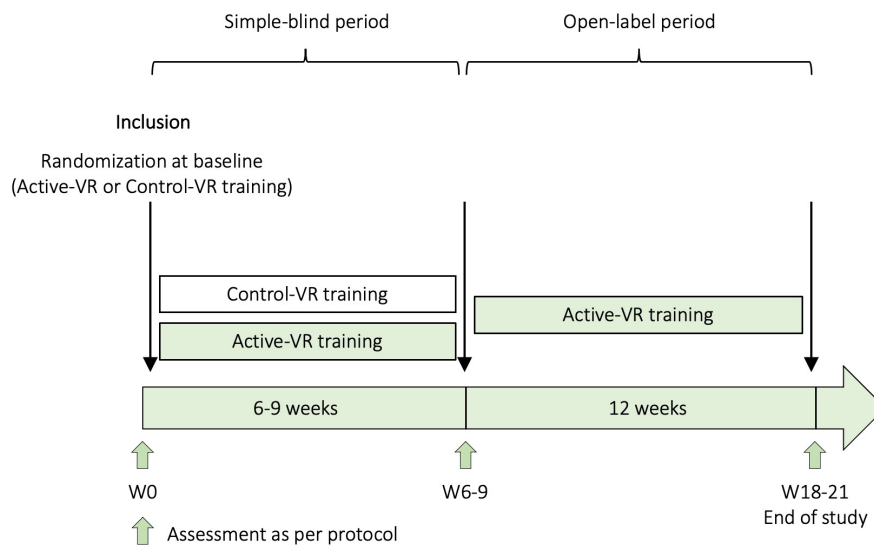


FIGURE 1 Flowchart of the study design.

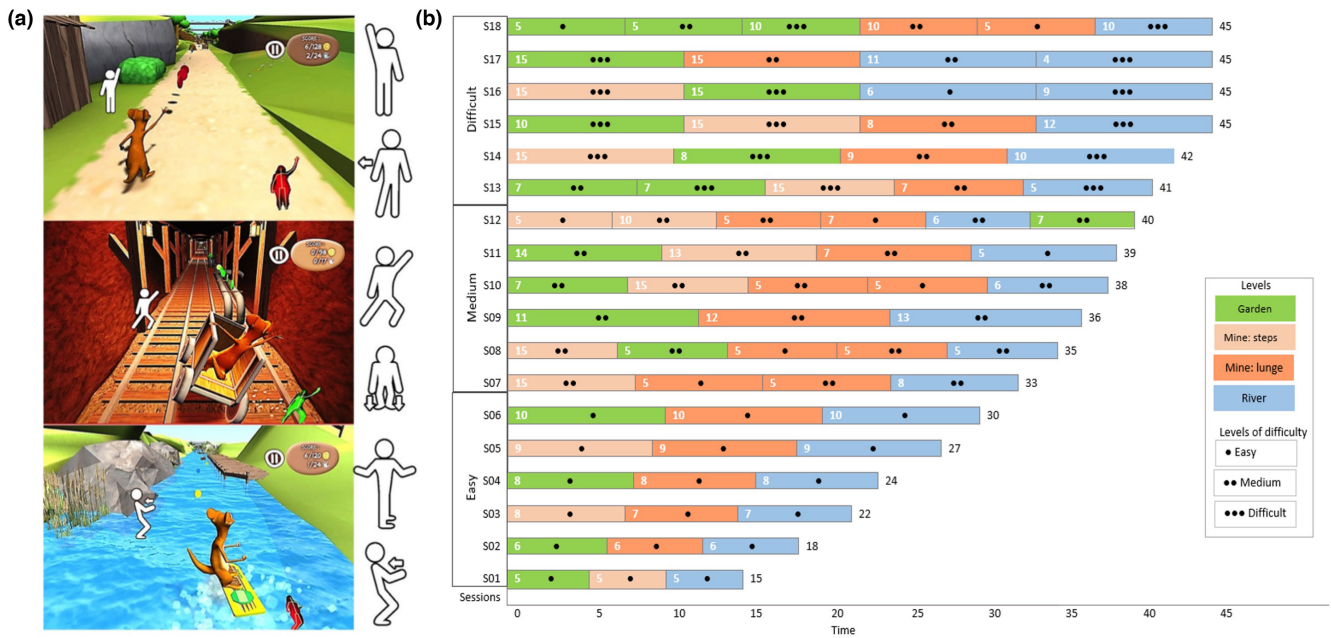


FIGURE 2 'Toap Run' exergaming and training program. (a) Top to Bottom: 'The Garden', 'The Mine', and 'The River'. The movements are schematically represented on the right side of the images, from top to bottom: arm extension, lateral shift, trunk lateral displacement with knee flexion, knee flexion/extension, trunk rotation with arm movements, and anteroposterior trunk movement. (b) The diagram represents the changes in the duration = x-axis-time in minutes (from 15 min for the first session S01 to 45 min for the last session S18) and gaming environments – garden in green, mine with steps in light orange, mine with lunge movements in dark-orange, and river in blue – for the two patient groups. The level of difficulty was also increased with time, from easy (one point) to difficult (three points), for each environment. The duration of training in each environment is shown in white numbers. The level of difficulty was defined according to the frequency of movements to be performed with three different rhythms: easy: 20 beats/min, medium: 30 beats/min, and difficult: 40 beats/min.

and 13: 'arising from chair', 'gait', 'FOG', 'postural stability', and 'posture') and Part IV (dopaminergic-related complications) [18]; the Gait and Balance Scale Part B (GABS-B) [21]; the Tinetti gait and balance scores [22]; the New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) [23]; the Activity-specific Balance Scale (ABC) [24]; the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [25]; the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [26]; and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) [27]. A falls diary was also completed once a week to assess falls frequency. We also assessed the changes in these scales and the SWST duration between baseline and Post-M3.

Adherence endpoints included the between-group differences in the number of sessions, duration, adherence (percentage of sessions performed relative to sessions programmed), and success rate (percentage of movements correctly executed). This was done thanks to the Kinect® system for the Active group and the computer for the Control group. The acceptability, competence, self-efficacy, usability, and difficulty of the exergame training were measured using Likert scales [28] after the first session, weekly, and after the last session.

Additional secondary outcomes for patients at the Brain Institute were the changes in the gait kinetic parameters between baseline and W6, and between baseline and Post-M3 (see Appendix S1). It includes: (1) the anticipatory postural adjustments (APAs), double-stance and single-stance phases duration, (2) the center of foot pressure (CoP) displacements during the APAs, (3) step length, gait

speed, and cadence, and (4) gait asymmetry index, defined as the absolute value of gait cycle duration between left and right limbs. Higher displacements, length, speed and cadence, and lower durations and gait asymmetry index indicate better gait and postural control (Figure S1) [17].

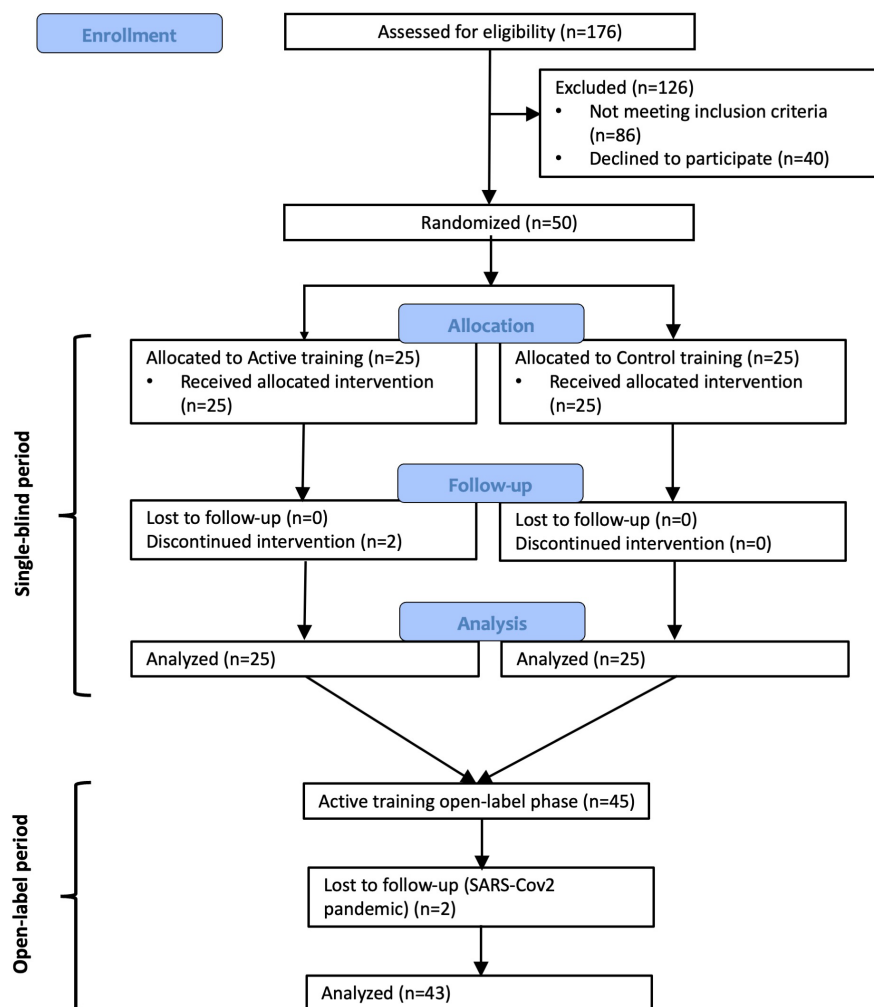
We also assessed the safety, and all adverse events were recorded. Any new symptom was classified as an adverse event and defined as serious if the patient required admission to hospital, if sequelae were present, or the clinician considered the event to be serious.

Statistical analysis

Our study was powered to show an effect of active exergame training on SWST duration after 18 sessions. In line with the published data regarding the estimated duration and effects of rehabilitation programmes on this test in PD patients [5, 29], we expected a decrease of 2 ± 1 s for the Active group and of 1 ± 1 s for the Control group. Assuming these values, a sample of 50 patients will allow a power of 90% ($\alpha = 5$, Mann-Whitney Wilcoxon test). To account for premature dropouts, we planned to include up to 60 patients.

Analyses were done on an intention-to-treat basis in patients who completed the follow-up assessment, regardless of whether they completed the assigned intervention. Missing data for the

FIGURE 3 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diagram.



primary outcome were imputed and the baseline duration of the SWST was used for a post-training session for missing post-training values (Post-W6). The primary and secondary outcomes were analyzed using nonparametric Mann–Whitney Wilcoxon rank tests. We employed Cliff's delta to assess the effect size of the differences between the two groups. It ranges from -1 to 1 , with 0 indicating stochastic equality between the two groups. A value around $|0.1|$ is considered a small effect, approximately $|0.3|$ a medium effect, and around or exceeding $|0.5|$ a large effect [30].

Additional analyses were done to compare (1) the number of patients with a change in the SWST duration of 2 s or more (considered responders) using Fisher's exact test and (2) the relationship between baseline characteristics, game parameters, and post-training severity of gait and balance disorders to identify potential predictors of good feasibility, adherence, and positive effects, using Pearson correlation tests. Corrected p -values <0.05 were considered significant. All analyses were performed using R statistical software (R Core team [2021]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>).

RESULTS

Cohort analysis

Between 18 July 2018 and 11 June 2021, we screened 176 potential participants, 82 did not fulfil the inclusion criteria and 40 refused to participate. Finally, 54 patients were included. Four patients were screen-failures (failing to meet inclusion criteria) and therefore not randomized (Figure 3). Fifty patients (25 in each center) were randomly assigned to either the Active training group ($n=25$) or the Control group ($n=25$). Due to the COVID-19 pandemic, the assessment of the primary outcome could not be conducted at the hospital for three patients (one from the Active and two from the Control groups) and was instead performed via teleconsultation; and we were unable to replace the two patients (Active group) who left the study prematurely at their own request and were not evaluated after the 18th session. Baseline characteristics of both patients' groups are shown in Table 1. We found no significant differences between groups at baseline (Mann–Whitney test, all p -values >0.05 ; Table 1).

TABLE 1 Patient characteristics at baseline and changes in the primary and secondary outcomes after Active or Control training in patients with Parkinson's disease.

	Baseline, mean (SD)		6 weeks, mean (SD)		Within-group change from baseline after 6 weeks, mean ± SD (effect size)		Between-group difference in change from baseline		P-value
	Active group (n = 25)	Control group (n = 25)	Active group (n = 25) ^a	Control group (n = 25)	Active group (n = 25) ^a	Control group (n = 25)	Mean ± SD	Effect size (95% CI)	
Age (years)	68.6 (6.9)	64.8 (8.2)							
Sex (M/F)	14/11	17/8							
Disease duration (years)	11.8 (6.3)	12.0 (5.9)							
LEDD (mg/day)	904 (498)	900 (495)							
Primary outcome									
SWST duration On-dopa (s)	22.5 (24.1)	14.7 (4.8)	18.8 (9.2)	14.0 (3.2)	-3.7 ± 18.1 (0.18)	-0.7 ± 3.4 (0.11)	-3.0 ± 3.83	-0.1 (-0.4_0.3)	0.61
Secondary outcome									
MDS-UPDRS Part I	9.3 (4.2)	9.4 (5.0)	8.5 (3.4)	8.8 (4.9)	-0.9 ± 2.9 (0.20)	-0.5 ± 4.7 (0.01)	-0.35 ± 1.12	-0.2 (-0.5_0.1)	0.41
MDS-UPDRS Part II	14.8 (5.4)	15.2 (5.6)	13.4 (4.5)	15.2 (5.0)	-0.9 ± 4.8 (0.21)	-0.0 ± 3.3 (0.06)	-0.83 ± 1.20	-0.2 (-0.5_0.1)	0.49
MDS-UPDRS Part III	30.2 (14.0)	34.3 (11.2)	26.2 (12.2)	33.7 (11.5)	-3.3 ± 8.6 (0.37)	-1.7 ± 6.9 (0.24)	-1.59 ± 2.26	-0.3 (-0.6_0.1)	0.56
On-dopa									
Axial subscore On-dopa	5.6 (3.5)	4.7 (2.5)	3.8 (2.8)	4.7 (2.1)	-1.5 ± 2.0 (0.70)*	-0.2 ± 1.6 (0.04)	-1.24 ± 0.52\$	-0.6 (-0.8_-0.3)	0.0082
MDS-UPDRS Part IV	4.8 (3.6)	4.7 (2.9)	4.7 (3.7)	4.9 (3.2)	0.0 ± 2.7 (0.03)	0.2 ± 2.3 (0.08)	-0.20 ± 0.73	-0.2 (-0.5_0.1)	0.57
GABS Part B On-dopa	18.9 (7.9)	15.6 (8.7)	14.6 (7.3)	15.5 (7.6)	-2.7 ± 4.3 (0.51)*	-0.7 ± 4.3 (0.22)	-2.03 ± 1.24	-0.4 (-0.7_-0.1)	0.22
Falls rate (item 4 GABS Part A)	1.4 (1.1)	1.0 (0.9)	1.3 (1.3)	0.6 (0.8)	-0.1 ± 0.7 (0.19)	-0.4 ± 1.0 (0.42)	0.19 ± 0.25	0.0 (-0.3_0.3)	0.39
Tinetti gait score	9.6 (1.7)	10.4 (1.7)	10.5 (1.2)	10.7 (1.3)	0.8 ± 1.6 (0.44)*	0.2 ± 1.3 (0.16)	0.58 ± 0.42	0.1 (-0.2_0.4)	0.23
Tinetti balance score	12.6 (2.0)	13.4 (2.0)	13.2 (1.9)	13.6 (1.4)	0.3 ± 1.0 (0.35)	0.2 ± 1.7 (0.05)	0.14 ± 0.40	0.0 (-0.3_0.3)	0.41
NFOG-Q	10.6 (4.2)	9.6 (3.6)	10.3 (4.6)	8.8 (3.5)	-0.1 ± 3.2 (0.07)	-0.8 ± 3.0 (0.19)	0.71 ± 0.89	0.0 (-0.3_0.3)	0.65
ABC Scale	65.6 (19.7)	73.0 (13.6)	63.1 (17.3)	72.3 (14.2)	-2.5 ± 10.1 (0.20)	-0.7 ± 7.9 (0.12)	-1.81 ± 2.63	-0.1 (-0.5_0.2)	0.70
MoCA score	25.8 (2.8)	25.4 (2.8)	26.6 (3.3)	26.4 (2.3)	0.6 ± 2.5 (0.24)	1.3 ± 2.6 (0.50)	-0.71 ± 0.73	-0.3 (-0.6_0.0)	0.47
HADS	9.4 (6.1)	12.3 (5.4)	9.0 (6.4)	10.8 (5.1)	-0.0 ± 3.1 (0.06)	-1.5 ± 2.5 (0.52)*	1.44 ± 0.82\$	0.2 (-0.1_0.6)	0.046
PDQ-39 SI	22.8 (8.2)	24.9 (8.4)	25.5 (10.9)	22.1 (9.4)	2.4 ± 4.8 (0.25)	-2.2 ± 6.7 (0.46)*	4.68 ± 1.67\$	0.3 (-0.1_0.6)	0.014

Note: LEDD = levodopa equivalent daily dosage expressed in milligrams/day. MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale where Part I assesses non-motor aspects of experiences of daily living with scores ranging from 0 to 52, Part II reflects motor aspects of experiences of daily living with scores ranging from 0 to 52, Part III reflects the parkinsonian motor disability with scores ranging from 0 to 132, and Part IV assesses the severity of motor complications with scores ranging from 0 to 24; the axial score is extracted from the UPDRS Part III and is the sum of 'arising from chair', 'gait', 'freezing of gait', 'postural instability', and 'posture' items with scores ranging from 0 to 20. The Gait and Balance Scale (GABS) Part B reflects the severity of the gait and balance disorders with scores ranging from 0 to 46. The falls rate (item 4 of the GABS Part A) ranging from 0 (no falls) to 4 (falls ≥1/day). The New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) with scores ranging from 0 to 24 with higher scores indicating more severe FOG. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale reflects the feeling of imbalance in various daily life activities, ranging from 0 to 100, and the Tinetti scores for gait and balance reflect gait and balance control with scores ranging from 0 to 12 and 0 to 16, respectively, with higher scores for ABC and Tinetti scores indicating better gait and balance confidence or control. The Montreal Cognitive Assessment score is an education-adjusted scale of cognition with a maximum score of 30. The Hospital Depression and Anxiety Scale (HADS) ranges from 0 to 42 with high scores indicating more severe depressive and anxiety signs. The Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) is a quality-of-life scale specific to PD with the summary index ranging from 0 to 100 with higher scores indicating worse quality of life. *p < 0.05 for within-group changes between baseline and after 6 weeks' training. \$p < 0.05 for between-group differences in the change between baseline and after 6 weeks' training.

^aFor the Active group, data were collected from 23 patients for the secondary outcomes due to premature dropout of two patients.

Adherence, game parameters, and success rate

We progressively increased the game duration, number of movements, and movement frequency between the 1st and the 18th session (Figure 2). Both groups adhered and performed well in the training sessions, with a mean adherence, duration, and number of movements that did not differ between groups (Table 2). The movement frequency and game performance were higher in the Control relative to the Active group (Figure 4, Table 2). Patients also reported high perceived levels of acceptability, competence, self-efficacy, and usability, with low difficulty, with no significant difference between groups or over time (Table S1).

Effects of home-based exergaming on Parkinsonian disability and gait and balance disorders

The changes in the SWST duration between baseline and after 18 training sessions (Post-W6) did not differ significantly between groups (Figure 4; Table 1). Some 32% of patients in the Active group ($n=8$) and 8% ($n=2$) in the Control group were considered responders to the exergaming training (e.g., change in the SWST duration ≥ 2 s, $p=0.03$; Figure 4).

At the end of the randomized training period (W6), axial motor signs severity decreased in the Active group, with no significant change in the Control group resulting in a significant between-group mean difference of 1.24 (Table 1). In addition, a significant decrease in the GABS Part B score and increase in the Tinetti gait score were found in the Active group, with no significant change in the Control group, resulting in a non-significant between-group mean difference of 2.03 and 0.58, respectively (Table 1). Due to a significant amount of missing data from the falls diary, we assessed the falls rate using item 4 of the GABS and found no significant change after training (Table 1). For the Control group, we observed a significant decrease in the quality of life (SI-PDQ39) and HADS scores, with a significant between-group mean difference of 4.68 and 1.44, respectively (Table 1). We found no other significant difference between groups (Table 1).

In the Active group, we found a significant negative correlation between the mean success rate during gaming and both the mean post-training SWST duration ($r=-0.42$, $p=0.034$) and age ($r=-0.48$, $p=0.015$), with no other significant correlation (data not shown).

For gait parameters, at W6 relative to baseline, we found significant decreases in APAs and double-stance durations, and asymmetry index, and increases in CoP displacements, step length, gait speed, and cadence in the Active group; and for the Control group significant increases in step length, gait speed, and cadence, with no other significant changes (Table S2).

During the 3-month open-label period, 15 patients performed Active training with at least 8 sessions of at least 10 minutes and 25 patients performed fewer than 10 training sessions. We found no significant change in clinical scores at the end of the open-label

period relative to baseline (data not shown). However, we observed non-significant decreases of 4.6 s in the SWST duration and 5.3 points in the MDS-UPDRS Part III (On-dopa) in PD patients that did Active training during the open-label period, and of 0.1 s and 1.4 points in PD patients that did not.

Safety and tolerability of home-based exergaming

Nine adverse events occurred in eight patients, four in the Active and four in the Control group (Table 3). Three serious adverse events were reported during the open-label period and found to be unrelated to the intervention and consisted of recurrent falls, or hospitalization for antiparkinsonian medication adjustment. Five non-serious adverse events were reported in five patients during the randomization and open-label periods (Table 3).

DISCUSSION

In this randomized controlled trial of 50 PD patients with medically refractory gait and balance disorders, we observed no significant difference in functional mobility (the SWST duration) between Active full-body movement training and Control gaming. However, Active exergaming training did improve clinical gait and balance disorders scores and postural gait kinetics. The Control group showed no changes in motor signs, but improvement in quality of life and anxiety. The exergaming training was well received and tolerated.

The SWST duration was chosen as the primary outcome due to its ease of administration, and the ability to assess video-recorded performances independently. However, it did not significantly change in either group, as recently reported in three recent studies assessing the effects of home-based exergaming training (involving cycling or dancing programs), although improvements in mobility were observed [13, 16, 31]. Institution-based rehabilitation, with or without exergaming or virtual reality, has shown significant decreases in SWST duration with moderate-to-large effects ranging from 0.6 to 2.86 s [5, 32, 33]. This suggests that the intensity of home-based training or the specificity of our exergaming approach may have been insufficient to impact this multifaceted task, which encompasses actions such as rising from a chair, walking, turning, and returning to the starting position. The study duration and targeted patient group may also have contributed to the lack of benefits. Our Active training duration was approximately 100–110 min/week whereas recent findings indicate that a minimum of 150 min/week of home-based training is necessary to achieve balance improvement in PD [34]. However, the number and frequency of training sessions were comparable to other trials [11, 16, 34]. Moreover, our patients already exhibited significant impairments in static balance, encountered difficulties in learning [10], with possible limited application of effective compensation strategies after training [35]. The higher success rate

TABLE 2 Game adherence, duration, and number of movements per session for Active-VR and Control-VR groups during the 6-week randomized period.

Session	Active group						Control group					
	Adherence (%)	Game duration (min)	Number of movements	Movement frequency (Hz)	Success rate (%)	Adherence (%)	Game duration (min)	Number of movements	Movement frequency (Hz)	Success rate (%)		
S01	95.8	10.8 (4.8)	135 (72)	11.8 (2.8)	69.9 (15.7)	100	10.5 (5.8)	138 (83)	12.9 (2.9)	72.0 (20.0)		
S02	95.8	16.1 (5.8)	201 (92)	12.5 (2.5)	76.2 (14.0)	100	17.3 (4.4)	239 (74)	14.1 (3.1)	84.9 (13.3)		
S03	100	18.6 (6.2)	237 (100)	12.6 (2.9)	75.2 (17.2)	100	18.7 (5.3)	284 (103)	15.6 (3.5)	87.6 (12.8)		
S04	95.8	22.3 (5.7)	307 (105)	13.7 (2.5)	81.3 (13.5)	100	21.1 (5.4)	347 (124)	16.5 (4.8)	88.5 (13.7)		
S05	100	23.9 (6.0)	311 (115)	12.8 (3.2)	77.5 (19.6)	100	24.3 (8.1)	406 (199)	16.5 (4.7)	89.0 (13.6)		
S06	95.8	26.1 (6.2)	392 (153)	14.6 (3.6)	79.6 (16.4)	100	26.5 (7.3)	486 (207)	17.8 (5.1)	88.6 (16.9)		
S07	95.8	28.7 (7.1)	460 (187)	15.6 (4.1)	79.3 (17.5)	100	30.7 (7.6)	615 (271)	19.0 (5.5)	88.0 (17.2)		
S08	91.6	28.8 (9.9)	501 (245)	15.9 (5.3)	75.0 (21.3)	100	31.0 (8.3)	655 (258)	20.2 (4.6)	87.8 (16.7)		
S09	87.5	31.8 (6.3)	594 (185)	18.1 (3.8)	82.4 (10.9)	100	32.2 (8.3)	691 (260)	20.9 (4.0)	90.3 (13.1)		
S10	87.5	33.5 (9.0)	630 (238)	17.9 (4.3)	80.1 (13.5)	95.8	33.5 (11.3)	744 (308)	20.9 (6.0)	87.1 (20.6)		
S11	87.5	32.5 (10.2)	654 (268)	19.2 (5.3)	82.3 (13.3)	95.8	33.4 (10.1)	755 (333)	20.9 (5.2)	86.7 (19.3)		
S12	87.5	35.3 (7.9)	711 (259)	19.4 (4.8)	82.0 (13.6)	87.5	35.0 (10.7)	780 (329)	21.3 (5.5)	89.8 (14.5)		
S13	79.1	36.7 (8.6)	809 (314)	21.3 (5.9)	81.4 (12.5)	87.5	34.9 (12.4)	823 (347)	23.4 (5.7)	89.1 (13.3)		
S14	70.8	40.4 (5.4)	902 (288)	21.4 (6.1)	80.4 (16.9)	79.1	36.7 (10.6)	883 (336)	23.5 (6.4)	86.5 (18.2)		
S15	75.0	39.4 (9.6)	915 (330)	21.6 (7.0)	81.1 (21.7)	79.1	36.8 (10.5)	939 (366)	25.3 (5.9)	88.6 (16.9)		
S16	66.6	41.6 (6.3)	980 (268)	23.7 (6.2)	85.0 (12.8)	66.6	35.5 (13.2)	960 (426)	24.9 (5.5)	86.0 (16.1)		
S17	66.6	41.8 (7.5)	991 (303)	22.7 (6.2)	81.4 (20.0)	50	37.4 (11.9)	988 (310)	25.1 (4.9)	86.5 (13.8)		
S18	62.5	41.0 (7.8)	925 (252)	22.9 (5.4)	86.7 (12.0)	45.8	37.5 (16.2)	945 (437)	21.4 (7.2)	81.2 (25.6)		
Mean (SD)	85.6 (12.4)	29.4 (11.5)	554 (345)	17.1 (5.9)	79.4 (16.1)	88.2 (17.6)	28.7 (12.0)	613 (370)	19.5 (6.1)*	86.7 (16.7)*		

Note: Data are mean and standard deviation (SD) for each session. Adherence is the ratio of the effective duration of the session relative to the programmed duration of the same session. This ranges from 0 (no training) to 100% (complete training duration). * $p < 0.05$ between groups.

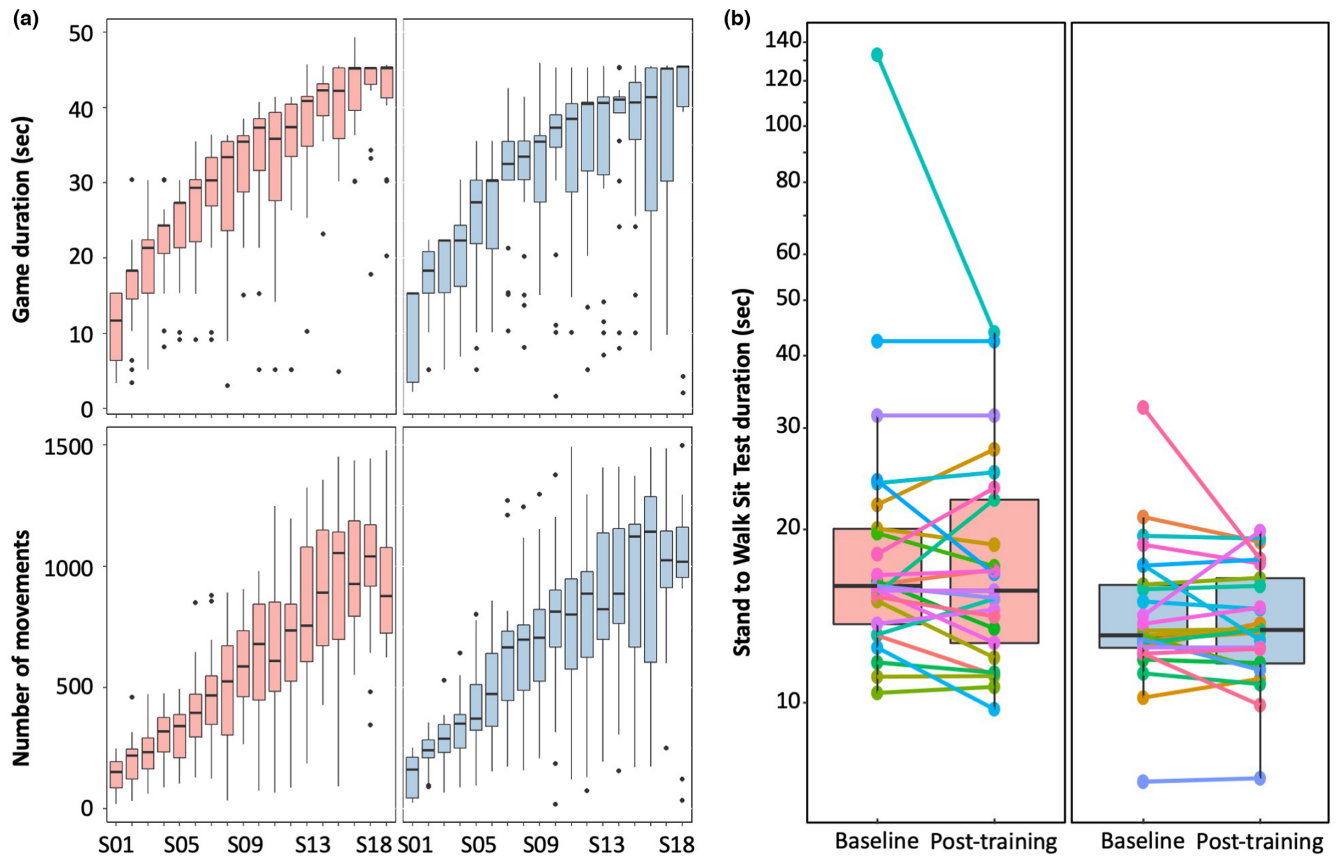


FIGURE 4 Training programmes and Stand-Walk-Sit Test (SWST) durations before and after Active or Control exergaming training at home. (a) Box plots for the duration (upper) and number of movements (bottom) performed during the home-based exergaming training sessions and over time in patients from the Active (pink) and Control (blue) groups, during the 6-week randomized period from the first (S01) to the last training session (S18). (b) Box plots for the SWST duration at baseline and after 6 weeks of training (post-training) in patients from the Active (pink) and Control (blue) groups, with a base-10 logarithmic scale. Each dot represents one individual patient.

TABLE 3 Adverse events.

Adverse events	Active group	Control group
Serious adverse events		
Hip fracture	0	1 (P47)
Wrist fracture	1 (P48)	0
Hospitalization for antiparkinsonian treatment adaptation	1 (P52)	0
Non-serious adverse events		
Epileptic fit	0	1 (P09)
Ankle tendonitis	0	1 (P23)
Hip osteoarthritis with pain	1 (P27)	0
Fall with hand wound	1 (P39)	0
Ankle sprain	0	1 (P44)

Note: Values are number of adverse events.

during training among participants who responded positively, and the persistent decrease in the SWST duration and parkinsonian motor disability observed in patients who engaged in longer training during the 3-month period, suggest that a better ability to engage in the training is a factor for a more efficient compensation after training [35]. Finally, the SWST duration measurement may

have inherent limitations, including high measurement error, and may not be suitable for reliable comparisons at both individual and group levels [36].

Active training showed positive effects on secondary outcomes, indicating potential improvements in gait and balance disorders, that needs to be interpreted cautiously. However, a similar

improvement in gait and balance disorders was also reported after home-based exergaming training with online coaching or when performed within an institution, sometimes combined with conventional rehabilitation methods [11, 12, 14, 32, 37, 38]. This indicates that patients in advanced stages of PD can potentially improve their motor function if the training is appropriately tailored to their needs [39]. Our Active training incorporated full-body movements, postural tasks, visual and auditive cues, and motivational elements with success rates. Although, we did not analyze the impact of separate training routines on these endpoints, our results indicate that the combination of all these motor, cognitive, and emotional components are likely key features to achieving a better effect on gait and balance disorders, that potentially leads to the transfer of acquired skills to other untrained tasks in everyday situations [5, 40]. Control gaming also had mild positive effects on gait parameters, along with anxiety and quality of life improvements. These motor and psychological effects of videogame playing may result from a dopamine striatal release, as reported in the limbic striatum of young healthy adults [40, 41], and recently in patients with PD. [42]

During the optional open-label training period, adherence was limited with approximately one-third of the patients engaged in active training. This suggests that game-based training alone may be not sufficiently attractive to maintain long-term adherence. Combined training with inertial sensors and smartphone device and/or with daily tele-coaching would probably enhance adherence over time [16, 43]. Although our training was individually tailored, the game did not contain automated, performance-based decision-making, which has been suggested to improve the efficiency of gait training [43]. These data indicate that training should be personalized and fine-tuned, using highly interactive programs in PD management [44], and maintained over time, to achieve beneficial results and motor improvement [6, 16, 45]. Patients faced challenges using the software and conducting the training sessions independently, with older individuals exhibiting lower performance, and a potential fear of falling that could result in a voluntary decrease in movement amplitudes to prevent falls. This highlights the importance of user-friendly and interactive systems to enhance patient adherence and motivation over time, particularly for individuals with more severe forms of PD [33, 44].

LIMITATIONS

The present study has some limitations. First, two patients in the Active group prematurely dropped out of the study, and they were not replaced due to the COVID-19 crisis. This may have resulted in underpowering of the results. However, we performed data imputation and the effect size for the primary outcome was found to be small, suggesting that this may have had a minimal impact on the results. Second, both patient groups received intervention programs, which prevented us from examining the effects of active exergaming training compared to no training or usual care programs. Third, the

study design did not allow for a comprehensive assessment of retention effects as all patients were given the option to engage in Active training after the randomized period.

CONCLUSIONS

Home-based, full-body movement, active training using tailored exergaming shows feasibility and potential improvement in gait and balance disorders in advanced PD patients. While our findings do not definitively conclude on the effectiveness of our exergaming approach, they do contribute valuable insights into the development of rehabilitation programs incorporating exergaming to improve patients' adherence and efficacy. Further research is needed to explore the impact of exergaming on disease progression in patients with less severe forms of PD, assess the health-care implications, and gain deeper insights into its effects on brain function.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Project design: ML Welter, N De Vries, D Nuic; Methodology: D Nuic, S Van de Weijer, S Cherif, A Skrzatek, E Zeeboer, C Olivier, J-C Corvol, P Foulon, JZ Pastor, G Mercier, B Lau, BR Bloem, N De Vries, ML Welter; Resources: ML Welter, N De Vries; ; Writing original draft, review and editing: ML Welter, S Van de Weijer, S Cherif, A Skrzatek, E Zeeboer, C Olivier, JC Corvol, P Foulon, J Meija, G Mercier, B Lau, B R Bloem, N De Vries, ML Welter; Supervision: ML Welter, N De Vries; Project administration: ML Welter, N De Vries; Fund raising: ML Welter, N De Vries, P Foulon.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to warmly acknowledge the dedication with which our patients participated in this research and thank Rafik Goulamhousen for his help in adapting the game.

FUNDING INFORMATION

The research was supported by the France Parkinson Association, Eurostars programme (Grant EUROSTARS E! 10634), and Agence Nationale de la Recherche (Grant ANR LabCom No. ANR-13-LAB1-0003-01/ANR1 18-LCCO-0004-01).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

D.N., S.v.d.W., S.C., A.S., E.Z., C.O., J.-C.C., J.Z.P., G.M., B.L., B.R.B., N.M.d.V., and M.-L.W. declare they have no conflict of interest relative to the research. D.N., A.S., S.v.d.W., C.O., J.Z.P., G.M., S.C., and E.Z. have no conflict of interest to declare. B.L. received research grants from the Brain Institute Foundation and Agence Nationale de la Recherche outside of this work. P.F. is employed by Genius Healthcare France which has no property rights on the data. J.-C.C. received research grants from the Paris Brain Institute, France Parkinson, and Agence Nationale de la Recherche outside of this work; fees for advisory boards for Servier, Biophytis, Biogen, UCB, Prevail Therapeutics, and Alzprotect

outside of this work. B.R.B. serves as the Co-Editor in Chief for the *Journal of Parkinson's Disease*, serves on the editorial board of *Practical Neurology* and *Digital Biomarkers*, has received fees from serving on the scientific advisory board for UCB, Kyowa Kirin, Zambon, and the Critical Path Institute (paid to the Institute), has received fees for speaking at conferences from AbbVie, Biogen, UCB, Zambon, Roche, GE Healthcare, Oruen, Novartis, and Bial (paid to the Institute), and has received research support from the Netherlands Organisation for Health Research and Development, The Michael J. Fox Foundation, UCB, the Stichting Parkinson Fonds, Hersenstichting Nederland, de Stichting Woelse Waard, Stichting Alkemade-Keuls, de Maag Lever Darm Stichting, Parkinson NL, Davis Phinney Foundation, the Parkinson's Foundation, Verily Life Sciences, Horizon 2020, the Topsector Life Sciences and Health, Nothing Impossible, and the Parkinson Vereniging outside the submitted work. N.M.d.V. received research grants from the Netherlands Organisation for Health Research and Development outside of this work. M.L.W. received research grants from the Paris Brain Institute, Agence Nationale de la Recherche, The Michael J. Fox Foundation, and Boston Scientific; and personal fees from Boston Scientific and Medtronic outside of this work.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All relevant data appear within the article. Requests for anonymized data should be sent to M. L. Welter at the Brain Institute, 75013 Paris, France.

ORCID

Marie-Laure Welter  <https://orcid.org/0000-0003-1423-5620>

REFERENCES

1. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:98-110.
2. 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;10:734-744.
3. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2007;130:2123-2128.
4. Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014;71:884-890.
5. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5004.
6. Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:689-703.
7. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Long-term effect of regular physical activity and exercise habits in patients with early Parkinson disease. *Neurology*. 2022;98:e859-e871.
8. Dockx K, Bekkers EM, van den Bergh V, et al. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD010760.
9. Lina C, Guoen C, Huidan W, et al. The effect of virtual reality on the ability to perform activities of daily living, balance during gait, and

- motor function in Parkinson disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99:917-924.
10. Canning CG, Allen NE, Nackaerts E, Paul SS, Nieuwboer A, Gilat M. Virtual reality in research and rehabilitation of gait and balance in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:409-425.
11. Mirelman A, Rochester L, Maidan I, et al. Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1170-1182.
12. Bekkers E, Mirelman A, Alcock L, et al. Do patients with Parkinson's disease with freezing of gait respond differently than those without to treadmill training augmented by virtual reality? *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34:440-449.
13. Song J, Paul SS, Caetano MJD, et al. Home-based step training using videogame technology in people with Parkinson's disease: a single-blinded randomised controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32:299-311.
14. Yang W-C, Wang H-K, Wu R-M, Lo C-S, Lin K-H. Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2016;115:734-743.
15. Gandolfi M, Geroin C, Dimitrova E, et al. Virtual reality telerehabilitation for postural instability in Parkinson's disease: a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7962826.
16. van der Kolk NM, de Vries NM, Kessels RPC, et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:998-1008.
17. Nuic D, Vinti M, Karachi C, Foulon P, Van Hamme A, Welter M-L. The feasibility and positive effects of a customised videogame rehabilitation programme for freezing of gait and falls in Parkinson's disease patients: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*. 2018;15:31.
18. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23:2129-2170.
19. Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:689-692.
20. O'Sullivan JD, Said CM, Dillon LC, Hoffman M, Hughes AJ. Gait analysis in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: influence of levodopa and comparison with other measures of motor function. *Mov Disord*. 1998;13:900-906.
21. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, et al. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J Neurol Sci*. 2004;217:89-99.
22. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319:1701-1707.
23. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:655-661.
24. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50A:M28-M34.
25. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73:1738-1745.
26. Marinus J, Leentjens AF, Visser M, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:318-324.
27. 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.

28. Gourlan M, Sarrazin P, Trouilloud D. Motivational interviewing as a way to promote physical activity in obese adolescents: a randomised-controlled trial using self-determination theory as an explanatory framework. *Psychol Health*. 2013;28:1265-1286.
29. Esculier JF, Vaudrin J, Beriault P, Gagnon K, Tremblay LE. Home-based balance training programme using Wii Fit with balance board for Parkinson's disease: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2012;44:144-150.
30. Delangley HD, Vargha A. Comparing several robust tests of stochastic equality with ordinally scaled variables and small to moderate sized samples. *Psychol Methods*. 2002;7:485-503.
31. Schaeffer E, Busch J-H, Roeben B, et al. Effects of exergaming on attentional deficits and dual-tasking in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2019;10:646.
32. Radder DLM, Silva L, de Lima A, Domingos J, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: a meta-analysis of present treatment modalities. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34:871-880.
33. Wang B, Shen M, Wang Y-X, He Z-W, Chi S-Q, Yang Z-H. Effect of virtual reality on balance and gait ability in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2019;33:1130-1138.
34. Flynn A, Allen NE, Dennis S, Canning CG, Preston E. Home-based prescribed exercise improves balance-related activities in people with Parkinson's disease and has benefits similar to centre-based exercise: a systematic review. *J Physiother*. 2019;65:189-199.
35. Nonnekes J, Růžička E, Nieuwboer A, Hallett M, Fasano A, Bloem BR. Compensation strategies for gait impairments in Parkinson disease: a review. *JAMA Neurol*. 2019;76:718-725.
36. Silva AG, Cerqueira M, Raquel Santos A, Ferreira C, Alvarelhão J, Queirós A. Inter-rater reliability, standard error of measurement and minimal detectable change of the 12-item WHODAS 2.0 and four performance tests in institutionalized ambulatory older adults. *Disabil Rehabil*. 2019;41:366-373.
37. Liao YY, Yang YR, Cheng SJ, Wu YR, Fuh JL, Wang RY. Virtual reality-based training to improve obstacle-crossing performance and dynamic balance in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29:658-667.
38. Ribas CG, Alves da Silva L, Corrêa MR, Teive HG, Valderramas S. Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:13-18.
39. Ortelli P, Ferrazzoli D, Bera R, et al. Effectiveness of a goal-based intensive rehabilitation in parkinsonian patients in advanced stages of disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:113-119.
40. Kühn S, Gleich T, Lorenz RC, Lindenberger U, Gallinat J. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Mol Psychiatry*. 2014;19:265-271.
41. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*. 1998;393:266-268.
42. Toldo JMP, Arjona M, Campos Neto GC, et al. Virtual rehabilitation in Parkinson disease: a dopamine transporter imaging study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100:359-366.
43. Ginis P, Nieuwboer A, Dorfman M, et al. Feasibility and effects of home-based smartphone-delivered automated feedback training for gait in people with Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:28-34.
44. Ellis TD, Earhart GM. Digital therapeutics in Parkinson's disease: practical applications and future potential. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:S95-S101.
45. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:1230-1240.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Nuic D, van de Weijer S, Cherif S, et al. Home-based exergaming to treat gait and balance disorders in patients with Parkinson's disease: A phase II randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2023;00:1-12. doi:[10.1111/ene.16055](https://doi.org/10.1111/ene.16055)

9.4.3. Discussion article PARKGAME II

Grâce à cette étude, et malgré l'absence d'effet sur le critère principal, i.e. le SWST, entre les 2 groupes après l'entraînement, nous avons observé un effet significatif sur les scores : axial et de la GABS, ainsi que sur les paramètres cinétiques et cinématiques de la marche chez les patients ayant réalisé l'entraînement Actif, suggérant un bénéfice du contrôle postural pour ces patients avec une maladie très évoluée. Même si les effets sont modérés, il apparaît que les résultats de cette première étude randomisée sont très encourageants car c'est la première fois que ce type d'approche est proposée à domicile et sans supervision directe, pour des patients MP avec une maladie sévère, et ce, malgré les difficultés que nous avons pu rencontrer avec ces patients dues principalement à l'utilisation des outils informatiques et la non familiarité avec une telle approche rééducative.

Tous les sujets ont complété leur entraînement, allant de 15 min lors de la 1^{ère} séance, avec environ 150 mouvements, à 45 min lors de la 18^{ème} séance, correspondant à environ 950 mouvements et 110-120 min d'entraînement par semaine, nous n'avons pas observé de modifications du temps de réalisation du SWST, et ce, dans les deux groupes. Ceci suggère que l'entraînement proposé était insuffisant en intensité et en durée pour atteindre cet objectif d'amélioration, avec une durée de 150 min/semaine, pour des séances de 60min/séance, aujourd'hui recommandée pour obtenir un bénéfice clinique (Flynn et al., 2019; Kashif et al., 2022; Tsukita et al., 2022). Le SWST est aussi un test moteur complexe mesurant diverses composantes : l'équilibre statique et dynamique, la marche et l'équilibre en déviation de trajectoire, chacune d'elles présentant des caractéristiques distinctes avec une coordination qui requière des processus complexes. Ainsi, la non spécificité de notre entraînement par le jeu pour accélérer la marche ou le lever de la chaise et le demi-tour, aurait peu d'effets sur cette tâche complexe (Silva et al., 2019). Ceci est aussi en accord avec les données d'autres études ayant rapporté une absence d'effet de l'entraînement sur le SWST ou le TUG (Timed Up and Go) (Schaeffer et al., 2019; Song et al., 2018; Van Der Kolk et al., 2019) suggérant que ce test nécessiterait des ressources cognitives appropriées surtout pendant le demi-tour (Herman et al., 2011). Toutefois, 1/3 des patients du groupe Actif étaient considérés comme répondeurs. Nous avons aussi pu identifier/dépister quelques facteurs qui contribuent aux effets bénéfiques du jeu, tels que l'âge plus jeune et le meilleur

taux de succès dans le jeu lors des séances d'entraînement, en accord avec les données précédentes (Ortelli et al., 2018) suggérant que les compétences dans le jeu sont un élément essentiel à la réussite de ce type d'approche (Laar et al., 2023). Par ailleurs, chez les patients ayant poursuivi l'entraînement au-delà des 6-9 semaines de la phase de randomisation, nous avons aussi retrouvé un bénéfice supplémentaire sur le handicap moteur et la mobilité (baisse de 5.3 points du score MDS-UPDRS III et de 4.6 sec du SWST). Il apparaît ainsi essentiel de poursuivre l'utilisation du jeu mais en en améliorant à la fois les contraintes techniques (utilisation d'une webcam, tablette, mouvements en temps réel sans décalage temporel, application de rappel), l'ergonomie du jeu (design graphique, musique) et l'accompagnement (séances en télé-réhabilitation, possibilité de jouer en réseau ou chez le thérapeute..) afin de pouvoir augmenter la durée et l'intensité des entraînements et motiver le patient sur le long

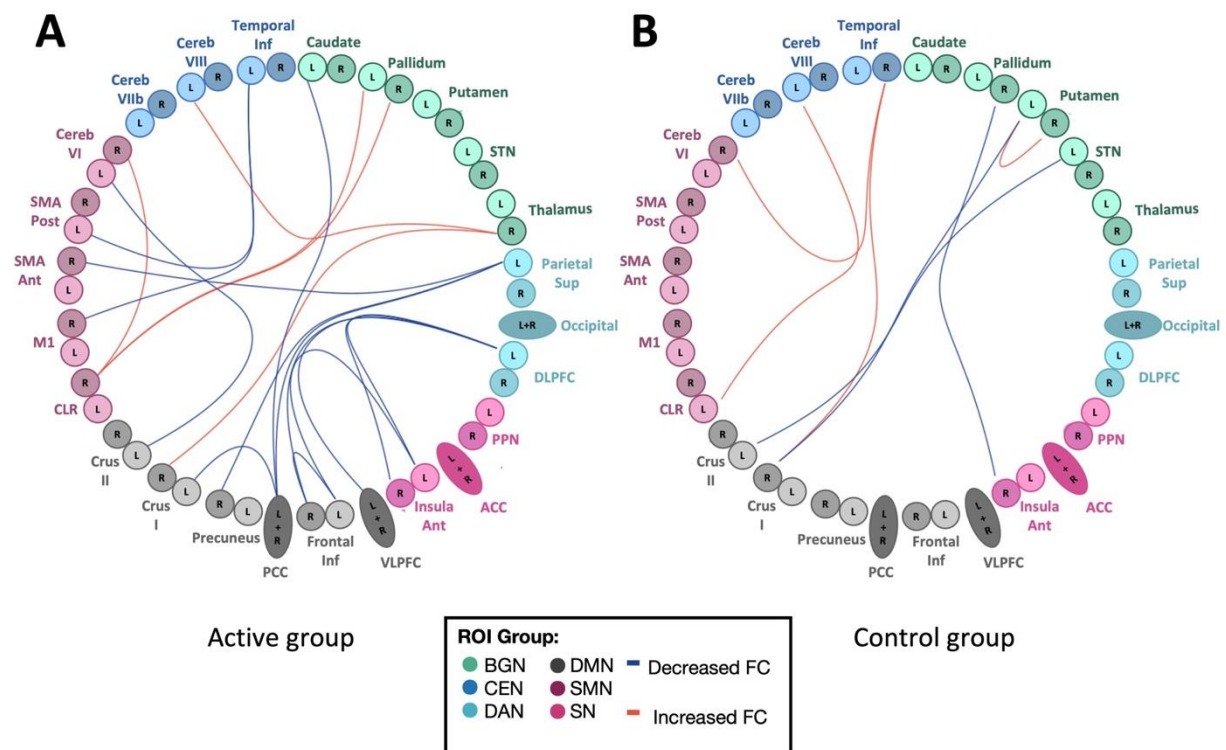


Figure 42 Effet de l'entraînement par le jeu vidéo dans le groupe Actif et groupe Contrôle sur la connectivité fonctionnelle cérébrale en état de repos.

Changements significatifs de la connectivité fonctionnelle dans le groupe Actif (A) et dans le groupe Contrôle (B). Les lignes en rouge représentent une augmentation de la connectivité fonctionnelle (CF) en état de repos et les lignes en bleu représentent une diminution de la CF en état de repos après les deux méthodes d'entraînement. Tirée de Skrzatek et al, submitted.

terme (Ellis & Earhart, 2021; Flynn et al., 2019; Schootemeijer et al., 2020)

Les effets neurophysiologiques de la rééducation par le jeu ne sont pas connus. Ici, nous avons souhaité inclure les différentes modalités défaillantes chez les patients MP : 1) la motricité, 2) l'intégration sensorimotrice avec l'ajout d'indices visuels et auditifs, 3) l'intégration cognitivo-motrice avec la préparation motrice, les changements de direction et 4) les aspects motivationnels avec les gains lors de la collecte des pièces et l'évitement des obstacles et un score final apportant un feedback au patient sur ces performances au cours du jeu. Les données d'imagerie de ces patients ont ainsi révélé l'existence de modulations au sein de ces différents réseaux (Figure 42, Skrzatek et al, submitted, *Annexes 2 Article imagerie*), avec une réduction de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux moteurs et pré-moteurs ainsi que des cortex temporal inférieur et pariétal, associée à une augmentation de la connectivité des GGB et du cervelet. Ces données suggèrent des effets modulateurs des mécanismes compensatoires déjà mis en place chez ces patients avec FOG (Droby et al., 2020). De façon récente, il a aussi été rapporté des modifications de l'activité du cortex pariétal, impliqué dans la représentation de l'imagerie visuelle (Andersson et al., 2019) et les transformations mentales du corps dans l'espace (Bonda et al., 1995) après jeu vidéo chez des patients âgés, et de la connectivité du réseau frontoparietal droit en corrélation avec l'amélioration physique (Johansson et al., 2022).

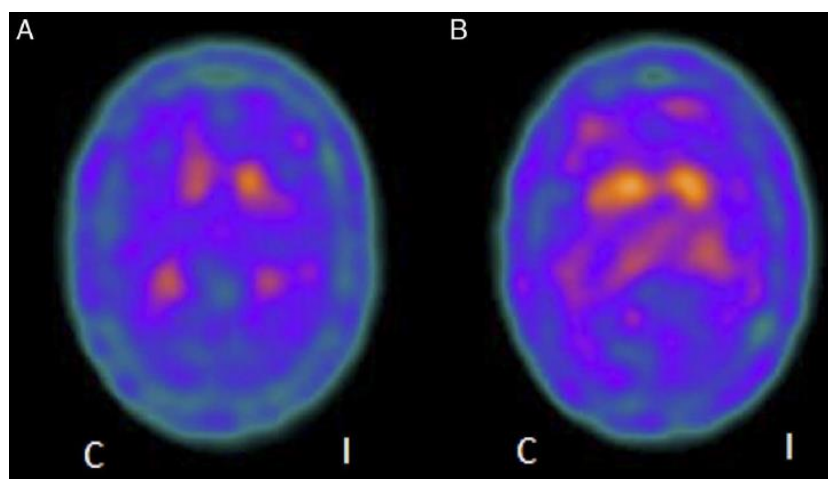


Figure 43 Représentation des scans d'un même sujet, avant (A) et après (B) le protocole de réalité virtuelle (RV).

Est observé une augmentation des transporteurs de la dopamine dans la région striatale controlatérale (C) et du côté ipsilatéral (I). Les voxels avec des valeurs d'absorption plus faibles sont affichés dans la plage de couleurs noir-bleu, tandis que les voxels avec des valeurs plus élevées sont affichés dans la plage de couleurs rouge-blanc. Tirée de Toldo et al., 2021.

Chez les sujets du groupe contrôle, les effets observés portaient uniquement sur l'état anxieux/dépressif avec une réduction des scores après 6-9 semaines de jeu vidéo sur l'ordinateur. En IRM, on retrouvait une diminution de la connectivité au sein des circuits GGB-cervelet avec une augmentation de la connectivité entre les 2 putamen, pouvant suggérer une augmentation de la libération dopaminergique intra-striatale telle que rapportée chez les sujets sains ou les patients MP après jeu vidéo (Figure 43; Koepp et al., 1998; Toldo et al., 2021).

L'ensemble de ces données soutiennent donc l'hypothèse que l'activité physique stimulerait la neuroplasticité structurelle et fonctionnelle des réseaux moteurs et cognitifs chez les sujets avec MP, comme retrouvé chez l'animal, avec la perspective d'effets protecteurs et d'une neuroplasticité restaurative des réseaux sensorimoteurs si celle-ci est intense.

Chapitre 10 Discussion générale, conclusions et perspectives : Les nouvelles technologies au service de la santé

Dans ce travail de thèse de science, l'objectif était d'étudier les effets de 2 approches thérapeutiques innovantes pour traiter les troubles de la marche et de l'équilibre des patients avec MP : 1) la SCP directionnelle du NST et 2) les jeux vidéo dits « sérieux ».

Concernant la SCP-NST directionnelle, notre étude, bien qu'exploratoire mais reposant sur une approche contrôlée randomisée a permis de démontrer que la SCP-NST de la région centrale du NST au sein du hotspot FOG apportait un bénéfice majeur sur la sévérité du FOG avec un bénéfice supplémentaire sur le contrôle postural en comparaison de la SCP directionnelle appliquée dans la région dorsolatérale du NST, qui, à l'inverse, pouvait induire des épisodes de FOG. Les résultats préliminaires de la localisation du VTA et de la connectivité anatomique obtenue avec la SCP du hotspot FOG révèle que celui-ci inclut de façon prédominante des fibres de la voie hyperdirecte provenant des cortex moteurs et prémoteurs, mais aussi des réseaux préfrontaux avec une prédominance de la connectivité sensorimotrice au sein de l'hémisphère droit. La comparaison avec la SCP de la région sensorimotrice suggère peu ou pas de différence en terme de quantité de fibres provenant des cortex sensorimoteurs. Ainsi, l'amélioration préférentielle des troubles de la marche et du contrôle postural par le hotspot FOG pourrait résulter de la combinaison de la modulation des réseaux sensorimoteurs mais aussi des voies hyperdirectes situées plus antérieurement en connexion avec les aires corticales prémotrices et l'AMS, voire plus antérieure vers le cortex préfrontal (Haynes & Haber, 2013). En effet, une altération préférentielle des réseaux AMS-NST a été rapportée chez les patients avec FOG (Anidi et al., 2018; Pozzi et al., 2019), et une corrélation positive entre l'amélioration du FOG après la chirurgie et le recrutement des fibres cortico-subthalamiques provenant des cortex moteurs, prémoteurs et préfrontal dorsolatéral a récemment été rapportée dans une étude rétrospective portant sur 47 patients (Strelow, Baldermann, Dembek, Jergas, Schott, et al., 2022). Dans notre étude, on retrouvait aussi un bénéfice supplémentaire de la SCP hotspot FOG en comparaison de la SCP ring-mode sur la composante posturale de la marche et de l'initiation du pas. Ces données suggèrent que cette région du NST pourrait aussi moduler de façon plus spécifique d'autres réseaux

impliqués dans le contrôle postural et la marche, telles que les voies descendantes, à la fois vers le complexe GPi/SNr mais aussi la région locomotrice mésencéphalique (qui reçoit aussi des projections du GPi/SNr). Chez le singe, l'étude histologique des projections entre la RLM

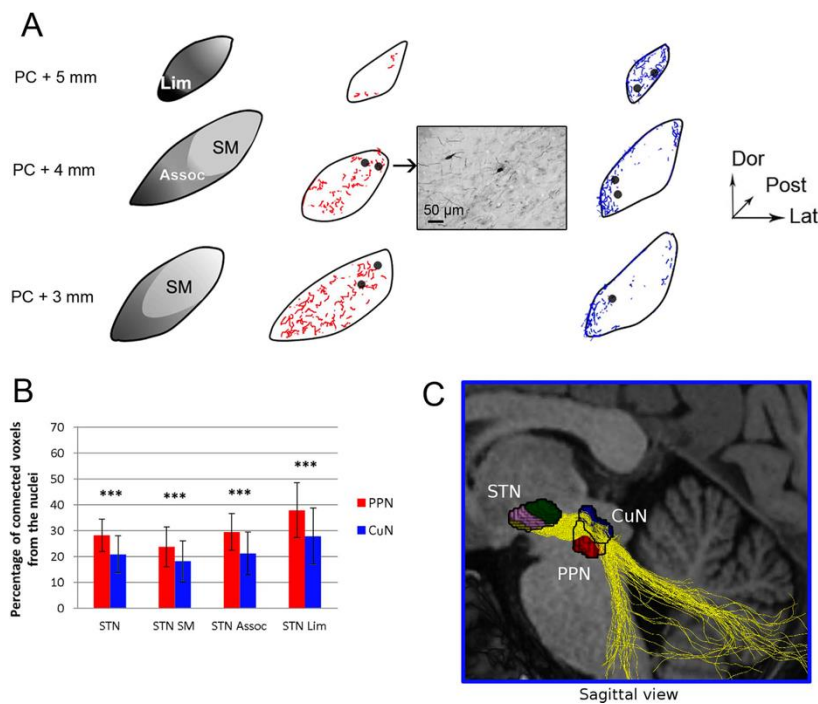


Figure 44 Les projections du NST au PPN (rouge) et CuN (bleu)

A) 3 coupes coronales du NST chez le singe montrant les territoires fonctionnels et la distribution des terminaisons du PPN (Noyau pédonculopontin, colonne du milieu) et du CuN (dernière colonne) chez un macaque. Les 3 territoires fonctionnels sont représentés en 3 différentes nuances de gris : territoire limbique (gris foncé), un territoire associatif (gris moins foncé) et un territoire sensorimoteur (gris clair). Les points en couleur noire représentent les corps cellulaires marqués de façon rétrograde. (B) Histogrammes des pourcentages de voxels connectés, du NST et de ses territoires fonctionnels du PPN et au CuN, moyennés sur 30 patients. Le PPN est plus connecté au NST que le CuN. (C) Vue sagittale des fibres (jaunes) connectant le CuN et la partie limbique du NST. Les territoires anatomo-fonctionnels : sensorimoteur, associatif et limbique du NST humain sont représentés par le vert, le rose et le jaune, respectivement.

D'après Sébille et al., 2017

modulation combinée des voies hyperdirectes cortico-subthalamique provenant des cortex prémoteurs-AMS, des voies NST-RLM et des réseaux associatifs au sein des GGB permet une amélioration plus importante des capacités posturales lors de l'initiation du pas, et donc du FOG, chez les patients MP.

et le NST révèle en effet un gradient des projections de la RLM vers les régions antéromédiales du NST, aussi retrouvée sur les données de tractographie obtenues chez l'homme (Figure 44 Les projections du NST au PPN (rouge) et CuN (bleu), Sébille et al., 2017).

Enfin, la subdivision en sous-territoires du NST est issu des résultats de l'étude des projections provenant du GPe chez le singe (Grabli, 2014), et confirme aussi la prédominance des voies dites associatives au centre du NST, en partie confirmée par les études de marquage chez l'homme (Karachi et al., 2010). Toutes ces données suggèrent donc que la

En dehors des aspects anatomiques de la localisation de la SCP directionnelle et de son impact sur les réseaux de fibres, il faut noter que ces patients présentaient tous un FOG très sévère (OFF dopa) avant la chirurgie. Ceci pourrait aussi laisser penser que l'activité, au sein de ces différents réseaux, est différente de celle de patients qui auraient peu ou pas de FOG. Une façon de mieux comprendre comment la SCP directionnelle pourrait atteindre sa « cible thérapeutique » est d'enregistrer l'activité du NST chez ces patients, soit au repos soit lors de tâches comportementales, dans le but de lier des modifications de l'activité neuronale du NST à des anomalies du comportement moteur ou non-moteur encore appelés biomarqueurs. Depuis plusieurs années, de nombreuses équipes ont relié l'existence d'une activité bêta (13-35 Hz) excessive au sein du NST avec la sévérité de la bradykinésie, avec une

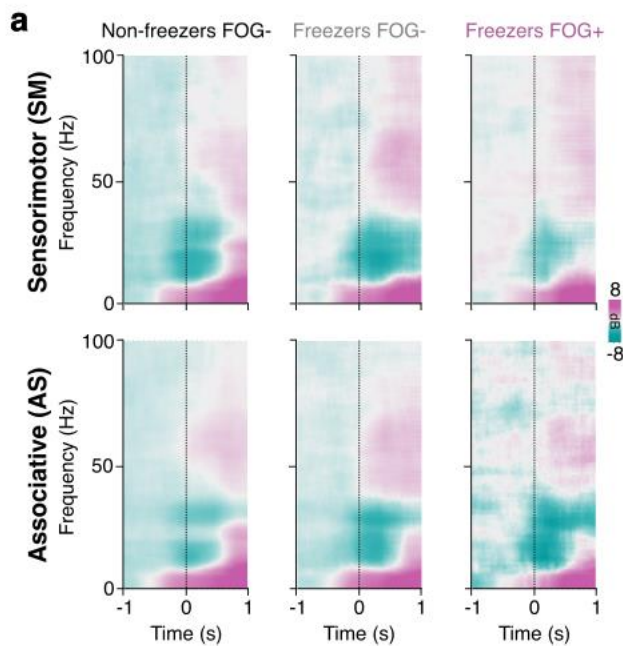


Figure 45 Cartes temps-fréquences

Chez un sujet sans FoG, FoG- sans épisodes de freezing et un sujet FOG+ au cours d'un épisode de freezing. Panels du haut : enregistrements au niveau sensorimoteur du NST, panels du bas : enregistrement au niveau associatif du NST. Réalisée par M. Yèche

DOPA juste après la chirurgie. Chez ces patients, nous avons regardé de façon plus spécifique la modulation de ces activités lors de la marche réussie et lors de la marche avec épisodes de FOG. Les résultats préliminaires (thèse de science en cours dans l'équipe, M. Yèche) révèlent l'existence d'une modulation de l'activité bêta préférentiellement localisée au sein de la région centrale du NST lors ou avant les épisodes de FOG, alors que celle-ci prédomine dans

réduction de l'activité bêta après la prise du traitement DOPA corrélée à l'amélioration du handicap moteur (Gatev et al., 2006; Kühn et al., 2006; Ray et al., 2008). Concernant les troubles de la marche, quelques études sur un faible nombre de patients, ont aussi retrouvé une activité bêta excessive dans le NST chez les patients ayant une tendance au FOG (Chen et al., 2019). De façon récente, une augmentation de l'activité bêta lors des épisodes de FOG a aussi été rapportée chez 2 patients sur 4 (Thenaisie et al., 2021). Dans le cadre du protocole MAGIC, nous avons aussi enregistré l'activité neuronale du NST en potentiels de champs locaux sans et avec

la région sensorimotrice lorsque les patients n'ont pas eu de FOG lors des enregistrements post-opératoires (**Figure 45 Cartes temps-fréquences**)

L'ensemble de ces données ouvre la voie à l'amélioration de nos techniques de SCP du NST pour traiter le FOG des patients, tant en terme de ciblage, i.e. viser la région centrale, qu'en terme de physiologie, cibler l'activité bêta de cette région, et non au sein de la région sensorimotrice, pour proposer les systèmes de stimulation en closed-loop. Ainsi, nous envisageons dans le futur de tester les effets de la SCP directionnelle hotspot FOG pour des patients déjà opérés mais qui souffrent de FOG résiduels dans les 2 ans suivant l'intervention, et ceci dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée multicentrique portant sur 50 patients. Concernant les données obtenues sur l'identification des biomarqueurs et des composantes comportementales du contrôle postural, l'objectif futur est de pouvoir les utiliser dans des systèmes en closed-loop en collaboration avec l'équipe de Huiling Tan et Peter Brown (UCL, financement ANR CoEN en cours).

Concernant les effets de la rééducation par le jeu vidéo « Toap Run », nos données cliniques et neurophysiologiques sont favorables à l'utilisation du jeu pour tenter de traiter les troubles de la marche et de l'équilibre de ces patients qui ont une MP sévère, avec une amélioration de certaines capacités fonctionnelles et sans doute d'une augmentation de la plasticité au sein des réseaux moteurs, ainsi que du contrôle musculaire (Rose et al., 2018). Le défi de la crise sanitaire mondiale COVID-19 nous a montré la nécessité de développer ces nouveaux outils pour traiter les patients déjà sévèrement isolés par la maladie de Parkinson, avec un accès au soin déjà rendu difficile. En effet, l'objectif est maintenir un mode de vie actif et autonome (Schootemeijer et al., 2020). De plus, l'addition de la RV semble une piste prometteuse pour augmenter l'efficacité de la rééducation (Mirelman et al., 2016), avec peut-être un bénéfice supplémentaire sur la progression de la maladie lors de sa réalisation en aérobie (Schenkman et al., 2018; Van Der Kolk et al., 2019), à condition qu'elle soit intensive, répétitive, spécifique et maintenue sur la durée (Keus et al., 2014). Comme mentionné précédemment, plusieurs freins restent à lever pour une diffusion large de ces nouvelles approches technologiques avant tout chez ces patients rendus dépendants et pouvant avoir des difficultés à l'utilisation des systèmes informatiques, avec le besoin de proposer des systèmes plus faciles d'installation, permettant au patient de se rééduquer à la maison, mais

aussi ailleurs, s'il doit se déplacer pour des raisons personnelles ou professionnelles, avec des systèmes moins coûteux aussi en termes de flux de données. Les troubles non-moteurs telles que la fatigue ou l'apathie sont aussi des éléments dont il faut tenir compte chez ces patients (Schootemeijer et al., 2020). Dans notre étude, nous avons constaté une diminution de l'implication des sujets dans une rééducation seule à domicile. Ainsi, l'utilisation des applications de monitoring de l'activité physique des sujets et d'un suivi par un professionnel de santé serait un atout majeur afin de garder la personne motivée à long terme (Amini et al., 2018; Espay et al., 2019; Ratti et al., 2019). Les applications pouvant à la fois mesurer les performances motrices de l'utilisateur pourraient être renforcées par le développement d'une expérience d'apprentissage motrice par récompense, les rendant ainsi plus attractives. D'autre part, elles peuvent impliquer le sujet à une plus grande interaction sociale avec un professionnel de santé ou un coach/éducateur spécialisé mais également avec d'autres sujets avec MP (T. Ellis, Latham, et al., 2013; T. Ellis & Rochester, 2018; Stevens et al., 2020). Une application motivationnelle ou des enregistrements via les montres connectées ou les applications téléphoniques pourraient servir à proposer le(s) meilleur(s) moment(s) pour réaliser les séances et en mesurer les bénéfices dans un milieu plus écologique. Il faut aussi s'assurer que les conditions de sécurité sont respectées, avec une adaptation des entraînements à la sévérité des troubles. C'est ce que nous avons mis en œuvre dans le programme PARKGAME II, avec en conséquence l'absence de chutes pendant les séances d'entraînement, mais avec un entraînement peut-être insuffisamment intense. Il faut alors trouver un compromis entre le niveau d'activité physique que peut atteindre le sujet et les recommandations pour obtenir un bénéfice moteur (Tsukita et al., 2022; Flynn et al., 2019). Pour cela, l'ajout de séances avec accompagnement représenterait une opportunité pour augmenter l'intensité tout en maintenant la motivation sur le long terme. C'est l'objet d'un nouveau programme de recherche, PARKGAME ECO, qui vise à tester les effets de la rééducation par le jeu « Toap Run » pendant 1 an, à raison de 3 séances/semaine, dont une supervisée par un thérapeute. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée avec 80 patients répartis en 2 groupes : 1) entraînement par le jeu vs 2) prise en charge habituelle. Etant donnée la nouveauté de ces approches rééducatives, les coûts exacts que pourrait engendrer cette méthode ne sont pas clairement établis (Kashif et al., 2022). Ainsi l'objectif principal de cette étude est médico-économique, avec des échelles adaptées (QUALY, qualité de vie) et des évaluations des troubles de la marche et les chutes. Ce programme est financé par le

ministère de la Santé (PRME) et sera réalisé sur 4 centres en France (Paris, Rouen, Bordeaux, Lille). Dans le cadre de la mise en œuvre de ce programme, nous avons aussi modifié le jeu avec version V2 (*Annexes 1 Amélioration de la nouvelle version du jeu « ToapRun ». Projet PARKGAME ECO*) avec pour objectif de fluidifier le parcours de l'avatar dans les espaces virtuels, améliorer le design pour une meilleure expérience pour le patient. Nous avons aussi implémenté tous les niveaux nécessaires à l'entraînement sur une année et inclus la capacité à mesurer les amplitudes et vitesses du mouvement du sujet, ainsi que quelques échelles informatisées pour le suivi du patient.

Par ailleurs, l'identification des facteurs contribuant à l'adhérence à l'entraînement et au bénéfice reste un point important pour pouvoir proposer ce types d'approches au patient qui pourrait le mieux en profiter. Pour cela, des approches en neuroimagerie pourraient donner quelques éléments de réponse. Dans notre étude PARKGAME II, comme mentionné précédemment, les patients inclus à l'ICM ont eu une IRM anatomique et fonctionnelle avant puis après entraînement, révélant des modulations différentes au sein des réseaux entre les 2 groupes (*Annexes 2 Article imagerie*). Nous n'avons toutefois pas pu identifier de lien avec l'amélioration motrice du fait du faible nombre de patients inclus. Une possibilité serait de mesurer l'activité cérébrale à l'inclusion à l'aide d'approches moins coûteuses en terme de temps et d'analyse que l'IRM, telles que l'utilisation de la fNIRS lors de la marche déjà proposée par d'autres équipes (Maidan et al., 2017). Nos données d'imageries révèlent toutefois des modifications post-entraînement au sein de certains réseaux corticaux et cérébelleux qui pourraient être modulés par des techniques de stimulation non invasives telles que la stimulation magnétique transcrânienne ou la stimulation en courant continu ou alternatif sur ces régions accessibles (Chang et al., 2017; Khedr et al., 2003, 2006). Celles-ci pourraient être combinées aux séances de rééducation pour en augmenter les bénéfices (Cheng et al., 2022) par des mécanismes de renforcement des phénomènes de plasticité cérébrale au sein des réseaux (loco)sensorimoteurs (Petzinger et al., 2013). D'autres pistes de type feedback sensoriels sont aussi possibles, telles que renforcer le principe de l'indication auditive par la musique, comme cela a récemment été proposée pour améliorer la marche chez les sujets avec MP (Cochen De Cock et al., 2018).

Finalement, bien que ces deux approches semblent différentes, elles restent néanmoins très complémentaires. En effet, la rééducation serait un moyen de pallier

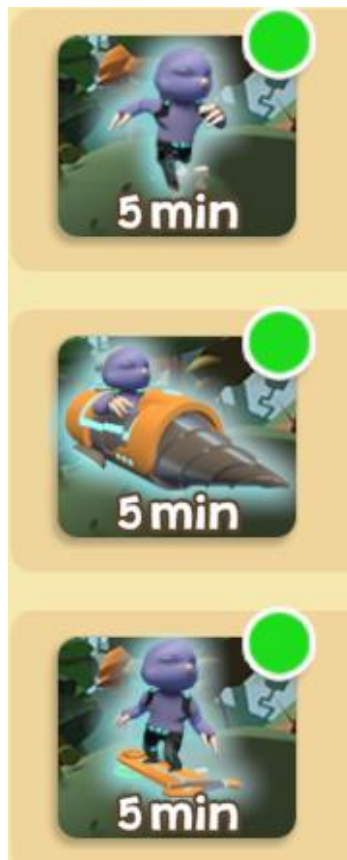
l'échec de la SCP-NST sur certains symptômes ou aux complications qu'elle pourrait engendrer (Tassorelli et al., 2009). Il serait intéressant de proposer la rééducation de façon précoce après la chirurgie, et en particulier lors des 3 mois suivant l'implantation (Allert et al., 2018). Une étude pilote chez des sujets avec MP et implantés par une SCP-NST a montré que 1/3 des sujets ont des troubles de la posture avec une hyperflexion et une rétropulsion du tronc et ¼ des sujets ont des complications douloureuses après l'intervention, en raison de l'augmentation de la mobilité des articulations (Tassorelli et al., 2009). Ces troubles pourraient ainsi être améliorés par la rééducation avec aussi, peut-être, des interactions fonctionnelles favorisant une restructuration des circuits cortico-sous-corticaux (Tassorelli et al., 2009). L'utilisation d'outils innovants de rééducation, pourrait aussi permettre au patient de se rééduquer avant la chirurgie avec une méthode adaptée à ces troubles, mais aussi à tous les stades et étapes de sa pathologie (Schootemeijer et al., 2020), réduisant les freins à initier une activité physique (T. Ellis, Boudreau, et al., 2013; T. Ellis & Rochester, 2018; Hunter et al., 2019) en impliquant le patient et son entourage dans la boucle de soin.

Annexes 1 Amélioration de la nouvelle version du jeu « ToapRun ». Projet PARKGAME ECO

1. Description du nouveau jeu « ToapRun »:

a. Moyen de locomotion

En fonction de chaque moyen de locomotion le sujet doit réaliser plusieurs mouvements prédéfinis :



A pieds

- Pas latéraux
- Levée des bras
- Fentes latérales
- Accroupissement (squats)
- Ouverture latérale des bras (inclinaison)
- Ouverture coudes

En voiture

- Pas latéraux
- Levée des bras
- Fentes latérales
- Accroupissement
- Ouverture latérale des bras (inclinaison)
- Ouverture coudes

En hoverboard

- Flexion/extension du tronc
- Levée des bras
- Ouverture coudes

b. Les mouvements :



Figure 46 Les mouvements du jeu

1 : pas latéral, 2 : Levée de bras, 3 : fente latérale, 4 : Flexion/extension du tronc,
5: Accroupissement, 6: attaque talon, 7: Ouverture latérale, 8 :Ouverture coudes

c. Environnements :

Les environnements changent dans chaque niveau de jeu :

La forêt



Le désert



L'Asie



Le Pôle Nord



Le canyon



La boca



Figure 47 Les différents environnements du jeu.

De gauche à droite : la forêt, le désert, l'Asie, le pôle nord, le Canyon et la Boca.

2. Objectif du jeu

Le joueur doit collecter les gemmes et éviter des obstacles afin d'obtenir l'énergie suffisante lui permettant de remplir des piles. Pour pouvoir valider une course, le joueur devra remplir 3 piles (au minimum) correspondant à 60% de bonnes performances (20% pour chaque pile). Pour passer au niveau supérieur, il faut que le joueur puisse obtenir au moins 60% dans chacune des courses du niveau.



Les gemmes peuvent être positionnées soit au sol soit en hauteur, cela dépend donc du mouvement qu'il est amené à réaliser.



a. Musique et tempo

La musique de chaque niveau contient un métronome qui a été adapté à la difficulté de la course. Ce paramètre du jeu qui est le « Tempo », dernier représente la fréquence de l'arrivée de chaque obstacle. Pour chaque environnement on a une musique différente et pour chaque difficulté un tempo prédéfini.

Un des paramètres ajustables est la vitesse de l'environnement, composée de 3 niveaux : Lente (7m/s), moyenne (10m/s) et rapide (15m/s). Cette vitesse correspond à la vitesse de défilement de l'écran de l'environnement et non pas de la vitesse réelle de l'avatar.

Les tempos correspondent à la vitesse de défilement de l'écran ont été programmés comme suit, basés sur les données des études précédentes mais également en fonction des tests que nous avons fait avec l'entreprise :

- Tempo 20 : 20 battements/s correspondante à une vitesse Lente (7m/s)
- Tempo 30 : 30 battement/s correspondante à une vitesse moyenne (10m/s)
- Tempo 40 : 40 battement/s correspondante à une vitesse rapide (15m/s)

b. Paramètres

Les paramètres utilisés pour déterminer les niveaux de difficulté du jeu sont :

- La durée de la course : 5 minutes à 12 minutes.
- La marge réflexe
- La marge d'anticipation
- La vitesse de l'avatar

- L'auto adaptation automatique

La marge réflexe est un paramètre qui permet de laisser plus ou moins de temps entre le moment où le bip du métronome se fait entendre et le moment où l'obstacle entre en contact avec l'avatar. Ce paramètre est non modifié entre les différentes vitesses et a été posé à (1.2 sec) correspondant à une marge réflexe longue.

La marge d'anticipation correspond à une gemme placée juste un peu avant le bip du métronome et permet d'encourager le joueur à ne pas bouger en avance entre les obstacles. Ce paramètre est non modifié entre les différentes vitesses et a été posé à (1.2 sec) correspondant à une marge d'anticipation longue.

L'adaptation automatique est un paramètre qui permet d'adapter la vitesse de défilement en fonction des performances du sujet. Si le sujet fait moins de 50% de geste réussi (sur un calcul du pourcentage de performance sur 1 minute) la vitesse diminuera (lente), lui permettant de bien réaliser les mouvements (collecte de gemmes et dépassement d'obstacles) et de se corriger. Si le sujet fait 90% de gestes réussis, une augmentation de la vitesse de course se déclenchera automatiquement. Cette fonctionnalité peut aller de -2 à +2 (Deux fois en dessous du seuil et deux fois au-dessus).

Dans le jeu, ce paramètre est indiqué au joueur par une ligne au sol, bleue et animée sur le parcours de course. Dès le dépassement de cette ligne, la vitesse change en fonction du pourcentage de réussite et les obstacles suivants sont placés avec ce nouveau réglage.

Ensuite, l'algorithme reprend à nouveau le calcul du taux de réussite sur une durée d'une minute, permettant encore de réadapter la vitesse du sujet une seconde fois.

Dans une seule course on peut avoir au maximum deux niveaux d'adaptations supérieures et deux niveaux inférieurs.

Tous ces paramètres sont déjà réglés selon un programme de rééducation défini à l'avance et ne sont pas modifiables pour l'étude clinique.

- Gameplay et récompenses (Paramètres additionnels)

Dans le jeu, plusieurs éléments de récompenses ont été mise en place :

- Le jeu des mots : le but est de collecter une lettre pendant chaque course du niveau afin de reconstituer un mot complet pour chaque niveau.
- Les trophées : ils correspondent à une variété de récompenses à la suite d'un dépassement de seuil de performance, un nombre précis de séances atteint, un nombre d'obstacle dépassé... Ils servent à motiver les joueurs en accomplissant des objectifs supplémentaires récompensés.
- Le multiplicateur de score : il permet au joueur d'améliorer son score en le récompensant sur sa capacité à franchir avec succès une suite d'obstacles. Si le joueur franchit 4 obstacles à la suite, sans erreur, son score obtenu est x4.
- La pile bonus : elle permet au joueur de débloquer une aide sur une course qu'il n'a pas réussi à valider. Après 4 échecs consécutifs de la même course, une pile bonus (équivalant à 20% d'énergie) lui est proposée la cinquième fois.



- Aide aux mouvements

Pour aider le sujet au maximum à bien comprendre le geste à effectuer au bon moment, il a été intégré dans le jeu des icônes représentant les mouvements. Cette icône s'affiche 5 fois, pour chaque mouvement de la course, avant de disparaître. Si le sujet fait moins de 50% de bonnes performances, il aura donc une auto adaptation négative et se verra réafficher les icônes visuelles.



Ce nouveau jeu devient donc d'autant plus simple d'utilisation, avec l'ajout d'une interface plus facile à utiliser. En effet, il a été bien réfléchi à ce que les règles soient rapprochées au maximum d'un vrai jeu vidéo tout en étant adapté aux personnes atteintes de la MP n'ayant jamais eu l'opportunité de jouer à ce type de jeu.

3. Remontée des données du jeu :

Toutes les données issues des séances de jeu sont collectées et enregistrées en fonction de l'identifiant anonyme du sujet. Plusieurs paramètres de jeu sont disponibles via la plateforme Curapy.com.

Les paramètres du jeu nous orientent sur les différentes performances du sujet dans chaque séance. Pour chaque session, nous avons collecté le nombre de mouvements réalisés et ce pour chacun des 8 mouvements demandés. Aussi, la réussite ou non d'une course, le nombre de mouvements non réussis, la durée de la course réalisée par rapport à la programmation et également la raison d'un arrêt prématuré avant la fin de la séance. Tous les détails liés à l'environnement sont également renseignés et les récompenses que le sujet peut gagner.

METHODE PARKGAME-ECO+ :

Dans cet essai, 80 patients seront recrutés, dans 4 centres en France : Rouen, Paris, Bordeaux et Lille.

Les sujets seront randomisés en deux groupes parallèles : 1) groupe Kinect de 40 sujets réalisera pendant une période 12 mois une rééducation avec le jeu vidéo, utilisant les 4

membres du corps; 2) un groupe contrôle de 40 sujets, qui bénéficieront uniquement de leur prise en charge habituelle (**Figure 48 Flow chart de l'étude médico-économique**)

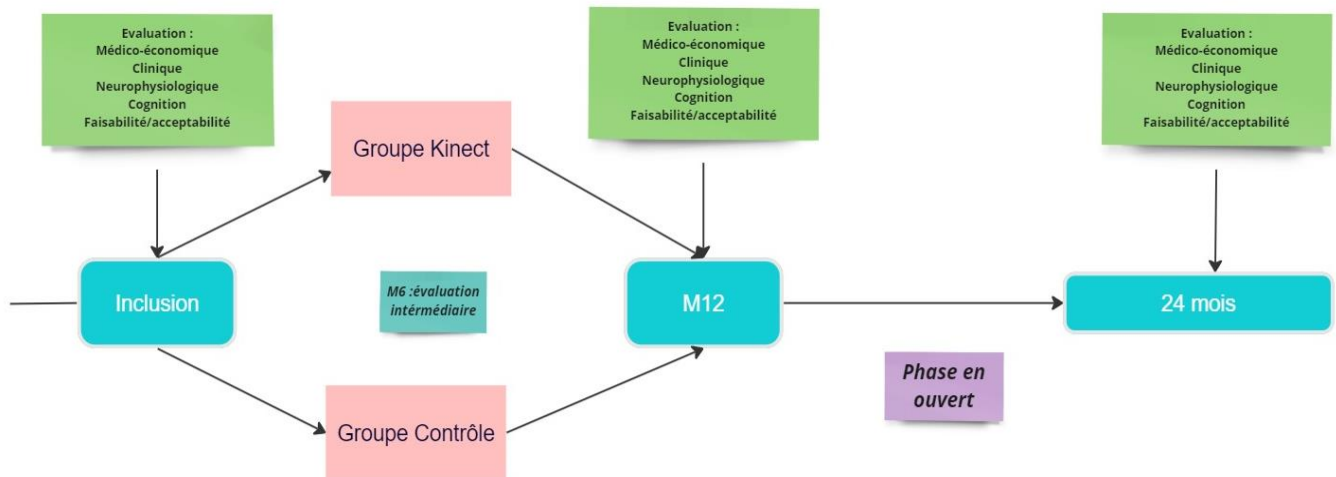


Figure 48 Flow chart de l'étude médico-économique

Les sujets randomisés dans le groupe Kinect devront réaliser un entraînement de 2 à 3 séances par semaine mais aussi, au moins une séance par semaine avec le thérapeute.

Le but de cette séance est de proposer une rééducation personnalisée, où le thérapeute sera amené à corriger les mouvements du participant et améliorer sa performance.

Programme de rééducation :

Le programme de rééducation a été modifié en fonction du programme de l'ancienne étude. En raison de l'augmentation de la période de randomisation et de l'ajout des nouveaux mouvements dans le jeu, la modification du programme de rééducation était indispensable afin de rendre plus adéquat le jeu proposé à l'étude clinique.

Toutefois, nous avons gardé le même principe du jeu où la première partie du programme correspondant à la partie d'apprentissage avec une difficulté « facile », la deuxième partie à la phase apprentissage avec difficulté « moyenne » et enfin la dernière partie avec la phase apprentissage en vitesse « difficile ».

Les séances commencent avec 15 minutes de jeu jusqu'à atteindre 50 minutes de jeu à la 35ème séance, avec un total de 144 séances pour 12 mois de rééducation.



Figure 49 Configuration des séances de rééducation dans le jeu

Annexes 2 Article imagerie

Neuroimage: Reports

Brain modulation after exergaming training in advanced forms of Parkinson's disease: a randomized controlled study --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	YNIRP-D-23-00078
Full Title:	Brain modulation after exergaming training in advanced forms of Parkinson's disease: a randomized controlled study
Short Title:	Brain modulation after exergaming and PD
Article Type:	Full Length Article
Section/Category:	
Keywords:	Parkinson's disease, Exergaming, brain magnetic resonance imaging, resting-state functional connectivity, gait disorders
Corresponding Author:	Marie-Laure Welter FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Anna Skrzatek
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Anna Skrzatek Dijana Nuic Saoussen Cherif Benoit Beranger Cecile Gallea Eric Bardinet Marie-Laure Welter
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Introduction Physical activity combined with virtual reality and exergaming have emerged as new techniques to improve engagement and provide clinical benefits for Parkinson's disease (PD) with gait and balance disorders, along with brain changes. Here, we investigate the effects of a home-based exergaming training on brain volumes and resting-state functional-connectivity (rs-FC) in PD patients. Methods PD patients with dopa-resistant gait and/or balance disorders were randomly assigned (1:1 ratio) to receive 18 training sessions at home by playing a tailored exergame with full body movements (Active group) or with the computer's keyboard (Control group). Clinical scales, gait recordings, and brain MRI were performed before and after the training. We also explored the relationship between baseline MRI and parkinsonian disability, and brain volumes and rs-FC changes after training in both groups. Results Twenty-three PD patients were enrolled and randomized in the Active (n=11) or Control (n=12) training groups. Before training, gait and balance disorders severity correlated with higher rs-FC between the sensorimotor, central executive and cerebellar networks, and lower rs-FC between these networks and basal ganglia structures. After Active training, rs-FC decreased between the sensorimotor, attentional and basal ganglia networks, while it increased between the cerebellar and basal ganglia networks. In contrast, after Control training, rs-FC decreased in the mesolimbic and visuospatial cerebellar and basal ganglia networks. Conclusion Full-body</p>

	<p>movement training using a tailored exergame induces brain rs-FC changes within the sensorimotor, attentional and cerebellar networks in PD. Further research is needed to comprehensively understand the neurophysiological effects of such training approaches.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Lynn Rochester Newcastle University lynn.rochester@gcal.ac.uk</p>
	<p>Laura Avanzino University of Genoa lavanzino76@gmail.com</p>
	<p>Inbal Maidan Tel Aviv Sourasky Medical Center Neurology Division inbalm@tlvmc.gov.il</p>
	<p>Cyril Poupon UNICOG Cognitive Neuroimaging Lab cyril.poupon@cea.fr</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
<p>To complete your submission you must select a statement which best reflects the availability of your research data/code. IMPORTANT: this statement will be published alongside your article. If you have selected "Other", the explanation text will be published verbatim in your article (online and in the PDF).</p> <p>(If you have not shared data/code and wish to do so, you can still return to Attach Files. Sharing or referencing research data and code helps other researchers to evaluate your findings, and increases trust in your article. Find a list of supported data repositories in Author Resources, including the free-to-use multidisciplinary open Mendeley Data Repository.)</p>	<p>Data will be made available on request.</p>
<p>To complete your submission you must select a statement which best reflects the availability of your research data/code. IMPORTANT: this statement will be published alongside your article. If you have selected "Other", the explanation text will be published verbatim in your article (online and in the PDF).</p> <p>(If you have not shared data/code and wish to do so, you can still return to Attach Files. Sharing or referencing research data and code helps other researchers to evaluate your findings, and increases trust</p>	<p>Data will be made available on request.</p>

in your article. Find a list of supported data repositories in [Author Resources](#), including the free-to-use multidisciplinary open Mendeley Data Repository.)

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

ML Welter received research grants from the Paris Brain Institute, Agence Nationale de la Recherche, Fondation de France, France Parkinson Foundation, Boston Scientific and Medtronic.



Professor Marie-Laure Welter
Brain Institute, INSERM U1127, UPMC, CNRS UMR 7225
Salpêtrière Hospital, Paris, France

Paris, August 07, 2023

Dear Professor,
Chief Editor, *NeuroImage: Clinical*

We would like to submit our manuscript entitled: **“Brain modulation after exergaming training in advanced forms of Parkinson’s disease: a randomized controlled study.”** as a Research Article for publication in *NeuroImage:Reports*.

In this study, we investigate the link between gait and balance disorders observed in patients with an advanced Parkinson’s disease and the neurophysiological effects of an innovative rehabilitation program that utilizes a customized exergaming approach targeting gait and balance disorders. To achieve this, we conducted a single-blind randomized trial to assess the feasibility and effectiveness of a home-based exergaming training program involving full-body movements, comparing it to playing with a keyboard computer. The study took place at two centers: Paris Brain Institute (France) and Radboud University Nijmegen (The Netherlands). The clinical results of this study are submitted elsewhere (Nuic et al., 2023). The PD patients recruited at the Paris Brain Institute also underwent anatomical and resting-state functional brain MRI before and after the training, along with gait recordings. We aim to assess the changes in the brain MRI between pre and post-training in both groups. A total of 23 PD patients with severe and dopa-unresponsive gait and balance disorders were included, 11 in the Active group and 12 in the Control group for the MRI study.

Our findings revealed that before training, gait and balance disorders severity correlated with higher resting-state functional connectivity (rs-FC) within the sensorimotor, central executive and cerebellar networks, along with lower rs-FC between these networks and basal ganglia structures. After Active training with full body movements, rs-FC decreased between the sensorimotor, attentional and basal ganglia networks, while it increased between the cerebellar and basal ganglia networks. In contrast, after Control training with keyboard playing, rs-FC decreased in the mesolimbic and visuospatial cerebellar and basal ganglia networks.

This study represents the first examination of the effects of home-based exergaming playing in PD patients with severe gait and balance disorders. We believe that it is an important study, as it not only provides clinical data but also offers insights into the neurophysiological aspects of exergaming’s impact. This knowledge can support the further implementation of such innovative technologies as a means of efficient rehabilitation for these disabled patients, who often face challenges in accessing for effective rehabilitation programs. Furthermore, understanding the key factors contributing to the success of exergaming in this population can have far-reaching implications for improving their overall quality of life.

The authors confirm that this manuscript is an original work, and no related papers from the same study have been published, posted or submitted for publication elsewhere. We take full responsibility for the data, analyses, interpretation, and research conduct, and we have full access to all the data and the right to publish any and all data, separately from any sponsor.

All co-authors have reviewed and approved the contents of the manuscript, and we all agree to the terms of the BioMed Central Copyright and License Agreement.

We sincerely hope that you find the manuscript acceptable for publication in *NeuroImage:Reports*
Please feel free to contact if you require any further information.

Yours sincerely,

Marie-Laure Welter, MD, PhD

Highlights:

- PD gait disorders correlated with higher rs-FC between the SM, attentional and cerebellar networks.
- Full-body movement exergaming induced rs-FC decreases within these networks.
- Videogame playing modified rs-FC within the mesolimbic, cerebellar and BGN networks.

Brain modulation after exergaming training in advanced forms of Parkinson's disease: a randomized controlled study

Anna Skrzatek,¹ Dijana Nuic, PhD,¹ Saoussen Cherif,^{1,2} Benoit Beranger, MSc,^{1,3} Cecile Gallea, PhD,^{1,3} Eric Bardinet, PhD,^{1,3} Marie-Laure Welter, MD, PhD^{1,4,5}

Affiliations

1 Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, Paris France ;

2 Genious Healthcare France, Paris, France ;

3 CENIR core facility, Paris Brain Institute, Paris, France ;

4 PANAM core facility, Paris Brain Institute, Paris, France ;

5 Neurophysiology Department, CHU Rouen, Rouen University, France;

Corresponding author: Prof Marie-Laure Welter, Paris Brain Institute, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris. marielaure.welter@icm-institute.org

Word count: Abstract 250 words; Text 4409 words; 6 Figures, 2 Tables, 84 References.

Character count of title: 114 characters including spaces

Competing interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Financial Disclosure in the preceding 12 months

A Skrzatek, D Nuic, S Cherif, C Gallea, B Beranger, E Bardinet have no conflict of interest to declare.

ML Welter received research grants from the Paris Brain Institute, Agence Nationale de la Recherche, Fondation de France, France Parkinson Foundation, Boston Scientific and Medtronic.

Funding

This study was supported by the France Parkinson Association, Eurostars programme (Grant EUROSTARS E! 10634), Agence Nationale de la Recherche (Grant ANR LabCom N° ANR-13-LAB1-0003-01/ ANR1 18-LCCO-0004-01) and the Fondation d'entreprise IRCEM. The funding source has no role in the analysis and interpretation of the data, writing of the report and decision to submit the article for publication.

Authors' contributions

Conceptualization: M-L Welter, C Gallea, E Bardinet; **Investigation:** M-L Welter, A Skrzatek, S Cherif, D Nuic; **Formal Analysis:** A Skrzatek, D Nuic, S Cherif, C Gallea, B Beranger, E Bardinet; **Writing:** original draft: A Skrzatek, E Bardinet, M-L Welter; Review and editing: A Skrzatek, D Nuic, S Cherif, C Gallea, B Beranger, R Bardinet, M-L Welter. **Project administration:** M-L Welter, E Bardinet; **Funding acquisition:** M-L Welter.

Abstract

Introduction Physical activity combined with virtual reality and exergaming have emerged as new techniques to improve engagement and provide clinical benefits for Parkinson's disease (PD) with gait and balance disorders, along with brain changes. Here, we investigate the effects of a home-based exergaming training on brain volumes and resting-state functional-connectivity (rs-FC) in PD patients.

Methods PD patients with dopa-resistant gait and/or balance disorders were randomly assigned (1:1 ratio) to receive 18 training sessions at home by playing a tailored exergame with full body movements (Active group) or with the computer's keyboard (Control group). Clinical scales, gait recordings, and brain MRI were performed before and after the training. We also explored the relationship between baseline MRI and parkinsonian disability, and brain volumes and rs-FC changes after training in both groups.

Results Twenty-three PD patients were enrolled and randomized in the Active (n=11) or Control (n=12) training groups. Before training, gait and balance disorders severity correlated with higher rs-FC between the sensorimotor, central executive and cerebellar networks, and lower rs-FC between these networks and basal ganglia structures. After Active training, rs-FC decreased between the sensorimotor, attentional and basal ganglia networks, while it increased between the cerebellar and basal ganglia networks. In contrast, after Control training, rs-FC decreased in the mesolimbic and visuospatial cerebellar and basal ganglia networks.

Conclusion Full-body movement training using a tailored exergame induces brain rs-FC changes within the sensorimotor, attentional and cerebellar networks in PD. Further research is needed to comprehensively understand the neurophysiological effects of such training approaches.

Key words: Parkinson's disease, Exergaming, brain magnetic resonance imaging, resting-state functional connectivity, gait disorders.

List of abbreviations

ACC = Anterior Cingulate Cortex; AFI = Analysis of Functional NeuroImages; AI = Anterior Insula; APAs = Anticipatory Postural Adjustments; ALFF = Amplitude of Low Frequency Fluctuations; AOT = Action Observation Therapies; BGN = Basal Ganglia Network; CAT-12 = Computational Anatomy Toolbox; CBL = Cerebellar network; CEN = Central Executive Network; CLR = Cerebellar Locomotor Region; CSF = cerebrospinal fluid; DAN = Dorsal Anterior Network; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; FD = Framewise Displacement; fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging; FOG-Q = Freezing-of-gait questionnaire; FSN = Fronto-Striatal Network; GABS-B = Gait and Balance Scale part B; GLM = general linear model; GMV = Grey Matter Volume; M1 = primary motor cortex; MDS-UPDRS = Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MLR = Mesencephalic Locomotor Region; MNI = Montreal Neurological Institute; PCA = Principal Component Analysis; PCC = Posterior Cingulate Cortex; PD = Parkinson's disease; PMC = PreMotor Cortex; PPN = Pedunculopontine Nucleus; PSL = Parietal Superior Lobule; rs-FC= resting-state Functional Connectivity; SMA = Supplementary Motor Area; SMN = SensoriMotor Network; STN = Subthalamic Nucleus; SWST = Stand-Walk-Sit Test; VAN = Ventral Anterior Network; VBM = Voxel-Based Morphometry; VOI = Volumes Of Interest; VPFC = ventrolateral prefrontal cortex; WMV = White Matter Volume.

1. Introduction

Gait and balance disorders are common and debilitating symptoms in individuals with Parkinson's disease (PD)(Mirelman et al., 2019; Nutt et al., 2011). These symptoms worsen over time, becoming resistant to conventional medical treatments and deep brain stimulation (Fasano et al., 2015a). Consequently, they contribute to increased mortality, morbidity, and healthcare costs (Bäckström et al., 2018; Kempster et al., 2007; Lau et al., 2019). Rehabilitation programs have shown promising results in improving walking and postural abilities in PD patients, including increased walking speed, step length, and overall quality of life (Conradsson et al., 2015; Jung et al., 2020; Nieuwboer et al., 2007; Radder et al., 2020; Tomlinson et al., 2012). In recent years, the integration of physical activity with virtual reality, combined with task-specific and/or cueing training, utilizing immersive and non-immersive environments, has emerged as a novel approach to enhance motivation and engage patients' motor and cognitive skills (Gallou-Guyot et al., 2022; Laar et al., 2023; Mirelman et al., 2013; Nieuwboer et al., 2001). When combined with exercise, virtual reality and exergaming have shown comparable results to traditional physiotherapy, while also offering potential additional benefits on motor disability, automaticity and gait and balance performance (Canning et al., 2020; Da Silva et al., 2023; Dockx et al., 2016; Ferrazzoli et al., 2018; Laar et al., 2023; Mirelman et al., 2016; Ribas et al., 2017).

The underlying mechanisms through which physical training improves motor disability in PD patients are not yet fully understood. Animal models of PD suggest a potential neuroprotective effect of intensive motor exercise, involving antioxidant activity, reduction of inflammation, and promotion of synaptogenesis (da Silva et al., 2016; Hirsch et al., 2003; Petzinger et al., 2007; Smith and Zigmond, 2003). Neuroimaging studies in PD patients have revealed compensatory mechanisms that involve increased recruitment of

attentional and sensorimotor networks to overcome movement difficulties and promote automaticity (Droby et al., 2020; Maidan et al., 2017; Tessa et al., 2010; Wai et al., 2012). Following training, various significant changes in brain anatomy and functional connectivity have been reported, dependent on the specific training programs employed. High-intensity aerobic training primarily restores the functioning of sensorimotor (primary motor cortex [M1], supplementary motor area [SMA])-cortico-thalamic-striatal pathways, along with possible neuroplastic changes in the nigrostriatal dopaminergic pathway (Ferrazzoli et al., 2020, 2018). Goal-directed exercise training strengthens the functional connectivity of premotor areas and shows increases in gray matter volumes in the cerebellum, premotor cortex, parietal cortex, and temporal gyrus (Baglio et al., 2021; Maidan et al., 2017; Sehm et al., 2014). Lastly, cognitive-challenging exercise mainly modifies the functioning of the fronto-parietal and SMA-pedunculo-pontine (PPN) network and enhances activation of the motor and premotor areas (Agosta et al., 2017; Ding et al., 2022; King et al., 2020). Limited neuroimaging studies suggest that integrating virtual reality into physical activity training promotes further brain changes, such as reduced activation in the right anterior prefrontal and inferior frontal gyrus, and increased activation in the supplementary motor area (SMA) and premotor areas (Canning et al., 2020; Droby et al., 2020; Maidan et al., 2017).

In this study, we aimed to investigate the effects of a customized exergaming videogame designed to target gait and balance disorders in PD patients. The game incorporates auditory and visual cueing, along with real-time feedback, to enhance motor skills (Nuic et al., 2018). To explore the neural mechanisms underlying the impacts of our exergaming training, we conducted a randomized controlled study and examined changes in brain volumes and resting-state functional connectivity before and after the exergaming intervention.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

This study was conducted as part of the Parkgame II project, which aimed to evaluate the effectiveness of a home-based tailored exergaming training system for PD patients with dopa-resistant gait and/or balance disorders in a controlled randomized trial. The Parkgame II project was carried out jointly at two hospitals: Brain and Spine Institute (Paris, France) and Radboud University Medical Centre (Nijmegen, The Netherlands). For this sub-study, we enrolled 23 right-handed PD patients included at the Paris Brain Institute (France) that met the following criteria: 1) age between 18 and 80 years, 2) idiopathic PD as defined by UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, 3) with gait and/or balance disorders unresponsive to levodopa treatment (item 12 of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Scale (MDS-UPDRS) part 2, gait and balance >1 and/or item 13, freezing of gait >1, On-dopa). Additional inclusion criteria were stability of dopaminergic medication for at least one month prior to study enrolment, no other medical condition that could interfere with the research study, had agreed to participate, provided written informed consent and affiliation to a social security scheme. Exclusion criteria were inability to stand or walk alone, dementia (Mini Mental State Examination < 24), and the presence of impulse control disorders (item 6 of MDS-UPDRS part I > 2) (Goetz et al., 2008), and contraindication to MRI. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and approved by the local ethics committee (CPP Est-III: N° 18.04.04). The study was promoted by the INSERM (RBM, C17-07, 2017-A02531-52) and registered in a public trials registry (Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT03560089).

2.2. Parkinsonian disability, gait and balance assessments

All enrolled participants underwent general physical, cognitive and parkinsonian disability assessments at baseline and after the last training session. All assessments were done ON medication, approximatively two hours after taking their usual dopaminergic treatment in the morning. These assessments were conducted by an independent investigator unaware of the patients' group randomization.

The clinical assessments included: 1) the Stand-Walk-Sit test (SWST) duration, 2) the MDS-UPDRS part 3, including the 'axial' (sum of the items 3.9 'arising from chair, 3.10 'gait', 3.11 'freezing of gait', 3.12 'postural stability' and 3.13 'posture') and the 'upper limb' (sum of the items 3.4 'rigidity' for upper limbs, 3.5 'finger tapping', 3.6 'hand movements', 3.7 'pronation/supination', 3.14-17 'tremor' for upper limbs) subscores ((Goetz et al., 2008); the Gait and Balance Scale part B (GABS-B)(Thomas et al., 2004); the Freezing-of-gait questionnaire (FOG-Q) (Giladi et al., 2009); the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(Dalrymple-Alford et al., 2010).

Gait and balance were assessed using a gait platform allowing us to record gait initiation kinetics parameters, including: 1) the anticipatory postural adjustments (APAs) phase, with duration and anteroposterior and mediolateral centre of foot pressure displacements during the APAs phase, and 2) the first step execution, with the length, velocity of the first step and double stance duration (eFigure 1)(Nuic et al., 2018).

2.3. Training Protocols

After baseline assessment, patients were randomized to either the Active training programme with full-body movements and a Kinect (n=12), or to the Control training programme with a laptop (n=11). Both groups performed 18 training sessions over a 6-9 week period (eMethods, Figure 1, eFigure 2)(Nuic et al., 2018).

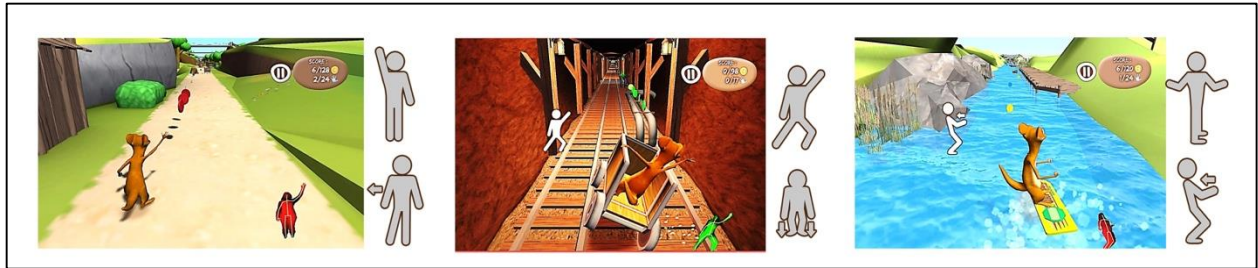


Figure 1. 'Toap Run' exergaming

The 'toap run' exergaming Active training involves full-body movements, performed in front of a RGB-D Kinect® motion sensor positioned approximately 2 meters away from the patient. These movements encompass large amplitude rapid movements of all four limbs, pelvis, and trunk, incorporating lateral, vertical, and forward displacements, which are schematically represented for each environment. As the patient moves, a small animal (the avatar) is simultaneously displaced in real time within three different environments: the garden (left), the mine (middle) and the river (right). The objective is for the avatar to collect coins while avoiding obstacles. In contrast, the Control training patients underwent seated training, interacting by pushing buttons on the keyboard.

2.4. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Acquisition

Pre-training MRI datasets were acquired in 23 patients, and post-training MRI data sets in 20 patients, due to COVID crisis in two patients and due to premature study exit in one patient (medical decision).

We acquired anatomical and functional MR images at rest. The MR protocol was carried out using a Siemens Prisma Fit 3Tesla MRI (64-channel head coil, 80 mT/m gradient maximum amplitude) with Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo sequence (MP-RAGE) T1-weighted sequence (TR = 2400 ms, TE = 2.22 ms, FA = 9, 0.8 iso, 256 slices), followed by blood oxygen level-dependent (BOLD) Multi Echo 3-band T2* for resting state fMRI (TR = 1600 ms, TE = [15.20; 37.17; 59.14 ms], FA = 73, 2.5 iso, 54 slices, 300 volumes), with eyes closed.

2.5. MRI Data Preprocessing

In total, 3 patients were excluded from the MRI analysis due to excessive head motion (n=2) or brain lesions resulting from previous deep brain stimulation (n=1). The remaining 20 patients were assigned to the Active group (n=12) and the Control group (n=8). Finally, MRI data of pre and post-training were obtained in 16 patients for structural MRI and 17 patients for rs-fMRI. These patients were randomized in the Active (n= 8 patients for structural MRI and n= 9 patients for rs-fMRI) and Control (n=8) groups, respectively.

2.5.1. Voxel-based morphometry (VBM)

The Computational Anatomy Toolbox (CAT12) was employed for brain tissues segmentation, and DARTEL algorithm was used to warp the images to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) space (Ashburner, 2007; Ashburner and Friston, 2005; Dahnke et al., 2013; Talairach and Tournoux, 1988). Subsequently, brain tissue masks for white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) were resliced to a voxel size of 2.5 x 2.5 x 2.5 using FSL (Jenkinson et al., 2012) to match the voxel size of the BOLD images for further functional images processing.

2.5.2. fMRI

Preprocessing of the multi echo BOLD images was conducted using the AFNI pipeline. The images underwent despiking, slice-timing correction and realignment. The optimized combination of these preprocessed images was obtained using the Tedana algorithm (<https://tedana.readthedocs.io/>) (DuPre et al., 2016; Kundu et al., 2017, 2012). Brain masks were extracted using FSL, and the images were co-registered to T1 images using Statistical Parametric Mapping (SPM12, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) (Friston et al., 1995; Talairach and Tournoux, 1988). The recombined images were then warped to standard MNI

space using DARTEL and smoothed using a 6 mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian filter kernel. Motion regressors were combined to other noise regression using the TAPAS : physIO pipeline (<https://www.translationalneuromodeling.org/tapas>) (Frässle et al., 2021) which utilized individual CSF and WM normalized masks. Aberrant volumes with a Framewise Displacement (FD) greater than 1 were identified and excluded, considering that more than 25% of all volumes had $FD > 1$ (Seto et al., 2001). These regressors were used in a General Linear Model (GLM) using SPM12 to denoise the smoothed normalized images.

Region Of Interests (ROIs) were defined in the MNI space using the Wake Forest University (WFU) Pick Atlas for the human brain (V3.0, ANSIR Laboratory). The selection of ROIs was guided by previous studies investigating connectivity in PD patients, with or without gait and balance disorders or FOG, and the association between specific brain regions and gait in both healthy subjects and PD patients (eTable 1). The following functional regions were identified as main ensembles of interest with basal ganglia as a hub, and ROIs associated with cueing strategies, locomotion and action observation therapies (AOT). At the cortical level, the selected ROIs included the primary motor cortex (M1), anterior and posterior supplementary motor area (SMA), dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex (DLPFC, VLPFC); anterior insula (AI), anterior and posterior cingulate cortex (ACC-BA 32, and PCC), superior parietal, inferior temporal cortex, and precuneus. At the subcortical level, the ROIs encompassed the cerebellar locomotor region (CLR), motor areas (lobes VI, VII and VIII), associative areas (Crus I and Crus II) of the cerebellum, basal ganglia (caudate nucleus, subthalamic nucleus, putamen), thalamus, and the mesencephalic locomotor region (MLR) including the pedunculopontine nucleus (PPN) (Figure 2) (Dalla Volta et al., 2015; de Lima-Pardini et al., 2020; Fling et al., 2014; Jahn et al., 2008; Lewis and

Shine, 2016; Marchal et al., 2019; Prodoehl et al., 2015; Shine et al., 2013; Snijders et al., 2011).

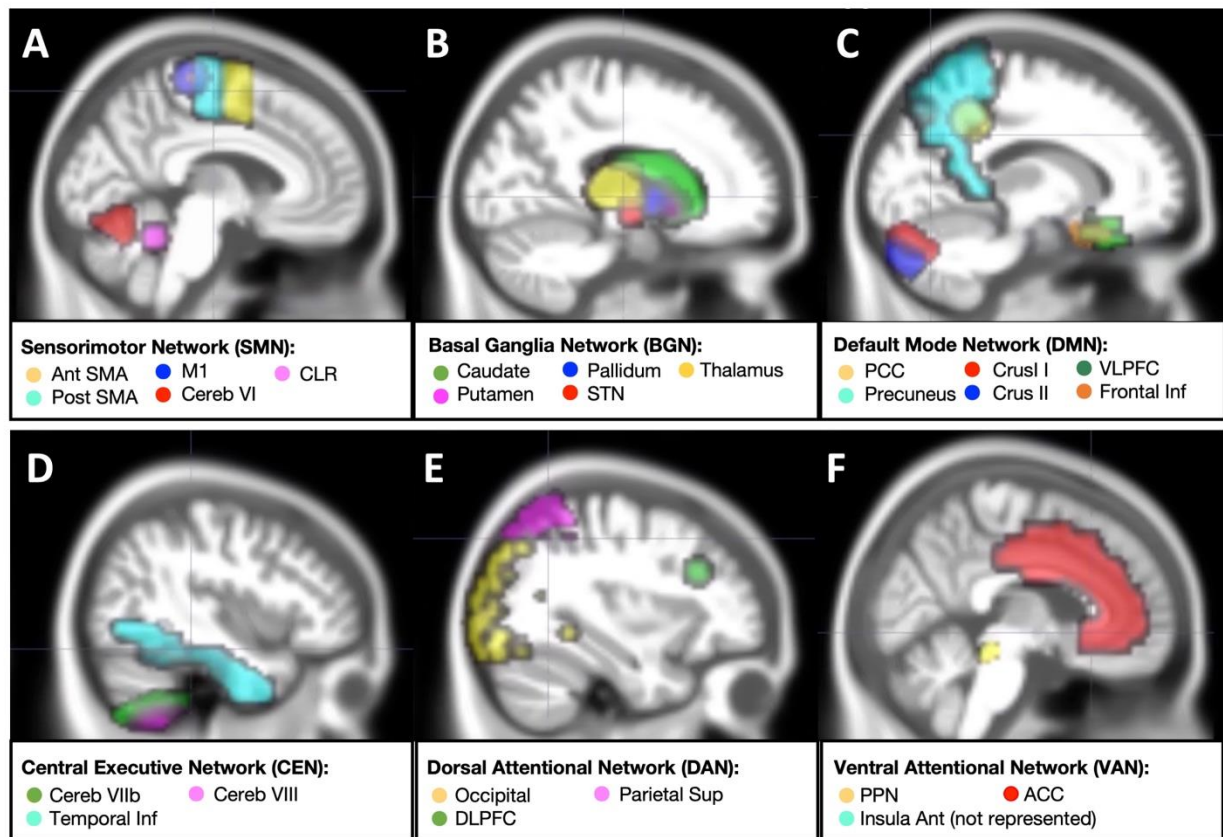


Figure 2. Representation of the brain resting-state networks

The images display the networks examined for rs-FC in PD patients, before and after training. The networks include : A) sensorimotor, B) basal ganglia, C) default mode, D) central executive, E) dorsal attentional and F) ventral attentional networks. In the images, specific regions of interest are labeled: ACC = anterior cingulate cortex; CLR = cerebellar locomotor region; DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; SMA = supplementary motor area; M1 = primary motor cortex; PCC = posterior cingulate cortex; PPN = pedunculo pontine nucleus; VLPFC = ventrolateral prefrontal cortex.

2.6. MRI Data Analysis

To investigate the changes in grey matter (GM) after training, VBM and an anatomical template were generated from WM, GM, and CSF individual segmentations using DARTEL (Ashburner and Friston, 2005). Individual modulated and warped GM masks were then extracted using the GM template. Total Intracranial Volume (TIV) estimation was conducted using CAT12. Finally, the masks were smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum

(FWHM) Gaussian filter in SPM 12, ensuring compatibility with subsequent statistical analysis. The pre-training structural images were subtracted from the post-training image using FSL, resulting in individual delta structural images suitable for regression analysis.

To analyze resting state fMRI, we measured the Amplitude of Low Frequency Fluctuations (ALFF) for each patient per session. ALFF was computed using four binary Fourier pairs with a 90° phase lag at frequencies of 0.01, 0.02, 0.04, and 0.08 Hz (100, 50, 25, and 12.5 s) (Biswal et al., 1995). Classical general linear model (GLM) was employed to calculate the main effect of ALFF, which was then used to extract time-courses of Volumes Of Interest (VOIs). Subsequently, these VOI time-courses were employed as regressors in VOI-specific resting state fMRI GLM, and the positive effect of the VOI contrast was calculated for further statistical analysis.

2.7. Statistical Analysis

To investigate the relationship between parkinsonian disability and gait and balance disorders, GM volumes and resting-state connectivity profiles, we conducted a comprehensive analysis. Initially, a principal component analysis (PCA, RStudio) was performed on the clinical and gait parameters obtained before training. This step helped to address any potential covariability between these parameters. Subsequently, a multiple regression analysis was carried out to establish links between the significant components and GM volumes, with accounting for age and gender as covariates. We employed statistical parametric mapping (SPM) with pTFCE correction, setting the p-value threshold at $p < 0.001$ and a minimum cluster size at $k = 20$.

To assess resting state connectivity, we filtered the connections based on their correlation with clinical parameters per PCA component, using a threshold of $\rho > 0.5$. For

the identification of the most relevant variables and their relationships, we utilized sparse partial least squares (sPLS) regression in MixOmics toolbox (<http://mixomics.org>). Two components were used, and the resulting regression models were further filtered based on correlation scores between the model' axes and the retained descriptors in each dataset. To ensure strong correlations with sufficient patient variability, we set the filter at 0.6 standard deviation of the rho scores. To evaluate the robustness of each model, we performed bootstrapping, and we assessed the specificity of the models through permutation with 1000 repetitions.

To evaluate the effects of the training on GM volumes, we employed a probabilistic threshold-free cluster enhancement (pTFCE) correction with a p-value threshold of $p < 0.001$ and a minimum cluster size of $k = 30$ for VBM data. For the connectivity matrices, tests were conducted for each pair of ROIs with a p-value threshold of $p < 0.01$. Next, we investigated the relationship between the training-induced changes in brain networks and the changes in clinical and gait parameters. To evaluate changes within each group, Wilcoxon signed-rank tests were utilized for in clinical and gait parameters, and paired t-tests were performed individually. Additionally, we applied the Enforced-Convergence Optimization (ECO) algorithm to identify the most significant changes in gait and balance disorders after training (De Vico Fallani et al., 2017). The algorithm helped filter the cases with the lowest and highest behavioral changes, enabling us to pinpoint the strongest individual brain connectivity network shifts associated with the most significant outcomes.

3. Results

3.1. Demographic, clinical characteristics and severity of gait and balance disorders of PD patients

Table 1 presents the demographic and clinical characteristics of the patients enrolled in the MRI study. At baseline both training groups exhibited similar age, disease duration, severity of gait and balance disorders, and gait parameters. However, patients randomized to the Control group displayed more severe non-axial motor signs (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical features at baseline.

Patients	Age (yrs) /Sex	Disease duration (yrs)	H-Y Score (ON dopa)	FOG-Q Score	MoCA Score	Clinical GABS-B score (ON dopa)	MDS-UPDRS 3 (ON dopa)	Axial Score (ON dopa)
Active training group								
P001	70/F	15	2	16	29	20	17	2
P002	74/F	18	2	11	28	28	22	4
P007	64/F	7	3	10	29	31	27	7
P008	76/M	10	4	11	26	33	25	7
P025	79/F	10	4	16	24	44	36	10
P027	75/M	19	4	15	26	29	35	10
P039	61/F	14	3	8	26	27	13	4
P040*	71/F	29	4	19	26	48	24	9
P042*	72/M	14	2	11	26	22	19	2
P043	75/M	20	2	7	27	19	20	1
P048	66/M	7	2	9	27	30	15	3
P053*	59/F	14	2	7	21	31	9	2
Mean (SD)	70.1 (6.3)	14.6 (6.4)	2.8 (0.9)	11.7 (3.9)	26.3 (2.2)	30.2 (8.7)	21.8 (8.2)	5.2 (3.4)
Control training group								
P003	72/F	13	3	10	29	19	23	3
P023	68/M	11	2	8	25	19	34	4
P028	68/M	16	4	11	24	32	36	8
P033	72/M	30	3	11	23	26	51	7
P044	56/M	5	2	9	28	14	20	3
P046*	62/F	14	3	5	28	21	37	7
P047	57/F	7	2	6	27	18	31	2
P052	66/F	12	2	14	20	40	34	5
Mean (SD)	65.1 (6.2)	13.5 (7.6)	2.6 (0.7)	9.3 (2.9)	25.5 (3.1)	23.6 (8.6)	33.2 (9.4)	4.9 (2.2)
Mean all (SD)	68.1 (6.6)	14.1 (6.8)	2.8 (0.9)	10.7 (3.7)	25.9 (2.5)	27.6 (9.0)	26.4 (10.2)	5.1 (2.9)

Abbreviations: H-Y, Hoehn and Yahr; FOG-Q: freezing of gait questionnaire; MoCA: Montreal Cognitive Assessment, GABS: clinical gait and balance score (sum of the items 8-25), MDS-UPDRS III: Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III. * These patients only performed the first MRI at baseline.

Utilizing PCA analysis, we observed the first two components accounted for 54% of the variance in baseline clinical and gait parameters (Figure 3). The first component primarily captured the severity of gait and balance disorders, encompassing scores from axial, GABS and FOG-Q assessment, as well as step length. Higher values on this component indicated higher severity of gait and balance disorders. The second component, on the other hand, represented non-axial motor signs, including MDS-UPDRS III and upper limbs subscores, alongside cognition as assessed by the MoCA score. Higher values on this component indicated higher severity of motor disability.

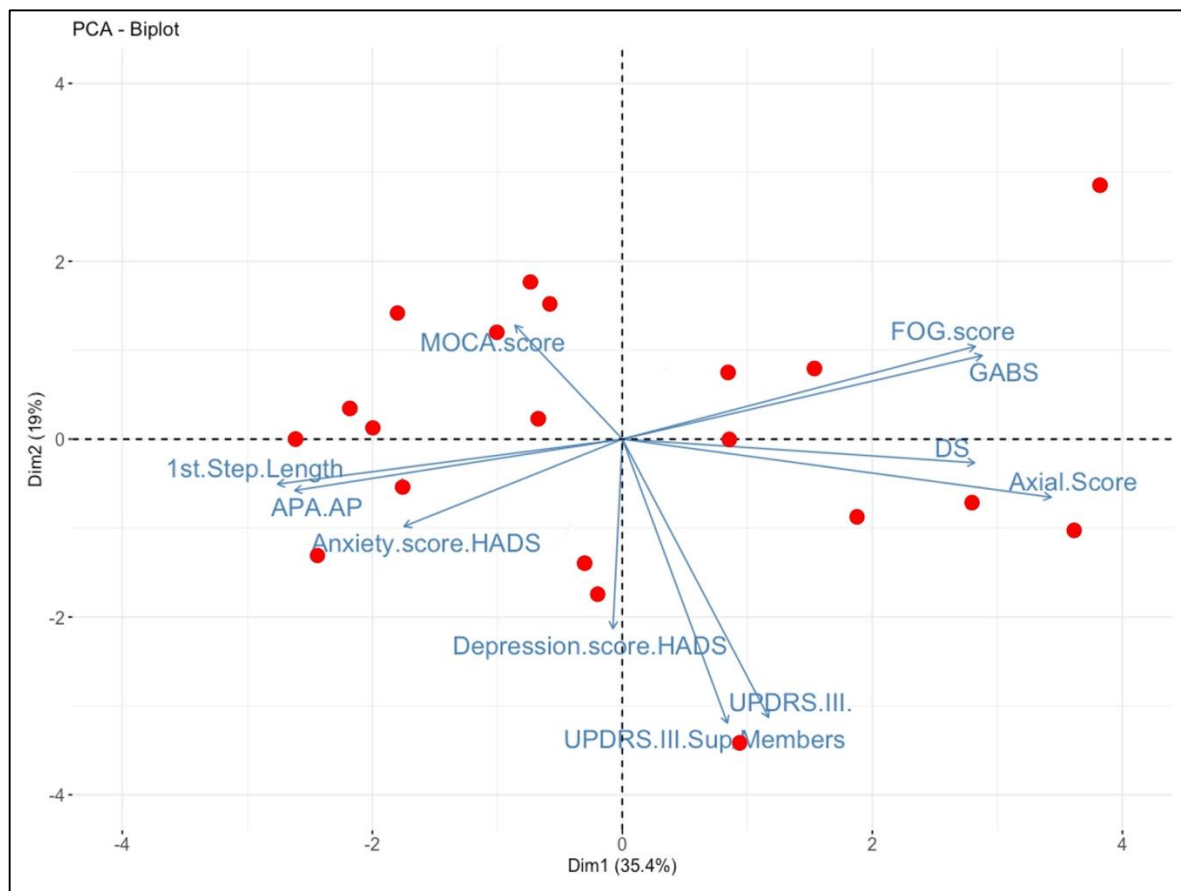


Figure 3. Principal component analysis including clinical and gait data of PD patients at baseline.

The graphs display the results of the principal component analysis for all the clinical and gait recordings data collected from PD patients at inclusion. This analysis effectively distinguished two principal components: the first component primarily comprises clinical and gait recordings data that reflect the severity of gait and balance disorders, and the second component primarily consists of clinical data that indicate the severity of non-axial parkinsonian symptoms, including cognition (MoCA). AP = Antero-Posterior; APA = Anticipatory Postural Adjustment; DS = Double Stance; FOG = Freezing Of Gait; GABS = Gait and Balance Scale; HADS = Hospital Anxiety Depression Score ; UPDRS.III = MDS.UPDRS III = Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

3.2. Correlations between parkinsonian disability, gait and balance disorders and brain

MRI at baseline

3.2.1. Voxel-based morphometry (VBM) analysis

In our analysis of baseline VBM data (pre-training), we identified significant correlation between the severity of gait and balance disorders (first principal component) and specific gray matter (GM) volumes. We observed a positive correlation between gait and balance disorders severity and GM volumes in the superior frontal cortex and SMA ($R=0.48$, $p<0.05$, Figure 4). Additionally, In the multiple regression model, Parkinsonian motor signs severity (represented by the second principal component) exhibited a significant negative effect ($p_{TFCE} < 0.001$, $k = 20$) with various brain regions, including the right inferior frontal, superior temporal cortices, temporal pole, left inferior parietal, and precentral cortices, as well as the insular GM volumes (not shown). However, no direct significant Spearman correlation was observed between UPDRS III measures and the GM volumes in these specific regions.

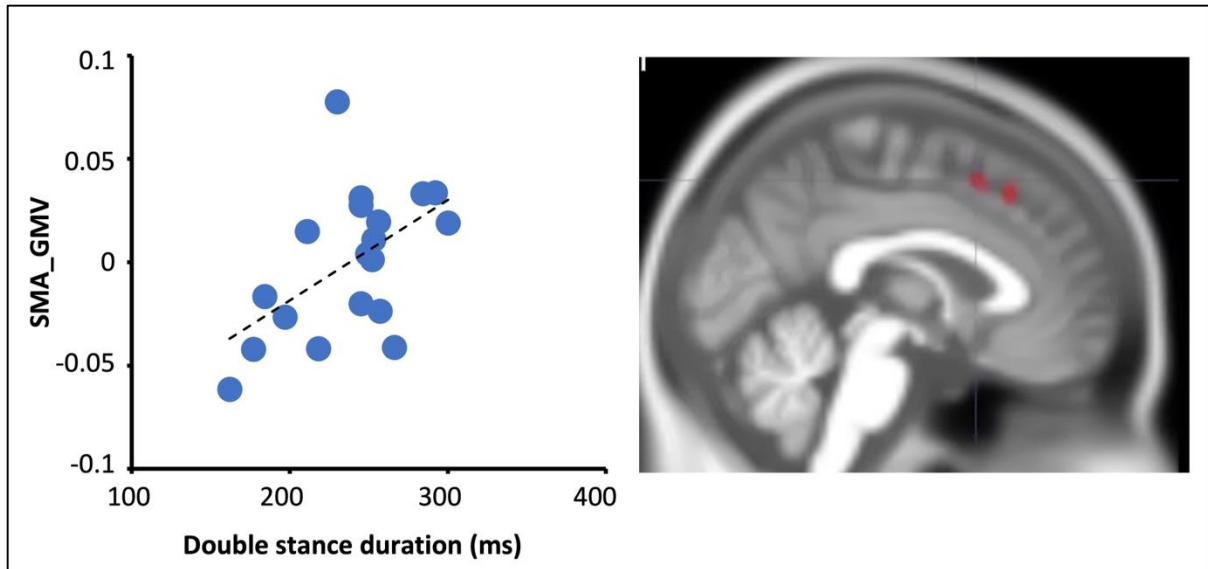


Figure 4. Correlation analysis between grey matter volumes and gait and balance disorders severity.

The left graph represents the linear correlation between the GM volume of the SMA and the double stance time (first component). Right: GM volume positive correlation with measures of the 1st PCA component ($p_{TFCE} < 0.001$; $k = 20$).

3.2.2. Resting-state functional connectivity analysis

Using sPLS regression model with the two principal components, we achieved an adjusted $R^2 = 0.8$ for each component ($p < 0.001$), explaining 69.4% of the remaining variance.

Following final filtering, we identified 21 connections that accounted for inter-individual behavioral variability along the two main component axes (eFigure 3).

Regarding the severity of gait and balance disorders (PC1), we observed high FC connectivity (Figure 5A, positive correlation) between the left temporal inferior cortex and the right primary motor cortex, as well as the left anterior SMA, meaning that more severe gait and balance disorders were associated with higher FC between these brain areas. Additionally, high rs-FC was found between the occipital lobe (BA 17-19) and the right cerebellar lobe VIII and CLR; between the left CLR and the left posterior cingulum and precuneus bilaterally; and between the right PPN and the left cerebellar lobe VII. In contrast, we observed significant correlations between the severity of gait and balance

disorders and low FC connectivity (negative correlation). Specifically, low rs-FC was found between the right subthalamic nucleus (STN) and the bilateral cerebellar lobes VIII; between the left pallidum and the left cerebellar lobe VII and the left anterior SMA. Additionally, low FC was observed between the ventrolateral prefrontal cortex (BA47) and the right cerebellum (lobe VII and Crus II) (Figure 5A).

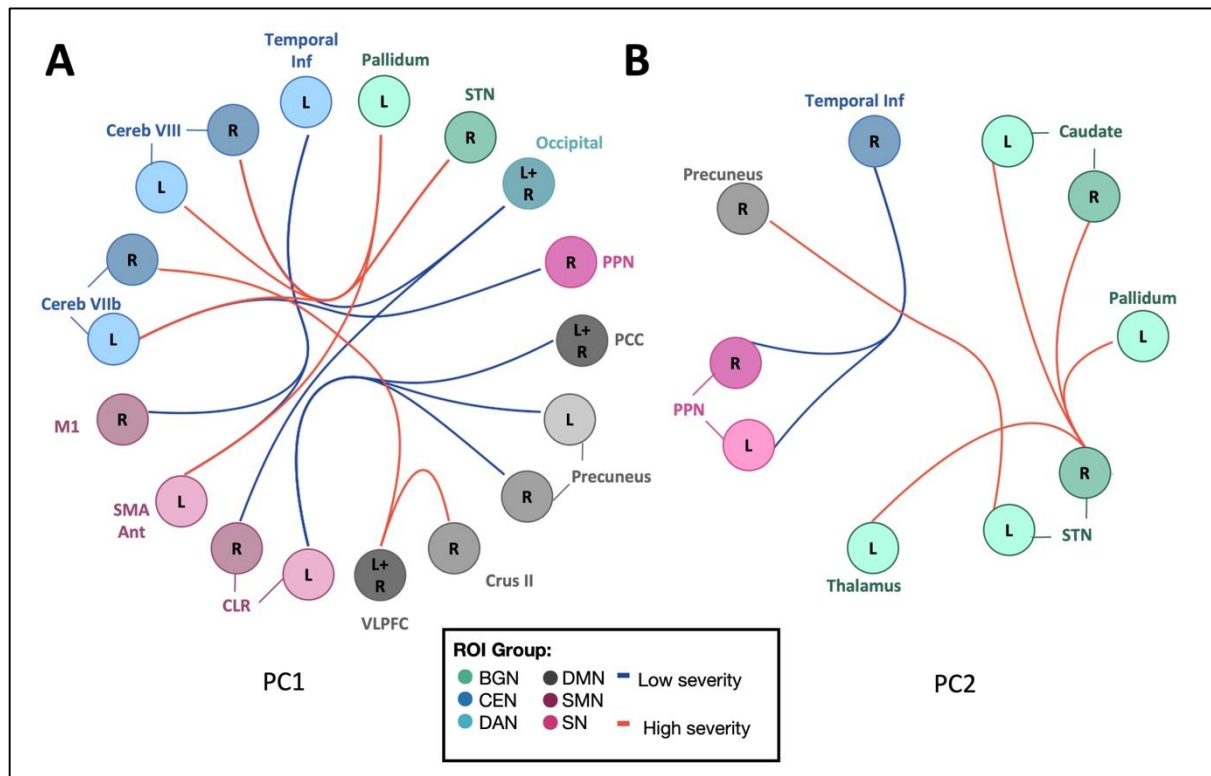


Figure 5. Correlation analysis between brain resting state functional connectivity and clinical and gait recordings principal components.

The graphs illustrate the positive (shown in red) and negative (shown in blue) correlations between rs-FC and the first component, which reflects the severity of gait and balance disorders (A), and the second component, which reflects the severity of non-axial signs (B).

Regarding the severity of non-axial motor signs (PC2), we observed significant correlations with high rs-FC between the right STN and the bilateral caudate nucleus, as well as with the left thalamus and pallidum. Additionally, high rs-FC was observed between the left STN and the right precuneus. Conversely, low rs-FC was found between the bilateral PPN and the right temporal inferior cortex (Figure 5 B).

3.3. Effects of training on gait disorders and brain functional connectivity

3.3.1. Effects of training in the Active group

In the Active group, significant improvements in gait and balance disorders severity were observed after training compared to before training. These improvements included a decrease in the axial and GABS scores ($p < 0.02$), an increase in anteroposterior APAs ($p < 0.05$) and a decrease in the double stance duration ($p = 0.05$) (Table 2).

Table 2. Effects of training of clinical features and gait parameters

	Active group		Control group	
	Before training	After training	Before training	After training
Clinical features				
FOG-Q score	11.7 (3.9)	11.8 (3.9)	9.3 (2.9)	8.9 (3.0)
Axial score	5.2 (3.4)	3.6 (2.7)*	4.9 (2.2)	4.1 (3.1)
GABS score	30.2 (8.7)	23.6 (12.6)*	23.6 (8.6)	21.9 (9.2)
MDRS-UPDRS 3 score	21.8 (8.2)	17.5 (9.6)	33.2 (9.4)\$	28.6 (12.8)\$
Gait parameters				
APAs duration (ms)	600 (279)	531 (108)	609 (96)	583 (106)
AP-APAs displacement (mm)	30.5 (12.0)	39.2 (13.8)*	33.9 (4.5)	40.9 (10.6)*
DS duration (ms)	245 (37)	231 (42)*	229 (41)	240 (47)
Step length (cm)	31.5 (10.2)	33.2 (7.7)	32.3 (8.0)	33.7 (8.5)

Values are mean (SD); * $p \leq 0.1$ compared to before training ; \$ $p \leq 0.1$ between groups . AP = anteroposterior; APAs = Anticipatory postural adjustments; DS = double stance; FOG-Q = freezing of gait questionnaire; GABS = gait and balance score; MDS-UPDRS = Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

In this group, VBM volumes analysis did not reveal any significant changes. Notably, we found significant changes in rs-FC after training (not shown). In the Active group, we observed significant changes in the rs-FC after training, that were more pronounced compared to the control group (Figure 6). Specifically, we found a significant reduction in rs-FC between the motor-premotor areas (right M1- left SMA post) and the left temporal

inferior cortex, as well as between the left DLPFC and the bilateral anterior insula, right frontal inferior and VLPFC. Furthermore, we identified reductions in rs-FC between the left parietal superior lobule (PSL) and the right anterior SMA, the posterior cingulate cortex and the right precuneus. Additionally, decreases in rs-FC were found between the left Crus II and the left cerebellar lobe VI, and between the left anterior insula and the left frontal inferior cortex; the left caudate and the PCC (Figure 6A). Conversely, significant increases in rs-FC were observed after the training between the thalamus and the cerebellar area (right crus I and left lobe VIII), as well as between motor cerebellar regions (right CLR with right lobe VI), and between CLR and the two pallidum (Figure 6 A).

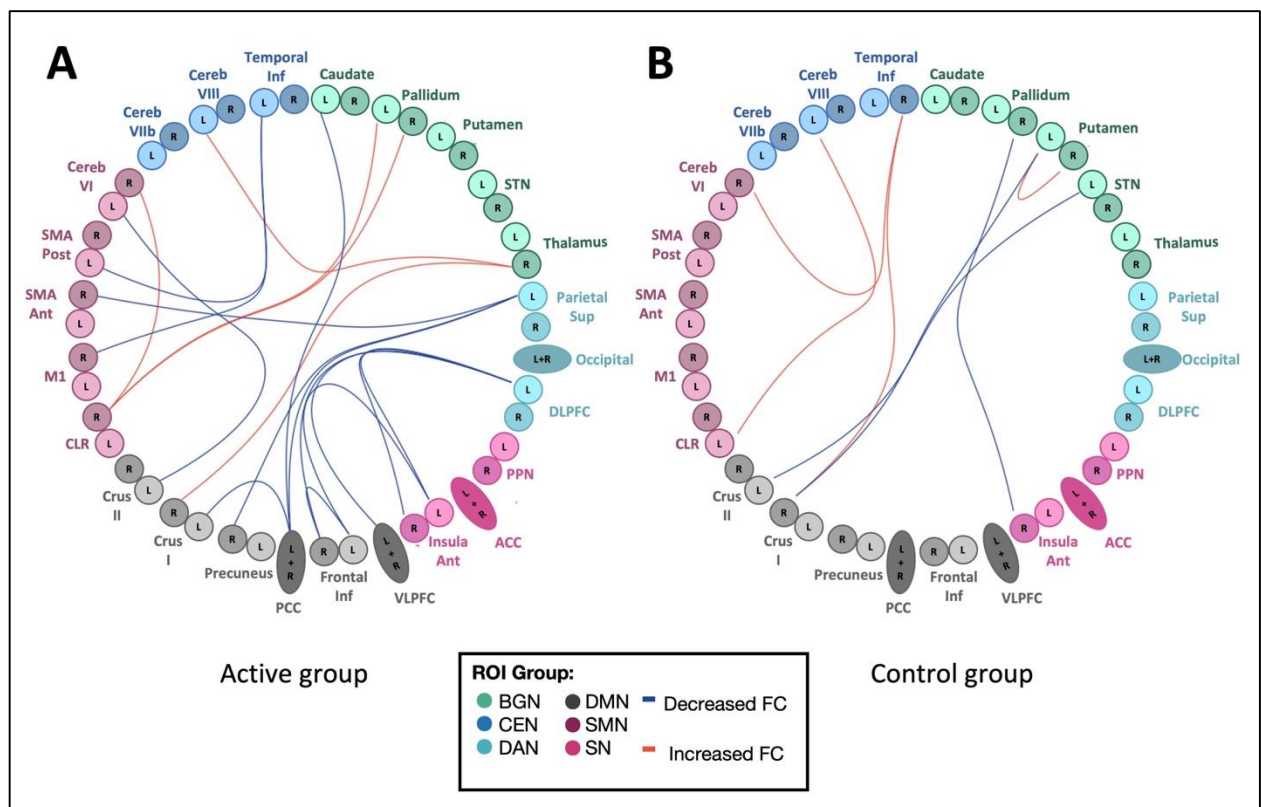


Figure 6. Effects of Active exergaming and Control training on brain resting-state functional connectivity.

The graphs represent the significant changes in rs-FC after Active training (A) and Control training (B). The red lines represent increases in rs-FC, while the blue lines represent decreases in rs-FC after both training methods.

In the Active group, we did not find any significant correlations between changes in brain functional connectivity (FC) and changes in clinical scores or gait parameters.

However, upon visual inspection of individual changes in the brain rs-FC map, we observed distinct patterns between the patient with the best effects of Active "Toap Run" training on the GABS score (P043) and the patient with the worst effects (P025, eFigure 4). In the patient with the best effects, we noted a highest decrease in rs-FC between the cerebellum and the SMA, as well as the premotor cortex (PMC), and between the cerebellum and the precuneus. Conversely, this patient exhibited an increased in rs-FC between the cerebellum and the PPN, thalamus, pallidum, and anterior insula.

3.3.2. Effects of training in the Control group

In the Control group, no significant changes in the severity of gait and balance disorders were observed after training (Table 2). Similarly, VBM analysis did not reveal any significant changes in this group. However, rs-FC significantly decreased after training compared to before computer training between the basal ganglia and cueing circuits. Specifically, this decrease was observed between the left putamen, left STN and cognitive areas of the cerebellum (crus I & II), and as well as between the right pallidum and right anterior insula. Conversely, there was a significant increase in rs-FC between the right putamen and left motor cerebellar areas (Cerebellar locomotor region and lobe VIII), as well as between the right inferior temporal cortex and the left Crus I and lobe 6 of the cerebellum (Figure 6 B).

4. Discussion

In this study, we aimed to investigate the effects of two different training methods on brain rs-FC and motor performance in individuals with PD. The Active group underwent exergaming using full-body movements while the Control group utilized a computer keyboard.

Before training, we observed correlations between gait and balance disorders severity, including freezing of gait, with the rs-FC between the sensorimotor (SMN, including the SMA and parietal lobe), central executive (CEN, including the precuneus) and cerebellum (CBL, including the CLR) networks, and between the PPN and the CBL (lobe VII). These correlations are consistent with previous studies (Fasano et al., 2015b; Fling et al., 2014; Tessitore et al., 2012), suggesting compensatory mechanisms involving increased cortical and cerebellar involvement to overcome loss of automaticity in gait initiation and postural adaptation while walking in more cognitive/complex situations (Bardakan et al., 2022; Canu et al., 2015; Sigurdsson et al., 2022; Yu et al., 2007). Additionally, increased connectivity between the MLR and SMN networks has also been associated with FOG severity (Fling et al., 2014; Lench et al., 2020). We also observed a higher rs-FC between the occipital lobe and the cerebellum. Previous studies reported conversely a decreased rs-FC between the SMN and visual networks in PD patients with FOG, and more particularly in those who later developed FOG (Bardakan et al., 2022), as well as within the dorsal visuomotor processing stream (Canu et al., 2015; Lenka et al., 2016; Yu et al., 2021). We also observed lower rs-FC between the cerebellum and basal ganglia and SMA networks in correlation with gait and balance severity. This suggests that in our patients, where FOG persists continuously, functional reorganization takes place, leading to a disruption in the striatal output and reduced activity within the BGN-cerebellar networks. Despite an increased rs-FC with visual areas, this may result in a less efficient utilization of (visual) cueing strategies. In our patients, we also observed a correlation between the GMV within the frontal and SMA areas with gait and balance disorders severity. Previous studies mainly reported no significant changes or decreased GMV in these areas in PD patients with FOG,

but with no clear correlation with gait and balance disorders severity (Canu et al., 2015; Kostic et al., 2012; Vastik et al., 2017).

Following Active training, we observed specific changes in rs-FC, along with clinical improvement in gait and balance disorders. Decreased rs-FC was observed between the SMN (M1-SMA), CEN (left inferior temporal, prefrontal), dorsal anterior (DAN, including the left superior parietal), ventral anterior (VAN, including the anterior insula), and BGN (left caudate) networks. Conversely, increased rs-FC was observed between the cerebellum (lobe VI and VIII, Crus I, LCR) and basal ganglia (thalamus, pallidum) networks. These changes may reflect a restoration of automaticity in motor control within the SMN and BGN (Maidan et al., 2017), along with reduced involvement of attentional-executive demands in gait control within the DAN and VAN networks. These findings are consistent with recent studies demonstrating rs-FC changes following rehabilitation programs for gait and balance disorders in PD patients. Reduced rs-FC within the posterior mid-cingulate cortex and left precuneus with the BGN, the bilateral thalamus within the CEN, and the bilateral cuneus and left lingual gyrus within the fronto-striatal network (FSN) was reported after treadmill training, with correlations to post-training improvements in gait speed or stride length (Ding et al., 2022; Droby et al., 2020). Combining cognitive enhancement as part of motor rehabilitation has also been shown to reduce rs-FC between the MLR and SMA in PD patients with FOG, correlating with reductions in FOG severity (Fling et al., 2014, 2013). Additionally, the integration of virtual reality including action observation and feedback, as proposed in this study, could also promote better outcomes with higher engagement of the patient and different changes in brain activity. Action observation has been associated with increased activation in the motor and premotor areas (Agosta et al., 2017) and treadmill training combined with VR with increased rs-FC in cortical areas such as the SMA, right

precentral gyrus, and middle frontal gyrus (Droby et al., 2020). In our study, we did not observe additional rs-FC increases in these cortical areas, but rather within the CBL and BGN networks. Notably, increased cerebellar GM volume has been reported after balance training in PD patients (Sehm et al., 2014), and higher activation in the MLR and cerebellar motor region has been found after adapted resistance training with instability in patients with FOG, aligning with clinical improvements (Silva-Batista et al., 2020). These findings suggest that our Active training approach, which also targets balance control and includes learning of motor skills, could improve the functional connectivity between the cerebellum and basal ganglia (Duchesne et al., 2016; Lehericy et al., 2005).

Less changes in rs-FC were found in patients that played with the keyboard (Control group). Resting state FC within the BGN-anterior insula (VAN) network and striato-cerebellar network was modified, with decreased rs-FC between the visual cerebellar areas and the BGN, and increased rs-FC with the right inferior temporal cortex. In both groups, the rs-FC also increased within the visuomotor cerebellar network (CLR and lobe VI). These changes are reminiscent of findings in healthy individuals playing video games, which were associated with decreased activation in visuospatial and attentional networks, potentially reflecting automatization of videogame playing (Lu et al., 2012; Voss et al., 2012). Increased mesolimbic network activity, particularly during winning trials, has also been reported in young healthy individuals (Cole SW Knutson B., 2012; Kätsyri et al., 2013), potentially linked to dopamine release in the limbic striatum (Koeppe et al., 1998; Kühn et al., 2014). Similar dopamine release in the limbic striatum has been recently reported in PD patients during videogame playing (Toldo et al., 2021).

Limitations

The present study has some limitations. These limitations include a relatively low sample size for each group, which may limit the generalizability of the findings. Additionally, the small number of patients hindered our ability to examine the relationships between clinical effects and changes in brain activity following training. Another limitation is the baseline group difference in non-axial motor signs, with PD patients in the control group showing more severe symptoms. However, we addressed this disparity by incorporating all variables into our statistical model using multifactor analysis and extracting principal component factors. Furthermore, both groups received intervention programs, preventing us from studying the effects of active exergaming training on brain activity relative to no training. Nonetheless, the observed brain changes exhibited marked differences between the groups after training, suggesting that the observed changes were specific to the program undertaken by the patients.

5. Conclusions

Our study shows that exergaming interventions can lead to distinct changes in rs-FC and gait performance in individuals with PD. These findings contribute to our understanding of the neural mechanisms underlying the benefits of exergaming interventions in PD and highlight the potential benefits of incorporating virtual reality and action observation into training regimens with increased patient's engagement and motivation. Further investigation is warranted to confirm these results in a larger population of PD patients and elucidate the underlying mechanisms contributing to individual variations in clinical outcomes, but also at an earlier stage of the disease to assess the possible neuroprotective effects as reported after intensive rehabilitation programmes.

Acknowledgments

The authors would like to warmly acknowledge the dedication with which our patients participated in this research, and are grateful to François-Xavier Lejeune for help with statistical analysis.

Availability of data and materials

All relevant data are within the article. Requests for anonymized data should be sent to M.L. Welter at the Paris Brain Institute, 75013 Paris, France.

References

- Agosta, F., Gatti, R., Sarasso, E., Volonté, M.A., Canu, E., Meani, A., Sarro, L., Copetti, M., Cattrysse, E., Kerckhofs, E., Comi, G., Falini, A., Filippi, M., 2017. Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of gait induced by action observation training. *J Neurol* 264, 88–101. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8309-7>
- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *Neuroimage* 26, 839–851. [https://doi.org/S1053-8119\(05\)00110-2](https://doi.org/S1053-8119(05)00110-2) [pii] 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Bäckström, D., Granåsen, G., Domellöf, M.E., Linder, J., Jakobson Mo, S., Riklund, K., Zetterberg, H., Blennow, K., Forsgren, L., 2018. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology* 91, e2045–e2056. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006576>
- Baglio, F., Pirastru, A., Bergsland, N., Cazzoli, M., Tavazzi, E., 2021. Neuroplasticity mediated by motor rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review on structural and functional MRI markers. *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0064>
- Bardakan, M., Fink, G.R., Zapparoli, L., Bottini, G., Paulesu, E., Weiss, P.H., 2022. Imaging the neural underpinnings of freezing of gait in Parkinson's disease. *NeuroImage. Clinical* 35. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103123>
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34, 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Canning, C.G., Allen, N.E., Nackaerts, E., Paul, S.S., Nieuwboer, A., Gilat, M., 2020. Virtual

reality in research and rehabilitation of gait and balance in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 16, 409–425. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0370-2>

Canu, E., Agosta, F., Sarasso, E., Volonte, M.A., Basaia, S., Stojkovic, T., Stefanova, E., Comi, G., Falini, A., Kostic, V.S., Gatti, R., Filippi, M., 2015. Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Hum Brain Mapp* 36, 5064–5078. <https://doi.org/10.1002/hbm.22994>

Cole SW Knutson B., Y.D.J., 2012. Interactivity and reward-related neural activation during a serious videogame. *PLoS One* 7, e33909.

Conradsson, D., Löfgren, N., Nero, H., Hagströmer, M., Ståhle, A., Lökk, J., Franzén, E., 2015. The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 29, 827–836. <https://doi.org/10.1177/1545968314567150>

Da Silva, K.G., Nuvolini, R.A., Bacha, J.M.R., De Freitas, T.B., Doná, F., Torriani-Pasin, C., Pompeu, J.E., 2023. Comparison of the Effects of an Exergame-Based Program with Conventional Physiotherapy Protocol Based on Core Areas of the European Guideline on Postural Control, Functional Mobility, and Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: Randomized Clinical Trial. *Games Health J* 12, 228–241. <https://doi.org/10.1089/g4h.2022.0039>

da Silva, P.G.C., Domingues, D.D., de Carvalho, L.A., Allodi, S., Correa, C.L., 2016. Neurotrophic factors in Parkinson's disease are regulated by exercise: Evidence-based practice. *J Neurol Sci* 363, 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.017>

Dahnke, R., Yotter, R.A., Gaser, C., 2013. Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage* 65, 336–348. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>

Dalla Volta, R., Fasano, F., Cerasa, A., Mangone, G., Quattrone, A., Buccino, G., 2015.

Walking indoors, walking outdoors: an fMRI study. *Front Psychol* 6, 1502.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01502>

Dalrymple-Alford, J.C., MacAskill, M.R., Nakas, C.T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G.P., Melzer, T.R., Kirwan, J., Keenan, R., Wells, S., Porter, R.J., Watts, R., Anderson, T.J., 2010.

The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 75, 1717–1725. <https://doi.org/75/19/1717> [pii]10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9

de Lima-Pardini, A.C., Coelho, D.B., Nucci, M.P., Boffino, C.C., Batista, A.X., de Azevedo Neto, R.M., Silva-Batista, C., Barbosa, E.R., Cohen, R.G., Horak, F.B., Teixeira, L.A., Amaro, E., 2020.

Brain networks associated with anticipatory postural adjustments in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuroimage Clin* 28, 102461.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102461>

De Vico Fallani, F., Latora, V., Chavez, M., 2017. A Topological Criterion for Filtering Information in Complex Brain Networks. *PLoS Comput Biol* 13, e1005305.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005305>

Ding, H., Droby, A., Anwar, A.R., Bange, M., Hausdorff, J.M., Nasseroleslami, B., Mirelman, A., Maidan, I., Groppa, S., Muthuraman, M., 2022. Treadmill training in Parkinson's disease is underpinned by the interregional connectivity in cortical-subcortical network. *NPJ Parkinsons Dis* 8, 153. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00427-3>

<https://doi.org/10.1038/s41531-022-00427-3>

Dockx, K., Bekkers, E.M., Van den Bergh, V., Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J.M.,

Mirelman, A., Nieuwboer, A., 2016. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease.

Cochrane Database Syst Rev 12, CD010760.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010760.pub2>

Droby, A., Maidan, I., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J.M., Mirelman, A., 2020. Distinct

Effects of Motor Training on Resting-State Functional Networks of the Brain in Parkinson's

Disease. *Neurorehabil Neural Repair* 34, 795–803.

<https://doi.org/10.1177/1545968320940985>

Duchesne, C., Gheysen, F., Bore, A., Albouy, G., Nadeau, A., Robillard, M.E., Bobeuf, F., Lafontaine, A.L., Lungu, O., Bherer, L., Doyon, J., 2016. Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. *Neuroimage Clin* 12, 559–569. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.011>

DuPre, E., Luh, W.-M., Spreng, R.N., 2016. Multi-echo fMRI replication sample of autobiographical memory, prospection and theory of mind reasoning tasks. *Sci Data* 3, 160116. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.116>

Fasano, A., Aquino, C.C., Krauss, J.K., Honey, C.R., Bloem, B.R., 2015a. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 11, 98–110. <https://doi.org/nrneurol.2014.252> [pii] 10.1038/nrneurol.2014.252

Fasano, A., Herman, T., Tessitore, A., Strafella, A.P., Bohnen, N.I., 2015b. Neuroimaging of Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis* 5, 241–254. <https://doi.org/10.3233/JPD-150536>

Ferrazzoli, D., Ortelli, P., Cucca, A., Bakdounes, L., Canesi, M., Volpe, D., 2020. Motor-cognitive approach and aerobic training: a synergism for rehabilitative intervention in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag* 10, 41–55. <https://doi.org/10.2217/nmt-2019-0025>

Ferrazzoli, D., Ortelli, P., Zivi, I., Cian, V., Urso, E., Ghilardi, M.F., Maestri, R., Frazzitta, G., 2018. Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89, 828–835. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316437>

Fling, B.W., Cohen, R.G., Mancini, M., Carpenter, S.D., Fair, D.A., Nutt, J.G., Horak, F.B., 2014. Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of

gait. PLoS One 9, e100291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100291> PONE-D-14-12711 [pii]

Fling, B.W., Cohen, R.G., Mancini, M., Nutt, J.G., Fair, D.A., Horak, F.B., 2013. Asymmetric pedunculo-pontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain* 136, 2405–2418. <https://doi.org/10.1093/brain/awt172>

Frässle, S., Aponte, E.A., Bollmann, S., Brodersen, K.H., Do, C.T., Harrison, O.K., Harrison, S.J., Heinzle, J., Iglesias, S., Kasper, L., Lomakina, E.I., Mathys, C., Müller-Schrader, M., Pereira, I., Petzschner, F.H., Raman, S., Schöbi, D., Toussaint, B., Weber, L.A., Yao, Y., Stephan, K.E., 2021. TAPAS: An Open-Source Software Package for Translational Neuromodeling and Computational Psychiatry. *Front Psychiatry* 12, 680811.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.680811>

Friston, K.J., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., Turner, R., 1995. Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. *Neuroimage* 2, 166–172.

Gallou-Guyot, M., Nuic, D., Mandigout, S., Compagnat, M., Welter, M.L., Daviet, J.C., Perrochon, A., 2022. Effectiveness of home-based rehabilitation using active video games on quality of life, cognitive and motor functions in people with Parkinson's disease: a systematic review. *Disabil Rehabil* 44, 8222–8233.

<https://doi.org/10.1080/09638288.2021.2022780>

Giladi, N., Tal, J., Azulay, T., Rascol, O., Brooks, D.J., Melamed, E., Oertel, W., Poewe, W.H., Stocchi, F., Tolosa, E., 2009. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 655–661. <https://doi.org/10.1002/mds.21745>

Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O.,

Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N., 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23, 2129–2170.

<https://doi.org/10.1002/mds.22340>

Hirsch, M.A., Toole, T., Maitland, C.G., Rider, R.A., 2003. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 84, 1109–17.

Jahn, K., Deutschlander, A., Stephan, T., Kalla, R., Wiesmann, M., Strupp, M., Brandt, T., 2008. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum.

Neuroimage 39, 786–792. [https://doi.org/S1053-8119\(07\)00880-4](https://doi.org/S1053-8119(07)00880-4) [pii]

10.1016/j.neuroimage.2007.09.047

Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Smith, S.M., 2012. FSL.

Neuroimage 62, 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>

Jung, S.H., Hasegawa, N., Mancini, M., King, L.A., Carlson-Kuhta, P., Smulders, K., Peterson, D.S., Barlow, N., Harker, G., Morris, R., Lapidus, J., Nutt, J.G., Horak, F.B., 2020. Effects of the agility boot camp with cognitive challenge (ABC-C) exercise program for Parkinson's disease.

NPJ Parkinsons Dis 6, 31. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00132-z>

Kätsyri, J., Hari, R., Ravaja, N., Nummenmaa, L., 2013. The opponent matters: elevated fMRI reward responses to winning against a human versus a computer opponent during interactive video game playing. *Cereb Cortex* 23, 2829–2839.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs259>

Kempster, P.A., Williams, D.R., Selikhova, M., Holton, J., Revesz, T., Lees, A.J., 2007. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 130, 2123–

2128. <https://doi.org/awm142> [pii] 10.1093/brain/awm142

King, L.A., Mancini, M., Smulders, K., Harker, G., Lapidus, J.A., Ramsey, K., Carlson-Kuhta, P., Fling, B.W., Nutt, J.G., Peterson, D.S., Horak, F.B., 2020. Cognitively Challenging Agility Boot Camp Program for Freezing of Gait in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair* 34, 417–427. <https://doi.org/10.1177/1545968320909331>

Koepp, M.J., Gunn, R.N., Lawrence, A.D., Cunningham, V.J., Dagher, A., Jones, T., Brooks, D.J., Bench, C.J., Grasby, P.M., 1998. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393, 266–268. <https://doi.org/10.1038/30498>

Kostic, V.S., Agosta, F., Pievani, M., Stefanova, E., Jecmenica-Lukic, M., Scarale, A., Spica, V., Filippi, M., 2012. Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 78, 409–416. <https://doi.org/WNL.0b013e318245d23c> [pii] 10.1212/WNL.0b013e318245d23c

Kühn, S., Gleich, T., Lorenz, R.C., Lindenberger, U., Gallinat, J., 2014. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Mol Psychiatry* 19, 265–271. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.120>

Kundu, P., Inati, S.J., Evans, J.W., Luh, W.-M., Bandettini, P.A., 2012. Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI. *Neuroimage* 60, 1759–1770. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.028>

Kundu, P., Voon, V., Balchandani, P., Lombardo, M.V., Poser, B.A., Bandettini, P.A., 2017. Multi-echo fMRI: A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. *Neuroimage* 154, 59–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.033>

Laar, A., Silva de Lima, A.L., Maas, B.R., Bloem, B.R., de Vries, N.M., 2023. Successful implementation of technology in the management of Parkinson’s disease: Barriers and facilitators. *Clin Park Relat Disord* 8, 100188. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100188>

Lau, B., Meier, N., Serra, G., Czernecki, V., Schupbach, M., Navarro, S., Cornu, P., Grabli, D.,

Agid, Y., Vidailhet, M., Karachi, C., Welter, M.-L., 2019. Axial symptoms predict mortality in PD patients with subthalamic stimulation. *Neurology* 92, 2559–2570.

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007562>

Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., Doyon, J., 2005. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 12566–12571.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0502762102>

Lench, D.H., Embry, A., Hydar, A., Hanlon, C.A., Revuelta, G., 2020. Increased on-state cortico-mesencephalic functional connectivity in Parkinson disease with freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 72, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.02.008>

Lenka, A., Naduthota, R.M., Jha, M., Panda, R., Prajapati, A., Jhunjhunwala, K., Saini, J., Yadav, R., Bharath, R.D., Pal, P.K., 2016. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with altered functional brain connectivity. *Parkinsonism Relat Disord* 24, 100–106.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.016>

Lewis, S.J.G., Shine, J.M., 2016. The Next Step: A Common Neural Mechanism for Freezing of Gait. *Neuroscientist*. <https://doi.org/10.1177/1073858414559101>

Lu, A.S., Baranowski, T., Thompson, D., Buday, R., 2012. Story Immersion of Videogames for Youth Health Promotion: A Review of Literature. *Games Health J* 1, 199–204.

<https://doi.org/10.1089/g4h.2011.0012>

Maidan, I., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J.M., Mirelman, A., 2017. Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease. *Neurology* 89, 1804–1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004576>

Marchal, V., Sellers, J., Péligrini-Issac, M., Galléa, C., Bertasi, E., Valabrègue, R., Lau, B., Lebouche, P., Bardinet, E., Welter, M.L., Karachi, C., 2019. Deep brain activation patterns

involved in virtual gait without and with a doorway: An fMRI study. PLoS ONE.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223494>

Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T.D., Giladi, N., Hamilton, J.L., Hass, C.J.,

Hausdorff, J.M., Pelosin, E., Almeida, Q.J., 2019. Gait impairments in Parkinson's disease.

Lancet Neurol 18, 697–708. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)

Mirelman, A., Maidan, I., Deutsch, J.E., 2013. Virtual reality and motor imagery: promising tools for assessment and therapy in Parkinson's disease. Mov Disord 28, 1597–1608.

<https://doi.org/10.1002/mds.25670>

Mirelman, A., Rochester, L., Maidan, I., Del Din, S., Alcock, L., Nieuwhof, F., Rikkert, M.O.,

Bloem, B.R., Pelosin, E., Avanzino, L., Abbruzzese, G., Dockx, K., Bekkers, E., Giladi, N.,

Nieuwboer, A., Hausdorff, J.M., 2016. Addition of a non-immersive virtual reality

component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial. Lancet 388, 1170–1182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31325-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31325-3)

Nieuwboer, A., De Weerd, W., Dom, R., Truyen, M., Janssens, L., Kamsma, Y., 2001. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. J Rehabil

Med 33, 266–272.

Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A.M., Chavret,

F., Hetherington, V., Baker, K., Lim, I., 2007. Cueing training in the home improves gait-

related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78, 134–140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.200X.097923>

Nuic, D., Vinti, M., Karachi, C., Foulon, P., Van Hamme, A., Welter, M.-L., 2018. The

feasibility and positive effects of a customised videogame rehabilitation programme for

freezing of gait and falls in Parkinson's disease patients: A pilot study. Journal of

NeuroEngineering and Rehabilitation 15. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0375-x>

Nutt, J.G., Horak, F.B., Bloem, B.R., 2011. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov Disord* 26, 1166–1174. <https://doi.org/10.1002/mds.23588>

Petzinger, G.M., Walsh, J.P., Akopian, G., Hogg, E., Abernathy, A., Arevalo, P., Turnquist, P., Vuckovic, M., Fisher, B.E., Togasaki, D.M., Jakowec, M.W., 2007. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci* 27, 5291–5300.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1069-07.2007>

Prodoehl, J., Rafferty, M.R., David, F.J., Poon, C., Vaillancourt, D.E., Comella, C.L., Leurgans, S.E., Kohrt, W.M., Corcos, D.M., Robichaud, J.A., 2015. Two-year exercise program improves physical function in Parkinson's disease: the PRET-PD randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 29, 112–122. <https://doi.org/10.1177/1545968314539732>

Radder, D.L.M., Lígia Silva de Lima, A., Domingos, J., Keus, S.H.J., van Nimwegen, M., Bloem, B.R., de Vries, N.M., 2020. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 34, 871–880.

<https://doi.org/10.1177/1545968320952799>

Ribas, C.G., Alves da Silva, L., Corrêa, M.R., Teive, H.G., Valderramas, S., 2017. Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 38, 13–18.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.006>

Sehm, B., Taubert, M., Conde, V., Weise, D., Classen, J., Dukart, J., Draganski, B., Villringer, A., Ragert, P., 2014. Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training. *Neurobiol Aging* 35, 232–239.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.021>

Seto, E., Sela, G., McIlroy, W.E., Black, S.E., Staines, W.R., Bronskill, M.J., McIntosh, A.R.,

Graham, S.J., 2001. Quantifying head motion associated with motor tasks used in fMRI. *Neuroimage* 14, 284–297. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0829>

Shine, J.M., Matar, E., Ward, P.B., Bolitho, S.J., Gilat, M., Pearson, M., Naismith, S.L., Lewis, S.J., 2013. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson’s disease. *Brain* 136, 1204–1215. <https://doi.org/10.1093/brain/awt049>

Sigurdsson, H.P., Yarnall, A.J., Galna, B., Lord, S., Alcock, L., Lawson, R.A., Colloby, S.J., Firbank, M.J., Taylor, J.-P., Pavese, N., Brooks, D.J., O’Brien, J.T., Burn, D.J., Rochester, L., 2022. Gait-Related Metabolic Covariance Networks at Rest in Parkinson’s Disease. *Mov Disord* 37, 1222–1234. <https://doi.org/10.1002/mds.28977>

Silva-Batista, C., de Lima-Pardini, A.C., Nucci, M.P., Coelho, D.B., Batista, A., Piemonte, M.E.P., Barbosa, E.R., Teixeira, L.A., Corcos, D.M., Amaro, E., Horak, F.B., Ugrinowitsch, C., 2020. A Randomized, Controlled Trial of Exercise for Parkinsonian Individuals With Freezing of Gait. *Mov Disord* 35, 1607–1617. <https://doi.org/10.1002/mds.28128>

Smith, A.D., Zigmond, M.J., 2003. Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism. *Exp Neurol* 184, 31–39.

Snijders, A.H., Leunissen, I., Bakker, M., Overeem, S., Helmich, R.C., Bloem, B.R., Toni, I., 2011. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson’s disease with freezing of gait. *Brain* 134, 59–72. <https://doi.org/awq324> [pii] 10.1093/brain/awq324

Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Stuttgart ; New York : G. Thieme ; New York : Thieme Medical Publishers.

Tessa, C., Lucetti, C., Diciotti, S., Baldacci, F., Paoli, L., Cecchi, P., Giannelli, M., Ginestroni, A., Del Dotto, P., Ceravolo, R., Vignali, C., Bonuccelli, U., Mascalchi, M., 2010. Decreased and

increased cortical activation coexist in de novo Parkinson's disease. *Exp Neurol* 224, 299–306. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.04.005>

Tessitore, A., Amboni, M., Esposito, F., Russo, A., Picillo, M., Marcuccio, L., Pellecchia, M.T., Vitale, C., Cirillo, M., Tedeschi, G., Barone, P., 2012. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 781–787. [https://doi.org/S1353-8020\(12\)00122-8](https://doi.org/S1353-8020(12)00122-8) [pii] 10.1016/j.parkreldis.2012.03.018

Thomas, M., Jankovic, J., Suteerawattananon, M., Wankadia, S., Caroline, K.S., Vuong, K.D., Protas, E., 2004. Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J Neurol Sci* 217, 89–99.

Toldo, J.M.P., Arjona, M., Campos Neto, G.C., Vitor, T., Nogueira, S.A., Amaro, E., Saba, R.A., Silva, S.M.C.A., Ferraz, H.B., Felício, A.C., 2021. Virtual Rehabilitation in Parkinson Disease: A Dopamine Transporter Imaging Study. *Am J Phys Med Rehabil* 100, 359–366. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001574>

Tomlinson, C.L., Patel, S., Meek, C., Clarke, C.E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C.M., Deane, K.H., Herd, C.P., Wheatley, K., Ives, N., 2012. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 7, CD002817. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub2>

Vastik, M., Hok, P., Valosek, J., Hlustik, P., Mensikova, K., Kanovsky, P., 2017. Freezing of gait is associated with cortical thinning in mesial frontal cortex. *Biomedical Papers*. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.035>

Voss, M.W., Prakash, R.S., Erickson, K.I., Boot, W.R., Basak, C., Neider, M.B., Simons, D.J., Fabiani, M., Gratton, G., Kramer, A.F., 2012. Effects of training strategies implemented in a complex videogame on functional connectivity of attentional networks. *Neuroimage* 59, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.052>

Wai, Y.-Y., Wang, J.-J., Weng, Y.-H., Lin, W.-Y., Ma, H.-K., Ng, S.-H., Wan, Y.-L., Wang, C.-H., 2012. Cortical involvement in a gait-related imagery task: comparison between Parkinson's disease and normal aging. *Parkinsonism Relat Disord* 18, 537–542.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.004>

Yu, H., Sternad, D., Corcos, D.M., Vaillancourt, D.E., 2007. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *Neuroimage* 35, 222–233.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.047>

Yu, Q., Li, Q., Fang, W., Wang, Y., Zhu, Y., Wang, J., Shen, Y., Han, Y., Zou, D., Cheng, O., 2021. Disorganized resting-state functional connectivity between the dorsal attention network and intrinsic networks in Parkinson's disease with freezing of gait. *Eur J Neurosci* 54, 6633–6645. <https://doi.org/10.1111/ejn.15439>



Click here to access/download
Supplementary Material
Supplemental Material_AS.docx



Credit Author Statement

Conceptualization: M-L Welter, C Gallea, E Bardinet; **Investigation:** M-L Welter, A Skrzatek, S Cherif, D Nuic; **Formal Analysis:** A Skrzatek, D Nuic, S Cherif, C Gallea, B Beranger, E Bardinet; **Writing:** original draft: A Skrzatek, E Bardinet, M-L Welter; Review and editing: A Skrzatek, D Nuic, S Cherif, C Gallea, B Beranger, R Bardinet, M-L Welter.

Project administration: M-L Welter, E Bardinet; **Funding acquisition:** M-L Welter.

Supplementary online content

Skrzateck et al. Brain modulation after exergaming training in advanced forms of Parkinson's disease: a randomized controlled study

Supplementary Methods

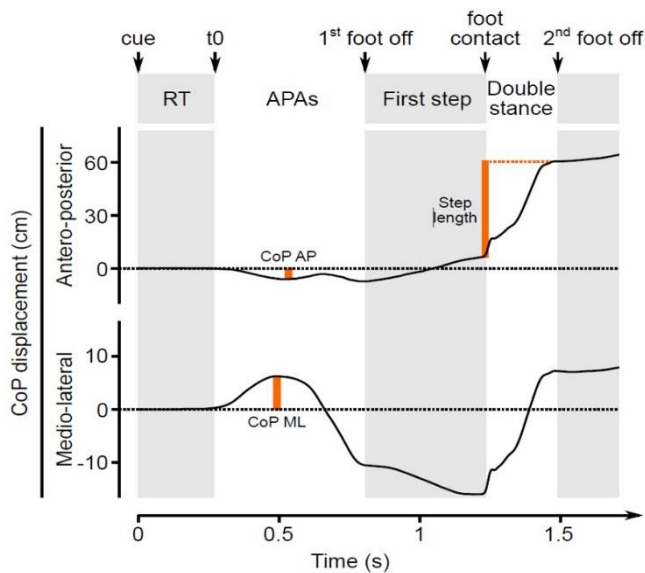
eFigure 1. Gait initiation parameters recordings

eFigure 2. Correlation between clinical and gait parameters and brain resting-state functional connectivity

eFigure 3. Resting-state functional connectivity changes in two individual PD patients with best and worst improvement in gait and balance disorders after Active training.

eTable. Region Of Interests selected for brain resting-state functional connectivity analysis

Supplementary Methods



eFigure 1. Gait initiation parameters

The curves represent from top to bottom, the anteroposterior and mediolateral displacements of the centre of foot pressure (CoP). The mediolateral displacement of the CoP enables the measurement of the lateral displacement of the CoP before foot-off (ML CoP) and the step width. The anteroposterior displacement of the CoP enables the measurement of the posterior

displacement of the CoP before the foot-off (CoP AP) and the step length. APAs = anticipatory postural adjustment period; t0: time of the first biomechanical event; RT= reaction time.

Exergaming training programme

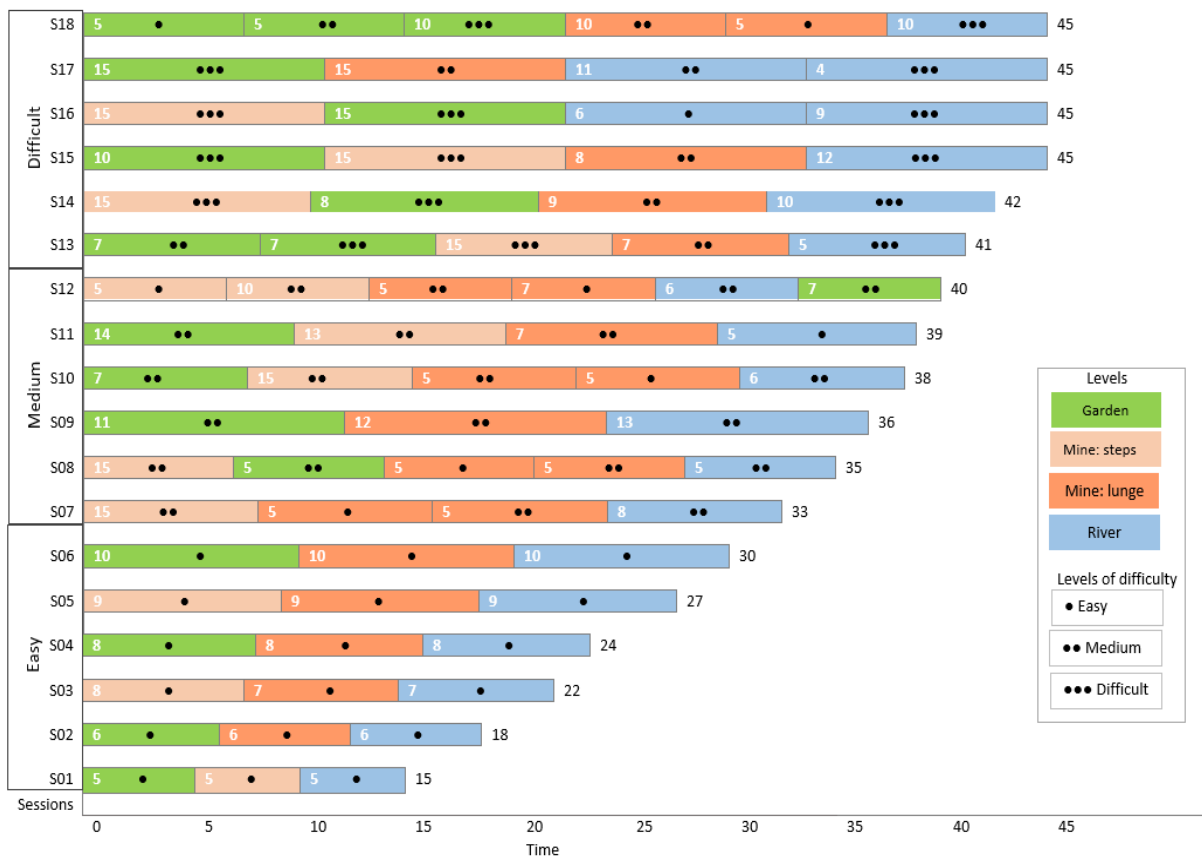
Patients played with the videogame 'Toap Run' designed to treat gait and balance disorders for PD patients, 2-3 times/week for a total of 18 sessions. The first two sessions took place at the institute, and the two following at home with a research assistant. Subsequently, patients played independently at home using a web-based platform (Curapy.com). Participants were allowed to reach the investigator by phone if needed.

The Active training group played with full-body movements performed upright in front of a RGB-D Kinect® motion sensor (Version 2, Microsoft, USA). The motion sensor was placed below a television screen, positioned approximately 2 meters in front of the patient.

The Control group played seated with a keyboard without any physical efforts.

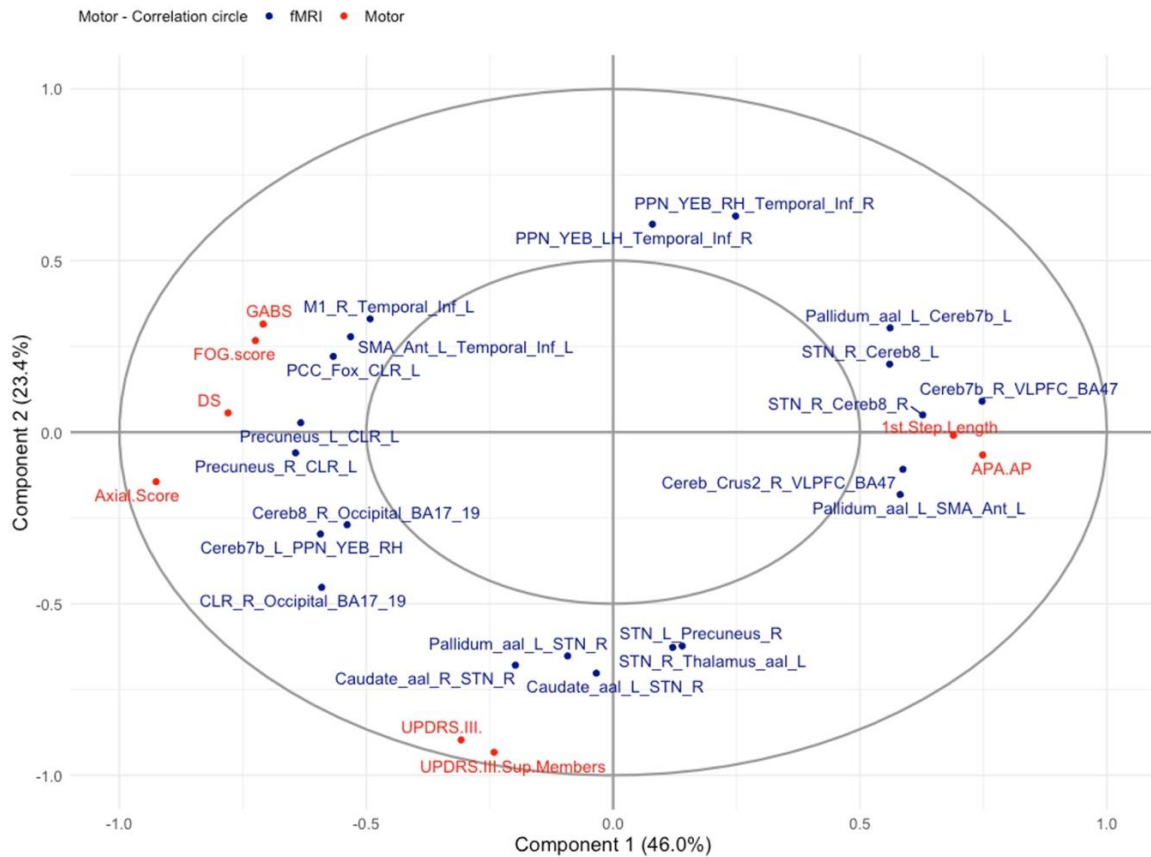
The participants' movements (Active) or keyboard pushes (Control) induced the displacements of a small animal (the avatar) in real time, to gain points by collecting coins and avoiding obstacles (eFigure 2). For Active training, the required movements consist of large amplitude and rapid movements of all four limbs, pelvis and trunk, with lateral, vertical and forward displacements of the legs, to reinforce foot lifting and postural control. Visual (schematic representation of movements) and auditory (rhythmic music) cues were used to encourage movements. Patients received real-time and on-line feedback while playing, in the form of an auditory or visual stimulus. In addition, their performance was graded at the end of each session.

The programme was divided into three phases of six sessions, with predetermined difficulty levels: easy, medium and difficult (eFigure 2).



eFigure 2. Training programme

The diagram represents the changes in the duration = X-axis-Time in minutes (from 15 minutes for the first session S01 to 45 minutes for the last session-S18) and gaming environments = garden in green, mine with steps in light orange, mine with lunge movements in dark-orange and river in blue, for the 2 patient groups. The level of difficulty was also increased with time, from easy (one point) to difficult (three points), for each environment. The duration of training in each environment is shown in white numbers. The level of difficulty was defined according to the frequency of movements to be performed with 3 different rhythms: easy: 20 beats/min, medium: 30 beats/min and difficult: 40 beats/min

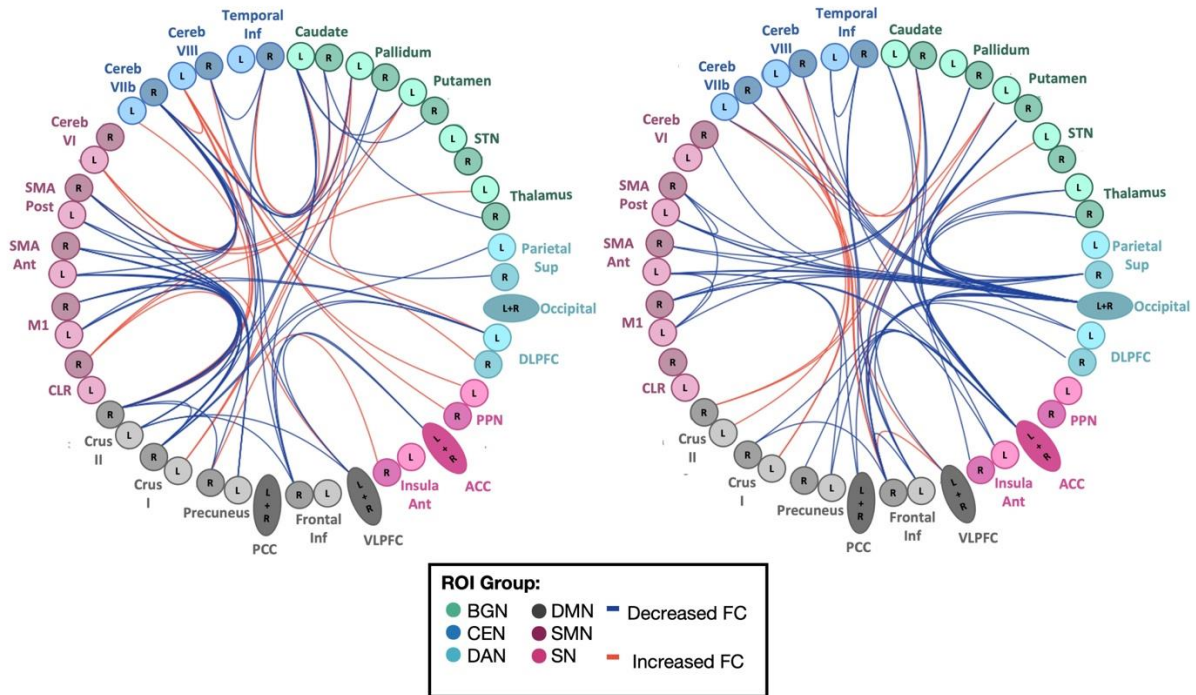


eFigure 3. Correlation between clinical and gait parameters and brain resting-state functional connectivity

The graph represents the significant correlation found between the clinical and gait parameters of the two first components extracted from the PCA analysis and the 21 connections extracted from the rs-FC analysis. These connections were found to explain the inter-individual behavioural variability along the two main axes.

ACTIVE GROUP: Best improvement (P043)

ACTIVE GROUP: Worst improvement (P025)



eFigure 4. Resting-state functional connectivity changes in two individual PD patients with best and worst improvement in gait and balance disorders after Active training.

The graphs represent the rs-FC changes for two individual PD patients after Active training. The left panel shows the results for patient P043, who exhibited the highest decrease in the GABS score, while the right panel displays the data for patient P025, who had the lowest decrease. In the graphs, the red lines indicate an increase in rsFC, while the blue lines represent a decrease in rsFC.

eTable 1. Regions Of Interests selected for brain resting state functional connectivity analysis.

ROI category	ROIs	Resting State Network
(1) Impacted by PD	STN, Putamen, Caudate, Pallidum, Thalamus	Basal Ganglia Network
	ACC	Saliience Network
	Cerebellum (VIIb, VIII)	Central Executive Network
(2) Different in FOG and non-FOG patients	PPN, Anterior Insula	Saliience Network
(3) Stimulated in cueing exercises	PCC, Precuneus, Crus I & II	Default Mode Network
	DLPFC, Superior Parietal Cortex	Dorsal Attention Network

(4) Biomarkers of gait initiation parameters (5) Stimulated in motor exercises	M1, Anterior & Posterior SMA, Cerebellum (VI), CLR	Sensorimotor Network
(6) Stimulated in action observation and imagery exercises	VLPFC, Inferior Frontal Cortex	Default Mode Network
	Occipital Cortex (BA 17-19)	Dorsal Attention Network
	Inferior Temporal Cortex	Central Executive Network

Références

- Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., & Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S60-S64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.005>
- Accolla, E. A., Dukart, J., Helms, G., Weiskopf, N., Kherif, F., Lutti, A., Chowdhury, R., Hetzer, S., Haynes, J., Kühn, A. A., & Draganski, B. (2014). Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Human Brain Mapping*, 35(10), 5083-5092. <https://doi.org/10.1002/hbm.22533>
- Agari, T., & Date, I. (2012). Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Abnormal Posture and Gait Disorder in Patients With Parkinson's Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 52(7), 470-474. <https://doi.org/10.2176/nmc.52.470>
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: Pathophysiology. *The Lancet*, 337(8753), 1321-1324. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-F)
- Ahlskog, J. E. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology*, 77(3), 288-294. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225ab66>
- Ahlskog, J. E. (2018). Aerobic Exercise : Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(3), 360-372. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.015>
- Akkal, D., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2007). Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area : Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output. *The Journal of Neuroscience*, 27(40), 10659-10673. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007>
- Akram, H., Sotiropoulos, S. N., Jbabdi, S., Georgiev, D., Mahlknecht, P., Hyam, J., Foltynie, T., Limousin, P., De Vita, E., Jahanshahi, M., Hariz, M., Ashburner, J., Behrens, T., & Zrinzo, L. (2017). Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 158, 332-345. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.012>
- Akram, H., Wu, C., Hyam, J., Foltynie, T., Limousin, P., De Vita, E., Yousry, T., Jahanshahi, M., Hariz, M., Behrens, T., Ashburner, J., & Zrinzo, L. (2017). L-Dopa Responsiveness Is Associated With Distinctive Connectivity Patterns in Advanced Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 32(6), 874-883. <https://doi.org/10.1002/mds.27017>
- Akram, S. B., Frank, J. S., & Chenouri, S. (2010). Turning behavior in healthy older adults : Is there a preference for step versus spin turns? *Gait & Posture*, 31(1), 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.08.238>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366-375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). *Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex*.

- Allcock, L. M., Rowan, E. N., Steen, I. N., Wesnes, K., Kenny, R. A., & Burn, D. J. (2009). Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.03.010>
- Allert, N., Cheeran, B., Deuschl, G., Barbe, M. T., Csoti, I., Ebke, M., Glaser, M., Kang, J.-S., Kelm, S., Krack, P., Kroth, J., Jobst, U., Lisse, M., Oliviero, A., Nolte, P. N., Quick-Weller, J., Strothjohann, M., Tamás, G., Werner, M., ... Groppa, S. (2018). Postoperative rehabilitation after deep brain stimulation surgery for movement disorders. *Clinical Neurophysiology*, *129*(3), 592-601. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.12.035>
- Amano, S., Nocera, J. R., Vallabhajosula, S., Juncos, J. L., Gregor, R. J., Waddell, D. E., Wolf, S. L., & Hass, C. J. (2013). The effect of Tai Chi exercise on gait initiation and gait performance in persons with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(11), 955-960. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.007>
- Amini, A., Banitsas, K., & Young, W. R. (2018). Kinect4FOG : Monitoring and improving mobility in people with Parkinson's using a novel system incorporating the Microsoft Kinect v2. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, *14*(6), 566-573. <https://doi.org/10.1080/17483107.2018.1467975>
- Andersson, P., Ragni, F., & Lingnau, A. (2019). Visual imagery during real-time fMRI neurofeedback from occipital and superior parietal cortex. *NeuroImage*, *200*, 332-343. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.057>
- Anidi, C., O'Day, J. J., Anderson, R. W., Afzal, M. F., Syrkin-Nikolau, J., Velisar, A., & Bronte-Stewart, H. M. (2018). Neuromodulation targets pathological not physiological beta bursts during gait in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *120*, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.004>
- Anstrom, K. K., Schallert, T., Woodlee, M. T., Shattuck, A., & Roberts, D. C. S. (2007). Repetitive vibrissae-elicited forelimb placing before and immediately after unilateral 6-hydroxydopamine improves outcome in a model of Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, *179*(2), 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.01.028>
- Aravamathan, B. R., Muthusamy, K. A., Stein, J. F., Aziz, T. Z., & Johansen-Berg, H. (2007). Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculo-pontine and subthalamic nuclei. *NeuroImage*, *37*(3), 694-705. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.050>
- Arie, L., Herman, T., Shema-Shiratzky, S., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2017). Do cognition and other non-motor symptoms decline similarly among patients with Parkinson's disease motor subtypes? Findings from a 5-year prospective study. *Journal of Neurology*, *264*(10), 2149-2157. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8605-x>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease : A Review. *JAMA*, *323*(6), 548. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Ashburn, A., Stack, E., Pickering, R. M., & Ward, C. D. (2001). A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease : Characteristics of fallers and non-fallers. *Age and Ageing*, *30*(1), 47-52. <https://doi.org/10.1093/ageing/30.1.47>

- Ashkan, K., Alamri, A., & Ughratdar, I. (2015). Anti-Coagulation and Deep Brain Stimulation : Never the Twain Shall Meet? *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(6), 373-377. <https://doi.org/10.1159/000441232>
- Ashkan, K., Rogers, P., Bergman, H., & Ughratdar, I. (2017). Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neurology*, 13(9), 548-554. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.105>
- Auxiliadora De Paula Vasconcelos, L. (2020). Parkinson's Disease Rehabilitation : Effectiveness Approaches and New Perspectives. In M. Bernardo-Filho, D. Cunha De Sá-Caputo, & R. Tair (Éds.), *Physical Therapy Effectiveness*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/books/physical-therapy-effectiveness/parkinson-s-disease-rehabilitation-effectiveness-approaches-and-new-perspectives>
- Avecillas-Chasin, J. M., Rascón-Ramírez, F., & Barcia, J. A. (2016). Tractographical model of the cortico-basal ganglia and corticothalamic connections : Improving Our Understanding of Deep Brain Stimulation. *Clinical Anatomy*, 29(4), 481-492. <https://doi.org/10.1002/ca.22689>
- Azulay, J.-P., Cantiniaux, S., Vacherot, F., Vaugoyeau, M., & Assaiante, C. (2009). Locomotion : Physiologie, méthodes d'analyse et classification des principaux troubles. *EMC - Neurologie*, 6(2), 1-10. [https://doi.org/10.1016/S0246-0378\(09\)43759-X](https://doi.org/10.1016/S0246-0378(09)43759-X)
- Azulay, J.-P., Mesure, S., Amblard, B., Blin, O., Sangla, I., & Pouget, J. (1999). Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain*, 122(1), 111-120. <https://doi.org/10.1093/brain/122.1.111>
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Barbe, M. T., Tonder, L., Krack, P., Debû, B., Schüpbach, M., Paschen, S., Dembek, T. A., Kühn, A. A., Fraix, V., Brefel-Courbon, C., Wojtecki, L., Maltête, D., Damier, P., Sixel-Döring, F., Weiss, D., Pinsker, M., Witjas, T., Thobois, S., Schade-Brittinger, C., ... for the EARLYSTIM study group. (2020). Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement Disorders*, 35(1), 82-90. <https://doi.org/10.1002/mds.27892>
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease : The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45(8), 915-921. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.11.010>
- Baudrexel, S., Witte, T., Seifried, C., Von Wegner, F., Beissner, F., Klein, J. C., Steinmetz, H., Deichmann, R., Roeper, J., & Hilker, R. (2011). Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus–motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 55(4), 1728-1738. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.017>
- Bayot, M., Dujardin, K., Gérard, M., Braquet, A., Tard, C., Betrouni, N., Defebvre, L., & Delval, A. (2023). The contribution of executive control dysfunction to freezing of gait in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 152, 75-89. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.05.010>
- Bearss, K. A., & DeSouza, J. F. X. (2021). Parkinson's Disease Motor Symptom Progression Slowed with Multisensory Dance Learning over 3-Years : A Preliminary Longitudinal Investigation. *Brain Sciences*, 11(7), 895. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070895>

- Bek, J., Arakaki, A. I., Lawrence, A., Sullivan, M., Ganapathy, G., & Poliakoff, E. (2020). Dance and Parkinson's: A review and exploration of the role of cognitive representations of action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *109*, 16-28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.023>
- Bekkers, E. M. J., Mirelman, A., Alcock, L., Rochester, L., Nieuwhof, F., Bloem, B. R., Pelosin, E., Avanzino, L., Cereatti, A., Della Croce, U., Hausdorff, J. M., & Nieuwboer, A. (2020). Do Patients With Parkinson's Disease With Freezing of Gait Respond Differently Than Those Without to Treadmill Training Augmented by Virtual Reality? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(5), 440-449. <https://doi.org/10.1177/1545968320912756>
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease*. 8.
- Benazzouz, A., Gross, C., Féger, J., Boraud, T., & Bioulac, B. (1993). Reversal of Rigidity and Improvement in Motor Performance by Subthalamic High-frequency Stimulation in MPTP-treated Monkeys. *European Journal of Neuroscience*, *5*(4), 382-389. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x>
- Berardelli, A. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, *124*(11), 2131-2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>
- Beric, A., Kelly, P. J., Rezai, A., Sterio, D., Mogilner, A., Zonenshayn, M., & Kopell, B. (2001). Complications of Deep Brain Stimulation Surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *77*(1-4), 73-78. <https://doi.org/10.1159/000064600>
- Bézar, E., Ferry, S., Mach, U., Stark, H., Leriche, L., Boraud, T., Gross, C., & Sokoloff, P. (2003). Attenuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function. *Nature Medicine*, *9*(6), 762-767. <https://doi.org/10.1038/nm875>
- Bharti, K., Suppa, A., Pietracupa, S., Upadhyay, N., Gianni, C., Leodori, G., Di Biasio, F., Modugno, N., Petsas, N., Grillea, G., Zampogna, A., Berardelli, A., & Pantano, P. (2019). Abnormal Cerebellar Connectivity Patterns in Patients with Parkinson's Disease and Freezing of Gait. *The Cerebellum*, *18*(3), 298-308. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0988-4>
- Bharti, K., Suppa, A., Tommasin, S., Zampogna, A., Pietracupa, S., Berardelli, A., & Pantano, P. (2019). Neuroimaging advances in Parkinson's disease with freezing of gait: A systematic review. *NeuroImage: Clinical*, *24*, 102059. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102059>
- Bhattacharjee, S., Kashyap, R., Abualait, T., Annabel Chen, S.-H., Yoo, W.-K., & Bashir, S. (2021). The Role of Primary Motor Cortex: More Than Movement Execution. *Journal of Motor Behavior*, *53*(2), 258-274. <https://doi.org/10.1080/00222895.2020.1738992>
- Bioulac, B., Burbaud, P., Cazalets, J.-R., Gross, C., & Michelet, T. (2013). Fonctions motrices. *EMC - Neurologie*, *10*(2), 1-25. [https://doi.org/10.1016/S0246-0378\(12\)58101-7](https://doi.org/10.1016/S0246-0378(12)58101-7)
- Blin, O., Ferrandez, A. M., & Serratrice, G. (1990). Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: Increased variability of stride length. *Journal of the Neurological Sciences*, *98*(1), 91-97. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(90\)90184-O](https://doi.org/10.1016/0022-510X(90)90184-O)
- Bloem, B. R. (1992). Postural instability in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *94*, 41-45. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(92\)90018-X](https://doi.org/10.1016/0303-8467(92)90018-X)

- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *248*(11), 950-958. <https://doi.org/10.1007/s004150170047>
- Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., Van Dijk, J. G., & Munneke, M. (2006). The "posture second" strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1-2), 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.010>
- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*, *19*(8), 871-884. <https://doi.org/10.1002/mds.20115>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, *397*(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Bohnen, N. I., Gedela, S., Herath, P., Constantine, G. M., & Moore, R. Y. (2008). Selective hyposmia in Parkinson disease: Association with hippocampal dopamine activity. *Neuroscience Letters*, *447*(1), 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.070>
- Bohnen, N. I., Gedela, S., Kuwabara, H., Constantine, G. M., Mathis, C. A., Studenski, S. A., & Moore, R. Y. (2007). Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *254*(1), 84-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0284-y>
- Bohnen, N. I., Muller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, *133*(6), 1747-1754. <https://doi.org/10.1093/brain/awq079>
- Bonda, E., Petrides, M., Frey, S., & Evans, A. (1995). Neural correlates of mental transformations of the body-in-space. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(24), 11180-11184. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.24.11180>
- Bonnet, A.-M., Loria, Y., Saint-Hilaire, M.-H., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1987). Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology*, *37*(9), 1539-1539. <https://doi.org/10.1212/WNL.37.9.1539>
- Borghammer, P. (2018). How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Movement Disorders*, *33*(1), 48-57. <https://doi.org/10.1002/mds.27138>
- Borich, M. R., Brodie, S. M., Gray, W. A., Ionta, S., & Boyd, L. A. (2015). Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia*, *79*, 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007>
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(18), 8452-8456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000496107>
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(5), 241-254. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.003>
- Bötzel, K., & Schulze, S. (1996). 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*, 119(3), 1045-1046.
<https://doi.org/10.1093/brain/119.3.1045>
- Bouisset, S., & Do, M.-C. (2008). Posture, dynamic stability, and voluntary movement. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 38(6), 345-362. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2008.10.001>
- Bourilhon, J., Mullie, Y., Olivier, C., Cherif, S., Belaid, H., Grabli, D., Czernecki, V., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2022). Stimulation of the pedunculopontine and cuneiform nuclei for freezing of gait and falls in Parkinson disease: Cross-over single-blinded study and long-term follow-up. *Parkinsonism & Related Disorders*, 96, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.01.010>
- Bourilhon, J., Olivier, C., You, H., Collomb-Clerc, A., Grabli, D., Belaid, H., Mullie, Y., François, C., Czernecki, V., Lau, B., Pérez-García, F., Bardinnet, E., Fernandez-Vidal, S., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2022). Pedunculopontine and Cuneiform Nuclei Deep Brain Stimulation for Severe Gait and Balance Disorders in Parkinson's Disease: Interim Results from a Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(2), 639-653. <https://doi.org/10.3233/JPD-212793>
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*, 110(5), 517-536. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Brenière, Y., Cuong Do, M., & Bouisset, S. (1987). Are Dynamic Phenomena Prior to Stepping Essential to Walking? *Journal of Motor Behavior*, 19(1), 62-76. <https://doi.org/10.1080/00222895.1987.10735400>
- Brenière, Y., & Do, M. C. (1991). Control of Gait Initiation. *Journal of Motor Behavior*, 23(4), 235-240. <https://doi.org/10.1080/00222895.1991.9942034>
- Brozova, H., Barnaure, I., Ruzicka, E., Stochl, J., Alterman, R., & Tagliati, M. (2021). Short- and Long-Term Effects of DBS on Gait in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 12, 688760. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.688760>
- Brugger, F., Abela, E., Hägele-Link, S., Bohlhalter, S., Galovic, M., & Kägi, G. (2015). Do executive dysfunction and freezing of gait in Parkinson's disease share the same neuroanatomical correlates? *Journal of the Neurological Sciences*, 356(1-2), 184-187. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.046>
- Brunenberg, E. J. L., Moeskops, P., Backes, W. H., Pollo, C., Cammoun, L., Vilanova, A., Janssen, M. L. F., Visser-Vandewalle, V. E. R. M., Ter Haar Romeny, B. M., Thiran, J.-P., & Platel, B. (2012). Structural and Resting State Functional Connectivity of the Subthalamic Nucleus: Identification of Motor STN Parts and the Hyperdirect Pathway. *PLoS ONE*, 7(6), e39061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039061>
- Burleigh-Jacobs, A., Horak, F. B., Nutt, J. G., & Obeso, J. A. (1997). Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Movement Disorders*, 12(2), 206-215. <https://doi.org/10.1002/mds.870120211>

- Butler, J. S., Fearon, C., Killane, I., Waechter, S. M., Reilly, R. B., & Lynch, T. (2017). Motor preparation rather than decision-making differentiates Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Clinical Neurophysiology*, 128(3), 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.12.019>
- Butson, C. R., & McIntyre, C. C. (2008). Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain Stimulation*, 1(1), 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.08.004>
- Caggiano, V., Leiras, R., Goñi-Erro, H., Masini, D., Bellardita, C., Bouvier, J., Caldeira, V., Fisone, G., & Kiehn, O. (2018). Midbrain circuits that set locomotor speed and gait selection. *Nature*, 553(7689), 455-460. <https://doi.org/10.1038/nature25448>
- Cakit, B. D., Saracoglu, M., Genc, H., Erdem, H. R., & Inan, L. (2007). The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, 21(8), 698-705. <https://doi.org/10.1177/0269215507077269>
- Calancie, B., Needham-Shropshire, B., Jacobs, P., Willer, K., Zych, G., & Green, B. A. (1994). Involuntary stepping after chronic spinal cord injury: Evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. *Brain*, 117(5), 1143-1159. <https://doi.org/10.1093/brain/117.5.1143>
- Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A. C., Strick, P. L., Doya, K., Helmich, R. C., Dirix, M., Houk, J., Jörntell, H., Lago-Rodriguez, A., Galea, J. M., Miall, R. C., Popa, T., Kishore, A., Verschure, P. F. M. J., Zucca, R., & Herrerros, I. (2017). Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *The Cerebellum*, 16(1), 203-229. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0763-3>
- Camicioli, R., Howieson, D., Oken, B., Sexton, G., & Kaye, J. (1998). Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, 50(5), 1496-1498. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1496>
- Canning, C. G., Allen, N. E., Nackaerts, E., Paul, S. S., Nieuwboer, A., & Gilat, M. (2020). Virtual reality in research and rehabilitation of gait and balance in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 16(8), 409-425. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0370-2>
- Canu, E., Agosta, F., Sarasso, E., Volontè, M. A., Basaia, S., Stojkovic, T., Stefanova, E., Comi, G., Falini, A., Kostic, V. S., Gatti, R., & Filippi, M. (2015). Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Human Brain Mapping*, 36(12), 5064-5078. <https://doi.org/10.1002/hbm.22994>
- Carcaillon-Bentata, L. (2018). *Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales / Epidemiology of Parkinson's disease, French national data*.
- Carcreff, L., Bonnefoy-Mazure, A., De Coulon, G., & Armand, S. (2016). Analyse quantifiée de la marche. *Movement & Sport Sciences - Science & Motricité*, 93, 7-21. <https://doi.org/10.1051/sm/2015033>
- Carpinella, I., Cattaneo, D., Bonora, G., Bowman, T., Martina, L., Montesano, A., & Ferrarin, M. (2017). Wearable Sensor-Based Biofeedback Training for Balance and Gait in Parkinson Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(4), 622-630.e3. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.11.003>

- Cassimatis, C., Liu, K. P. Y., Fahey, P., & Bissett, M. (2016). The effectiveness of external sensory cues in improving functional performance in individuals with Parkinson's disease : A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Rehabilitation Research*, 39(3), 211-218. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000171>
- Chang, W. H., Kim, M. S., Park, E., Cho, J. W., Youn, J., Kim, Y. K., & Kim, Y.-H. (2017). Effect of Dual-Mode and Dual-Site Noninvasive Brain Stimulation on Freezing of Gait in Patients With Parkinson Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 98(7), 1283-1290. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.01.011>
- Chastan, N., Do, M. C., Bonneville, F., Torny, F., Bloch, F., Westby, G. W. M., Dormont, D., Agid, Y., & Welter, M.-L. (2009). *Gait and Balance Disorders in Parkinson's Disease : Impaired Active Braking of the Fall of Centre of Gravity*. Movement Disorders. Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/mds.22269
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). *Non-motor symptoms of Parkinson's disease : Diagnosis and management*.
- Chee, R., Murphy, A., Danoudis, M., Georgiou-Karistianis, N., & Iansek, R. (2009). Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain*, 132(8), 2151-2160. <https://doi.org/10.1093/brain/awp053>
- Chen, C.-C., Yeh, C.-H., Chan, H.-L., Chang, Y.-J., Tu, P.-H., Yeh, C.-H., Lu, C.-S., Fischer, P., Tinkhauser, G., Tan, H., & Brown, P. (2019). Subthalamic nucleus oscillations correlate with vulnerability to freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 132, 104605. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104605>
- Choi, H.-J., Garber, C. E., Jun, T.-W., Jin, Y.-S., Chung, S.-J., & Kang, H.-J. (2013). Therapeutic Effects of Tai Chi in Patients with Parkinson's Disease. *ISRN Neurology*, 2013, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/548240>
- Chung, K. A., Lobb, B. M., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2010). Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology*, 75(14), 1263-1269. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f6128c>
- Chung, K. K. K., Zhang, Y., Lim, K. L., Tanaka, Y., Huang, H., Gao, J., Ross, C. A., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2001). Parkin ubiquitinates the α -synuclein-interacting protein, synphilin-1 : Implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nature Medicine*, 7(10), 1144-1150. <https://doi.org/10.1038/nm1001-1144>
- Cikajlo, I., & Peterlin Potisk, K. (2019). Advantages of using 3D virtual reality based training in persons with Parkinson's disease : A parallel study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 16(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0601-1>
- Cochen De Cock, V., Dotov, D., Damm, L., Lacombe, S., Ihalainen, P., Picot, M. C., Galtier, F., Lebrun, C., Giordano, A., Driss, V., Geny, C., Garzo, A., Hernandez, E., Van Dyck, E., Leman, M., Villing, R., Bardy, B. G., & Dalla Bella, S. (2021). BeatWalk : Personalized Music-Based Gait Rehabilitation in Parkinson's Disease. *Frontiers in Psychology*, 12, 655121. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.655121>

- Cochen De Cock, V., Dotov, D. G., Ihalainen, P., Bégel, V., Galtier, F., Lebrun, C., Picot, M. C., Driss, V., Landragin, N., Geny, C., Bardy, B., & Dalla Bella, S. (2018). Rhythmic abilities and musical training in Parkinson's disease: Do they help? *Npj Parkinson's Disease*, *4*(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0043-7>
- Cohen, A. D., Tillerson, J. L., Smith, A. D., Schallert, T., & Zigmond, M. J. (2003). Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: Possible role of GDNF: Neuroprotective effects of prior limb use in 6-OHDA-treated rats. *Journal of Neurochemistry*, *85*(2), 299-305. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01657.x>
- Collomb-Clerc, A., & Welter, M.-L. (2015). Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *45*(4-5), 371-388. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.07.001>
- Couillandre, A., Brenière, Y., & Maton, B. (2000). Is human gait initiation program affected by a reduction of the postural basis? *Neuroscience Letters*, *285*(2), 150-154. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01015-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01015-6)
- Courtine, G., & Schieppati, M. (2003). Human walking along a curved path. I. Body trajectory, segment orientation and the effect of vision. *European Journal of Neuroscience*, *18*(1), 177-190. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02736.x>
- Crenna, P., Carpinella, I., Rabuffetti, M., Rizzone, M., Lopiano, L., Lanotte, M., & Ferrarin, M. (2006). Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, *172*(4), 519-532. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0360-7>
- Crenna, P., & Frigo, C. (1991). A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. *The Journal of Physiology*, *437*(1), 635-653. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018616>
- Crowley, E. K., Nolan, Y. M., & Sullivan, A. M. (2018). Exercise as therapy for Parkinson's? *Aging*, *10*(7), 1536-1537. <https://doi.org/10.18632/aging.101503>
- Cugusi, L., Solla, P., Serpe, R., Carzedda, T., Piras, L., Oggianu, M., Gabba, S., Di Blasio, A., Bergamin, M., Cannas, A., Marrosu, F., & Mercuro, G. (2015). Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*, *37*(2), 245-254. <https://doi.org/10.3233/NRE-151257>
- Curtze, C., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Mancini, M., & Horak, F. B. (2015). Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease: Levodopa is a Double-Edged Sword. *Movement Disorders*, *30*(10), 1361-1370. <https://doi.org/10.1002/mds.26269>
- Danoudis, M., Iansek, R., & Simpson, P. (2012). Freezing of gait in Parkinson's disease: Further insights into pathophysiological mechanisms. *Parkinsonism & Related Disorders*, *18*(5), 543-547. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.005>
- Dauvilliers, Y., Schenck, C. H., Postuma, R. B., Iranzo, A., Luppi, P.-H., Plazzi, G., Montplaisir, J., & Boeve, B. (2018). REM sleep behaviour disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>

- De Andrade, E. M., Ghilardi, M. G., Cury, R. G., Barbosa, E. R., Fuentes, R., Teixeira, M. J., & Fonoff, E. T. (2016). Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: A systematic review. *Neurosurgical Review*, 39(1), 27-35. <https://doi.org/10.1007/s10143-015-0651-1>
- De Pablo-Fernández, E., Lees, A. J., Holton, J. L., & Warner, T. T. (2019). Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 76(4), 470. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>
- Deane, K. H. O., Ellis-Hill, C., Jones, D., Whurr, R., Ben-Shlomo, Y., Playford, E. D., & Clarke, C. E. (2002). Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(5), 984-991. <https://doi.org/10.1002/mds.10197>
- Defebvre, L. (2007). La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucléaire*, 31(6), 304-313. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2007.03.013>
- Defebvre, L., & Moreau, C. (2017). Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. *La Presse Médicale*, 46(2), 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.018>
- Delcomyn, F. (1980). Neural Basis of Rhythmic Behavior in Animals. *Science*, 210(4469), 492-498. <https://doi.org/10.1126/science.7423199>
- Delval, A., Moreau, C., Bleuse, S., Tard, C., Ryckewaert, G., Devos, D., & Defebvre, L. (2014). Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1675-1681. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.101>
- Dembek, T. A., Baldermann, J. C., Petry-Schmelzer, J.-N., Jergas, H., Treuer, H., Visser-Vandewalle, V., Dafsari, H. S., & Barbe, M. T. (2022). Sweetspot Mapping in Deep Brain Stimulation: Strengths and Limitations of Current Approaches. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 25(6), 877-887. <https://doi.org/10.1111/her.13356>
- Dembek, T. A., Reker, P., Visser-Vandewalle, V., Wirths, J., Treuer, H., Klehr, M., Roediger, J., Dafsari, H. S., Barbe, M. T., & Timmermann, L. (2017). Directional DBS increases side-effect thresholds—A prospective, double-blind trial. *Movement Disorders*, 32(10), 1380-1388. <https://doi.org/10.1002/mds.27093>
- Deuschl, G., Beghi, E., Fazekas, F., Varga, T., Christoforidi, K. A., Sipido, E., Bassetti, C. L., Vos, T., & Feigin, V. L. (2020). The burden of neurological diseases in Europe: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*, 5(10), e551-e567. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30190-0)
- Dibble, L. E., Nicholson, D. E., Shultz, B., MacWilliams, B. A., Marcus, R. L., & Moncur, C. (2004). Maximal Speed Gait Initiation of Healthy Elderly Individuals and Persons With Parkinson Disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 28(1), 2-11. <https://doi.org/10.1097/01.NPT.0000284772.09932.dc>
- Dietz, V., & Michel, J. (2008). Locomotion in Parkinson's disease: Neuronal coupling of upper and lower limbs. *Brain*, 131(12), 3421-3431. <https://doi.org/10.1093/brain/awn263>
- Dimitrijevic, M. R., Gerasimenko, Y., & Pinter, M. M. (1998). Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans ^a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 860(1), 360-376. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09062.x>

- DiRisio, A. C., Avecillas-Chasin, J. M., Platt, S., Jimenez-Shahed, J., Figuee, M., Mayberg, H. S., Choi, K. S., & Kopell, B. H. (2023). White matter connectivity of subthalamic nucleus and globus pallidus interna targets for deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 1-10. <https://doi.org/10.3171/2023.2.JNS222576>
- Dirkx, M. F., & Bologna, M. (2022). The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *Journal of the Neurological Sciences*, 435, 120196. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120196>
- Dockx, K., Bekkers, E. M., Van Den Bergh, V., Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010760.pub2>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J.-Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.-M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Droby, A., Maidan, I., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2020). Distinct Effects of Motor Training on Resting-State Functional Networks of the Brain in Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 34(9), 795-803. <https://doi.org/10.1177/1545968320940985>
- Dujardin, F., Tobenac-Dujardin, A.-C., & Weber, J. (2009). Anatomie et physiologie de la marche, de la position assise et debout. *EMC - Appareil locomoteur*, 4(2), 1-18. [https://doi.org/10.1016/S0246-0521\(09\)46816-5](https://doi.org/10.1016/S0246-0521(09)46816-5)
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *The Journal of Neuroscience*, 11(3), 667-689. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-03-00667.1991>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal Lobe Inputs to the Digit Representations of the Motor Areas on the Lateral Surface of the Hemisphere. *The Journal of Neuroscience*, 25(6), 1375-1386. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005>
- Dum, R., & Strick, P. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, 77(4-5), 677-682. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00929-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00929-0)
- Duncan, R. P., Cavanaugh, J. T., Earhart, G. M., Ellis, T. D., Ford, M. P., Foreman, K. B., Leddy, A. L., Paul, S. S., Canning, C. G., Thackeray, A., & Dibble, L. E. (2015). External validation of a simple clinical tool used to predict falls in people with Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(8), 960-963. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.05.008>
- Elble, R. J., Moody, C., Leffler, K., & Sinha, R. (1994). The initiation of normal walking. *Movement Disorders*, 9(2), 139-146. <https://doi.org/10.1002/mds.870090203>
- Ellis, T., Boudreau, J. K., DeAngelis, T. R., Brown, L. E., Cavanaugh, J. T., Earhart, G. M., Ford, M. P., Foreman, K. B., & Dibble, L. E. (2013). Barriers to Exercise in People With Parkinson Disease. *Physical Therapy*, 93(5), 628-636. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120279>

- Ellis, T. D., & Earhart, G. M. (2021). Digital Therapeutics in Parkinson's Disease : Practical Applications and Future Potential. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(s1), S95-S101. <https://doi.org/10.3233/JPD-202407>
- Ellis, T., Latham, N. K., DeAngelis, T. R., Thomas, C. A., Saint-Hilaire, M., & Bickmore, T. W. (2013). Feasibility of a Virtual Exercise Coach to Promote Walking in Community-Dwelling Persons with Parkinson Disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 92(6), 472-485. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31828cd466>
- Ellis, T., & Rochester, L. (2018). Mobilizing Parkinson's Disease : The Future of Exercise. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S95-S100. <https://doi.org/10.3233/JPD-181489>
- Esculier, J., Vaudrin, J., Bériault, P., Gagnon, K., & Tremblay, L. E. (2012). Home-based balance training programme using Wii Fit with balance board for Parkinsons's disease : A pilot study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 44(2), 144-150. <https://doi.org/10.2340/16501977-0922>
- Espay, A. J., Hausdorff, J. M., Sánchez-Ferro, Á., Klucken, J., Merola, A., Bonato, P., Paul, S. S., Horak, F. B., Vizcarra, J. A., Mestre, T. A., Reilmann, R., Nieuwboer, A., Dorsey, E. R., Rochester, L., Bloem, B. R., Maetzler, W., & on behalf of the Movement Disorder Society Task Force on Technology. (2019). A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies. *Movement Disorders*, 34(5), 657-663. <https://doi.org/10.1002/mds.27671>
- Eusebio, A., & Brown, P. (2009). Synchronisation in the beta frequency-band—The bad boy of parkinsonism or an innocent bystander? *Experimental Neurology*, 217(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.02.003>
- Faggiani, E., & Benazzouz, A. (2017). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: From history to the interaction with the monoaminergic systems. *Progress in Neurobiology*, 151, 139-156. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.07.003>
- Faherty, C. J., Raviie Shepherd, K., Herasimtschuk, A., & Smeyne, R. J. (2005). Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. *Molecular Brain Research*, 134(1), 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.08.008>
- Fahn, S. (2008). The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease : Dopamine and Levodopa in the Treatment of PD. *Movement Disorders*, 23(S3), S497-S508. <https://doi.org/10.1002/mds.22028>
- Fan, H., Guo, Z., Jiang, Y., Xue, T., Yin, Z., Xie, H., Diao, Y., Hu, T., Zhao, B., Wu, D., An, Q., Xu, Y., Gao, Y., Bai, Y., & Zhang, J. (2023). Optimal subthalamic stimulation sites and related networks for freezing of gait in Parkinson's disease. *Brain Communications*, 5(5), fcad238. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad238>
- Fan, J., Mccandliss, B., Fossella, J., Flombaum, J., & Posner, M. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Farley, B. G., & Koshland, G. F. (2005). Training BIG to move faster : The application of the speed–amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 167(3), 462-467. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0179-7>

- Fasano, A., Aquino, C. C., Krauss, J. K., Honey, C. R., & Bloem, B. R. (2015). Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *11*(2), 98-110. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.252>
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*, *11*(5), 429-442. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2)
- Feng, H., Li, C., Liu, J., Wang, L., Ma, J., Li, G., Gan, L., Shang, X., & Wu, Z. (2019). Virtual Reality Rehabilitation Versus Conventional Physical Therapy for Improving Balance and Gait in Parkinson's Disease Patients : A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*, *25*, 4186-4192. <https://doi.org/10.12659/MSM.916455>
- Fernández-Seara, M. A., Mengual, E., Vidorreta, M., Castellanos, G., Irigoyen, J., Erro, E., & Pastor, M. A. (2015). Resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus in P arkinson's disease assessed using arterial spin-labeled perfusion f MRI. *Human Brain Mapping*, *36*(5), 1937-1950. <https://doi.org/10.1002/hbm.22747>
- Ferraye, M. U., Debu, B., Fraix, V., Goetz, L., Ardouin, C., Yelnik, J., Henry-Lagrange, C., Seigneuret, E., Piallat, B., Krack, P., Le Bas, J.-F., Benabid, A.-L., Chabardes, S., & Pollak, P. (2010). Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*, *133*(1), 205-214. <https://doi.org/10.1093/brain/awp229>
- Ferraye, M. U., Debu, B., Fraix, V., Xie-Brustolin, J., Chabardes, S., Krack, P., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2008). Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, *70*(Issue 16, Part 2), 1431-1437. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310416.90757.85>
- Ferrazzoli, D., Ortelli, P., Madeo, G., Giladi, N., Petzinger, G. M., & Frazzitta, G. (2018). Basal ganglia and beyond : The interplay between motor and cognitive aspects in Parkinson's disease rehabilitation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *90*, 294-308. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.007>
- Fling, B. W., Cohen, R. G., Mancini, M., Carpenter, S. D., Fair, D. A., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2014). Functional Reorganization of the Locomotor Network in Parkinson Patients with Freezing of Gait. *PLoS ONE*, *9*(6), e100291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100291>
- Fling, B. W., Cohen, R. G., Mancini, M., Nutt, J. G., Fair, D. A., & Horak, F. B. (2013). Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain*, *136*(8), 2405-2418. <https://doi.org/10.1093/brain/awt172>
- Flynn, A., Allen, N. E., Dennis, S., Canning, C. G., & Preston, E. (2019). Home-based prescribed exercise improves balance-related activities in people with Parkinson's disease and has benefits similar to centre-based exercise : A systematic review. *Journal of Physiotherapy*, *65*(4), 189-199. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.08.003>
- Follett, K. A., Weaver, F. M., Stern, M., Hur, K., Harris, C. L., Luo, P., Marks, W. J., Rothlind, J., Sagher, O., Moy, C., Pahwa, R., Burchiel, K., Hogarth, P., Lai, E. C., Duda, J. E., Holloway, K., Samii, A., Horn, S., Bronstein, J. M., ... Reda, D. J. (2010). Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain

- Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 362(22), 2077-2091.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
- Fonoff, E. T., De Lima-Pardini, A. C., Coelho, D. B., Monaco, B. A., Machado, B., Pinto De Souza, C., Dos Santos Ghilardi, M. G., & Hamani, C. (2019). Spinal Cord Stimulation for Freezing of Gait : From Bench to Bedside. *Frontiers in Neurology*, 10, 905.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00905>
- Forsberg, H. (1985). Ontogeny of human locomotor control I. Infant stepping, supported locomotion and transition to independent locomotion. *Experimental Brain Research*, 57(3).
<https://doi.org/10.1007/BF00237835>
- Francois, C. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain*, 127(9), 2055-2070. <https://doi.org/10.1093/brain/awh239>
- Francois, C., Grabli, D., McCairn, K., Jan, C., Karachi, C., Hirsch, E.-C., Feger, J., & Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain*, 127(9), 2055-2070. <https://doi.org/10.1093/brain/awh239>
- Fuentes, R., Petersson, P., & Nicoletis, M. A. L. (2010). Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation : Mechanistic approach. *European Journal of Neuroscience*, 32(7), 1100-1108. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07417.x>
- Furusawa, Y., Matsui, A., Kobayashi-Noami, K., Kojima, Y., Tsubouchi, A., Todoroki, D., Abe, K., Ishihara, T., Nishikawa, N., Sakamoto, T., & Takahashi, Y. (2020). Burst spinal cord stimulation for pain and motor function in Parkinson's disease : A case series. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 3, 100043. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2020.100043>
- Galea, J. M., Vazquez, A., Pasricha, N., Orban De Xivry, J.-J., & Celnik, P. (2011). Dissociating the Roles of the Cerebellum and Motor Cortex during Adaptive Learning : The Motor Cortex Retains What the Cerebellum Learns. *Cerebral Cortex*, 21(8), 1761-1770.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq246>
- Gallou-Guyot, M., Nuic, D., Mandigout, S., Compagnat, M., Welter, M. L., Daviet, J. C., & Perrochon, A. (2022). Effectiveness of home-based rehabilitation using active video games on quality of life, cognitive and motor functions in people with Parkinson's disease : A systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 44(26), 8222-8233.
<https://doi.org/10.1080/09638288.2021.2022780>
- Galna, B., Lord, S., Burn, D. J., & Rochester, L. (2015). Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease : Impact of medication and phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 359-367. <https://doi.org/10.1002/mds.26110>
- Gandolfi, M., Geroin, C., Dimitrova, E., Boldrini, P., Waldner, A., Bonadiman, S., Picelli, A., Regazzo, S., Stirbu, E., Primon, D., Bosello, C., Gravina, A. R., Peron, L., Trevisan, M., Garcia, A. C., Menel, A., Bloccari, L., Valè, N., Saltuari, L., ... Smania, N. (2017). Virtual Reality Telerehabilitation for Postural Instability in Parkinson's Disease : A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *BioMed Research International*, 2017, 1-11.
<https://doi.org/10.1155/2017/7962826>

- Gantchev, G. N., & Dimitrova, D. M. (1996). Anticipatory postural adjustments associated with arm movements during balancing on unstable support surface. *International Journal of Psychophysiology*, 22(1-2), 117-122. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(96\)00016-5](https://doi.org/10.1016/0167-8760(96)00016-5)
- Gao, C., Liu, J., Tan, Y., & Chen, S. (2020). Freezing of gait in Parkinson's disease : Pathophysiology, risk factors and treatments. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00191-5>
- Gao, Q., Leung, A., Yang, Y., Wei, Q., Guan, M., Jia, C., & He, C. (2014). Effects of Tai Chi on balance and fall prevention in Parkinson's disease : A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 28(8), 748-753. <https://doi.org/10.1177/0269215514521044>
- Gao, Y., Nie, K., Huang, B., Mei, M., Guo, M., Xie, S., Huang, Z., Wang, L., Zhao, J., Zhang, Y., & Wang, L. (2017). Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neuroscience Letters*, 658, 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.028>
- Gatev, P., Darbin, O., & Wichmann, T. (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement Disorders*, 21(10), 1566-1577. <https://doi.org/10.1002/mds.21033>
- Gay, M., Belaid, H., Rogers, A., Pérez-García, F., Roustan, M., Bardinet, E., François, C., & Karachi, C. (2020). Anatomic-Functional Mapping of the Primate Mesencephalic Locomotor Region Using Stereotactic Lesions. *Movement Disorders*, 35(5), 789-799. <https://doi.org/10.1002/mds.27983>
- Georgiev, D., Lange, F., Seer, C., Kopp, B., & Jahanshahi, M. (2016). Movement-related potentials in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 127(6), 2509-2519. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.004>
- Giladi, N., Horak, F. B., & Hausdorff, J. M. (2013). Classification of gait disturbances : Distinguishing between continuous and episodic changes. *Movement Disorders*, 28(11), 1469-1473. <https://doi.org/10.1002/mds.25672>
- Giladi, N., Kao, R., & Fahn, S. (1997). Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*, 12(3), 302-305. <https://doi.org/10.1002/mds.870120307>
- Gilat, M., Ginis, P., Zoetewei, D., De Vleeschhauwer, J., Hulzinga, F., D'Cruz, N., & Nieuwboer, A. (2021). A systematic review on exercise and training-based interventions for freezing of gait in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 7(1), 81. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00224-4>
- Gilat, M., Lígia Silva De Lima, A., Bloem, B. R., Shine, J. M., Nonnekes, J., & Lewis, S. J. G. (2018). Freezing of gait : Promising avenues for future treatment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 52, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.009>
- Ginis, P., Nieuwboer, A., Dorfman, M., Ferrari, A., Gazit, E., Canning, C. G., Rocchi, L., Chiari, L., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2016). Feasibility and effects of home-based smartphone-delivered automated feedback training for gait in people with Parkinson's disease : A pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.004>

- Glickstein, M., & Stein, J. (1991). Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 14(11), 480-482. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(91\)90055-Y](https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90055-Y)
- Goetz, L., Bhattacharjee, M., Ferraye, M. U., Fraix, V., Maineri, C., Nosko, D., Fenoy, A. J., Piallat, B., Torres, N., Krainik, A., Seigneuret, E., David, O., Parent, M., Parent, A., Pollak, P., Benabid, A.-L., Debu, B., & Chabardès, S. (2019). Deep Brain Stimulation of the Pedunculopontine Nucleus Area in Parkinson Disease : MRI-Based Anatomoclinical Correlations and Optimal Target. *Neurosurgery*, 84(2), 506-518. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy151>
- Goetz, L., Piallat, B., Bhattacharjee, M., Mathieu, H., David, O., & Chabardès, S. (2019). Spike discharge characteristic of the caudal mesencephalic reticular formation and pedunculopontine nucleus in MPTP-induced primate model of Parkinson disease. *Neurobiology of Disease*, 128, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.002>
- Goldberg, G. (1985). Supplementary motor area structure and function : Review and hypotheses. *Behavioral and Brain Sciences*, 8(4), 567-588. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00045167>
- Gonçalves, G. B., Leite, M. A. A., Orsini, M., & Pereira, J. S. (2014). Effects of using the Nintendo Wii Fit Plus Platform in the sensorimotor training of gait disorders in Parkinson's disease. *Neurology International*, 6(1). <https://doi.org/10.4081/ni.2014.5048>
- Goodarzi, Z., Mrklas, K. J., Roberts, D. J., Jette, N., Pringsheim, T., & Holroyd-Leduc, J. (2016). Detecting depression in Parkinson disease : A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 87(4), 426-437. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002898>
- Grabli, D. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates : I. Behavioural study. *Brain*, 127(9), 2039-2054. <https://doi.org/10.1093/brain/awh220>
- Gray, P., & Hildebrand, K. (2000). Fall Risk Factors in Parkinson's Disease: *Journal of Neuroscience Nursing*, 32(4), 222-228. <https://doi.org/10.1097/01376517-200008000-00006>
- Grillner, S. (1985). *Neurobiological Bases of Rhythmic Motor Acts in Vertebrates*.
- Grillner, S., & Zangger, P. (1975). How detailed is the central pattern generation for locomotion? *Brain Research*, 88(2), 367-371. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90401-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90401-1)
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia : Parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317-330. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.003>
- Hackney, M. E., & Earhart, G. M. (2008). Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait & Posture*, 28(3), 456-460. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2008.02.005>
- Hall, J. M., Shine, J. M., Ehgoetz Martens, K. A., Gilat, M., Broadhouse, K. M., Szeto, J. Y. Y., Walton, C. C., Moustafa, A. A., & Lewis, S. J. G. (2018). Alterations in white matter network topology contribute to freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 265(6), 1353-1364. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8846-3>
- Halliday, S. E., Winter, D. A., Frank, J. S., Patla, A. E., & Prince, F. (1998). The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. *Gait & Posture*, 8(1), 8-14. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(98\)00020-4](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(98)00020-4)
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease : Networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>

- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1999). Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. *Brain*, *122*(7), 1271-1282. <https://doi.org/10.1093/brain/122.7.1271>
- Hariz, M. I. (2002). Complications of deep brain stimulation surgery. *Movement Disorders*, *17*(S3), S162-S166. <https://doi.org/10.1002/mds.10159>
- Harris, G. F., & Wertsch, J. J. (1994). Procedures for gait analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *75*(2), 216-225. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90399-9](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90399-9)
- Hartmann, C. J., Fliegen, S., Groiss, S. J., Wojtecki, L., & Schnitzler, A. (2019). An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *12*, 175628641983809. <https://doi.org/10.1177/1756286419838096>
- HAS, H. A. de S. (2016). *Guide du parcours de soins parkinson*. www.has-sante.fr
- Hassan, S., Amer, S., Alwaki, A., & Elborno, A. (2013). A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation. *Journal of Clinical Neuroscience*, *20*(8), 1155-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.08.018>
- Hausdorff, J. M., Gruendlinger, L., Scollins, L., O'Herron, S., & Tarsy, D. (2009). Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease: Gait Variability in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *24*(11), 1688-1692. <https://doi.org/10.1002/mds.22554>
- Hausdorff, J. M., Schaafsma, J. D., Balash, Y., Bartels, A. L., Gurevich, T., & Giladi, N. (2003). Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Experimental Brain Research*, *149*(2), 187-194. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1354-8>
- Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (2013). 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. *The Journal of Neuroscience*, *33*(11), 4804-4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
- Helmich, R. C., & Bloem, B. R. (2020). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *Journal of Parkinson's Disease*, *10*(2), 351-354. <https://doi.org/10.3233/JPD-202038>
- Helmich, R. C., Janssen, M. J. R., Oyen, W. J. G., Bloem, B. R., & Toni, I. (2011). Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Annals of Neurology*, *69*(2), 269-281. <https://doi.org/10.1002/ana.22361>
- Herman, T., Giladi, N., Gruendlinger, L., & Hausdorff, J. M. (2007). Six Weeks of Intensive Treadmill Training Improves Gait and Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *88*(9), 1154-1158. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.05.015>
- Herman, T., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Properties of the 'Timed Up and Go' Test: More than Meets the Eye. *Gerontology*, *57*(3), 203-210. <https://doi.org/10.1159/000314963>
- Herman, T., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2014). Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? *Movement Disorders*, *29*(1), 134-139. <https://doi.org/10.1002/mds.25697>

- Herz, D. M., Eickhoff, S. B., Løkkegaard, A., & Siebner, H. R. (2014). Functional neuroimaging of motor control in parkinson's disease : A meta-analysis: Meta-analysis of Functional Neuroimaging in PD. *Human Brain Mapping, 35*(7), 3227-3237. <https://doi.org/10.1002/hbm.22397>
- Hirsch, M. A., & Farley, B. G. (2009). *Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease.*
- Hitti, F. L., Ramayya, A. G., McShane, B. J., Yang, A. I., Vaughan, K. A., & Baltuch, G. H. (2020). Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery, 132*(1), 205-210. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS182081>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). *Parkinsonism : Onset, progression, and mortality.*
- Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S. K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielsen, E. H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O. L., Hansen, S. D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D. J., ... Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease : A multimodal imaging case-control study. *Brain, 143*(10), 3077-3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>
- Hoshi, E., Tremblay, L., Féger, J., Carras, P. L., & Strick, P. L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience, 8*(11), 1491-1493. <https://doi.org/10.1038/nn1544>
- Hughes, A., Daniel, S. E., Lees, A. J., & Ben-Shlomo, Y. (1992). *What features imvove the accuracy of clinical aiagnosis in Parkinson's disease:* <https://doi.org/10.1212/wnl.42.6.1142>
- Hunter, H., Lovegrove, C., Haas, B., Freeman, J., & Gunn, H. (2019). Experiences of people with Parkinson's disease and their views on physical activity interventions : A qualitative systematic review. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, 17*(4), 548-613. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2017-003901>
- Hurt, C. P., Kuhman, D. J., Guthrie, B. L., Lima, C. R., Wade, M., & Walker, H. C. (2021). Walking Speed Reliably Measures Clinically Significant Changes in Gait by Directional Deep Brain Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience, 14*, 618366. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.618366>
- Hussein, A., Guevara, C. A., Del Valle, P., Gupta, S., Benson, D. L., & Huntley, G. W. (2021). Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease : The Neurobiology of Early Psychiatric and Cognitive Dysfunction. *The Neuroscientist, 29*(1), 97-116. <https://doi.org/10.1177/10738584211011979>
- Ichinohe, N., Mori, F., & Shoumura, K. (2000). A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Research, 880*(1-2), 191-197. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02744-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02744-X)
- Jacobs, J. V., & Horak, F. B. (2007). External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Experimental Brain Research, 179*(1), 29-42. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0763-5>
- Jacobs, J. V., Lou, J. S., Kraakevik, J. A., & Horak, F. B. (2009). The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience, 164*(2), 877-885. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.002>

- Jacobs, J. V., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Stephens, M., & Horak, F. B. (2009). Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Experimental Neurology*, 215(2), 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.10.019>
- Jankovic, J. (2007). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C., Shoulson, I., Stern, M., Tanner, C., Weiner, W., & Parkinson Study Group. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. *Neurology*, 40(10), 1529-1529. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>
- Janssen, S., Bolte, B., Nonnekes, J., Bittner, M., Bloem, B. R., Heida, T., Zhao, Y., & Van Wezel, R. J. A. (2017). Usability of Three-dimensional Augmented Visual Cues Delivered by Smart Glasses on (Freezing of) Gait in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 8, 279. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00279>
- Jha, M., Jhunjhunwala, K., Sankara, B. B., Saini, J., Kumar, J. K., Yadav, R., & Pal, P. K. (2015). Neuropsychological and imaging profile of patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(10), 1184-1190. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.009>
- Jia, Q., Gao, L., Zhang, J., Wu, T., & Chan, P. (2018). Altered functional connectivity of the subthalamic nucleus during self-initiated movement in Parkinson's disease. *Journal of Neuroradiology*, 45(4), 249-255. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2017.11.008>
- Johansson, M. E., Cameron, I. G. M., Van Der Kolk, N. M., De Vries, N. M., Klimars, E., Toni, I., Bloem, B. R., & Helmich, R. C. (2022). Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Neurology*, 91(2), 203-216. <https://doi.org/10.1002/ana.26291>
- Jwair, S., Coulon, P., & Ruigrok, T. J. H. (2017). Disynaptic Subthalamic Input to the Posterior Cerebellum in Rat. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00013>
- Kähkölä, J., Katisko, J., & Lahtinen, M. (2023). Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus Improves Quality of Life in General and Mental Health Domains in Parkinson's Disease to the Level of the General Population. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, S1094715923001381. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.03.007>
- Kalbe, E., Aarsland, D., & Folkerts, A.-K. (2018). Cognitive Interventions in Parkinson's Disease: Where We Want to Go within 20 Years. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S107-S113. <https://doi.org/10.3233/JPD-181473>
- Karachi, C., Cormier-Dequaire, F., Grabli, D., Lau, B., Belaid, H., Navarro, S., Vidailhet, M., Bardinet, E., Fernandez-Vidal, S., & Welter, M. L. (2019a). Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 62, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.021>
- Karachi, C., Cormier-Dequaire, F., Grabli, D., Lau, B., Belaid, H., Navarro, S., Vidailhet, M., Bardinet, E., Fernandez-Vidal, S., & Welter, M.-L. (2019b). Clinical and anatomical predictors for freezing

- of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 62, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.021>
- Karachi, C., Grabli, D., Bernard, F. A., Tandé, D., Wattiez, N., Belaid, H., Bardinet, E., Prigent, A., Nothacker, H.-P., Hunot, S., Hartmann, A., Lehericy, S., Hirsch, E. C., & François, C. (2010). Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*, 120(8), 2745-2754. <https://doi.org/10.1172/JCI42642>
- Karachi, C., Yelnik, J., Tandé, D., Tremblay, L., Hirsch, E. C., & François, C. (2005). The pallidsubthalamic projection: An anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Movement Disorders*, 20(2), 172-180. <https://doi.org/10.1002/mds.20302>
- Kashif, M., Ahmad, A., Bandpei, M. A. M., Farooq, M., Iram, H., & E Fatima, R. (2022). Systematic review of the application of virtual reality to improve balance, gait and motor function in patients with Parkinson's disease. *Medicine*, 101(31), e29212. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029212>
- Kashihara, K., Imamura, T., & Shinya, T. (2010). Cardiac 123I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(4), 252-255. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.12.010>
- Keus, S., Munneke, M., Graziano, M., Paltamaa, J., Pelosin, E., Domingos, J., Brühlmann, S., Ramaswamy, B., Prins, J., Struiksma, C., Rochester, L., Nieuwboer, A., & Bloem, B. (2014). *European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease. KNGF/ParkinsonNet, the Netherlands*. www.parkinsonnet.info/euguideline
- Khan, S., Mooney, L., Plaha, P., Javed, S., White, P., Whone, A. L., & Gill, S. S. (2011). Outcomes from stimulation of the caudal zona incerta and pedunculopontine nucleus in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Neurosurgery*, 25(2), 273-280. <https://doi.org/10.3109/02688697.2010.544790>
- Kharb, A., Saini, V., Jain, Y. K., & Dhiman, S. (2011). *A REVIEW OF GAIT CYCLE AND ITS PARAMETERS*. 13.
- Khedr, E. M., Farweez, H. M., & Islam, H. (2003). Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients : Repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 10(5), 567-572. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00649.x>
- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., Shawky, O. A., Ahmed, M. A., & Hamdy, A. (2006). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(12), 2201-2205. <https://doi.org/10.1002/mds.21089>
- Kim, A., Kim, Y. E., Kim, H.-J., Yun, J. Y., Yang, H.-J., Lee, W.-W., Shin, C. W., Park, H., Jung, Y. J., Kim, A., Ehm, G., Kim, Y., Jang, M., & Jeon, B. (2018). A 7-year observation of the effect of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorder in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 56, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.07.010>

- Kim, J. -S., Park, H. -E., Park, I. -S., Oh, Y. -S., Ryu, D. -W., Song, I. -U., Jung, Y. -A., Yoo, I. R., Choi, H. -S., Lee, P. H., & Lee, K. -S. (2017). Normal 'heart' in Parkinson's disease : Is this a distinct clinical phenotype? *European Journal of Neurology*, 24(2), 349-356. <https://doi.org/10.1111/ene.13206>
- Klamroth, S., Steib, S., Gaßner, H., Goßler, J., Winkler, J., Eskofier, B., Klucken, J., & Pfeifer, K. (2016). Immediate effects of perturbation treadmill training on gait and postural control in patients with Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 50, 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.08.020>
- Koepp, M. J., Gunn, R. N., Lawrence, A. D., Cunningham, V. J., Dagher, A., Jones, T., Brooks, D. J., Bench, C. J., & Grasby, P. M. (1998). Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*, 393(6682), 266-268. <https://doi.org/10.1038/30498>
- Kostic, V. S., Agosta, F., Pievani, M., Stefanova, E., Jecmenica-Lukic, M., Scarale, A., Spica, V., & Filippi, M. (2012). Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 78(6), 409-416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318245d23c>
- Koziol, L. F., & Budding, D. E. (2009). *Subcortical Structures and Cognition*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84868-6>
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2003). Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 349(20), 1925-1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035275>
- Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2002). Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(S3), S188-S197. <https://doi.org/10.1002/mds.10163>
- Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G.-H., & Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease : STN activity and motor improvement. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1956-1960. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x>
- Kumar, S., Yadav, N., Pandey, S., Muthane, U. B., Govindappa, S. T., Abbas, M. M., Behari, M., & Thelma, B. K. (2020). Novel and reported variants in Parkinson's disease genes confer high disease burden among Indians. *Parkinsonism & Related Disorders*, 78, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.07.014>
- Kurtis, M. M., Rajah, T., Delgado, L. F., & Dafsari, H. S. (2017). The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease : A critical review of the current evidence. *Npj Parkinson's Disease*, 3(1), 16024. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2016.24>
- Kwon, S.-H., Park, J. K., & Koh, Y. H. (2023a). A systematic review and meta-analysis on the effect of virtual reality-based rehabilitation for people with Parkinson's disease. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 20(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12984-023-01219-3>
- Kwon, S.-H., Park, J. K., & Koh, Y. H. (2023b). A systematic review and meta-analysis on the effect of virtual reality-based rehabilitation for people with Parkinson's disease. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 20(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12984-023-01219-3>

- Laar, A., Silva De Lima, A. L., Maas, B. R., Bloem, B. R., & De Vries, N. M. (2023). Successful implementation of technology in the management of Parkinson's disease: Barriers and facilitators. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 8, 100188. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100188>
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., & Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*, 60(1), 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.082>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a009621-a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lau, B., Meier, N., Serra, G., Czernecki, V., Schuepbach, M., Navarro, S., Cornu, P., Grabli, D., Agid, Y., Vidailhet, M., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2019). Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. *Neurology*, 92(22), e2559-e2570. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007562>
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., & Passingham, R. E. (2004). Attention to Intention. *Science*, 303(5661), 1208-1210. <https://doi.org/10.1126/science.1090973>
- Lawton, M., Ben-Shlomo, Y., May, M. T., Baig, F., Barber, T. R., Klein, J. C., Swallow, D. M. A., Malek, N., Grosset, K. A., Bajaj, N., Barker, R. A., Williams, N., Burn, D. J., Foltynie, T., Morris, H. R., Wood, N. W., Grosset, D. G., & Hu, M. T. M. (2018). Developing and validating Parkinson's disease subtypes and their motor and cognitive progression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(12), 1279-1287. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318337>
- Lefaucheur, J.-P. (2005). Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: Influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 116(2), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.017>
- Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, 419(2), 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.049>
- Leiras, R., Cregg, J. M., & Kiehn, O. (2022). Brainstem Circuits for Locomotion. *Annual Review of Neuroscience*, 45(1), 63-85. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-082321-025137>
- Lepers, R., & Brenière, Y. (1995). The role of anticipatory postural adjustments and gravity in gait initiation. *Experimental Brain Research*, 107(1). <https://doi.org/10.1007/BF00228023>
- Levac, D. E., Huber, M. E., & Sternad, D. (2019). Learning and transfer of complex motor skills in virtual reality: A perspective review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 16(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0587-8>
- Lewis, G. N., & Rosie, J. A. (2012). Virtual reality games for movement rehabilitation in neurological conditions: How do we meet the needs and expectations of the users? *Disability and Rehabilitation*, 34(22), 1880-1886. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.670036>

- Lewis, S. J. G., & Barker, R. A. (2009). A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(5), 333-338. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.08.006>
- Lewis, S. J. G., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(3), 343-348. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.033530>
- Li, F., Harmer, P., Fitzgerald, K., Eckstrom, E., Stock, R., Galver, J., Maddalozzo, G., & Batya, S. S. (2012). Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *366*(6), 511-519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107911>
- Li, J., Guo, J., Sun, W., Mei, J., Wang, Y., Zhang, L., Zhang, J., Gao, J., Su, K., Lv, Z., Feng, X., & Li, R. (2022). Effects of Exercise on Parkinson's Disease : A Meta-Analysis of Brain Imaging Studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*, 796712. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.796712>
- Limousin, P., & Foltynie, T. (2019). Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(4), 234-242. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0145-9>
- Lohnes, C. A., & Earhart, G. M. (2012). Effect of subthalamic deep brain stimulation on turning kinematics and related saccadic eye movements in Parkinson disease. *Experimental Neurology*, *236*(2), 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.05.001>
- Lord, S., Galna, B., Verghese, J., Coleman, S., Burn, D., & Rochester, L. (2013). Independent Domains of Gait in Older Adults and Associated Motor and Nonmotor Attributes : Validation of a Factor Analysis Approach. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *68*(7), 820-827. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls255>
- Lord, S. R., Bindels, H., Ketheeswaran, M., Brodie, M. A., Lawrence, A. D., Close, J. C. T., Whone, A. L., Ben-Shlomo, Y., & Henderson, E. J. (2020). Freezing of Gait in People with Parkinson's Disease : Nature, Occurrence, and Risk Factors. *Journal of Parkinson's Disease*, *10*(2), 631-640. <https://doi.org/10.3233/JPD-191813>
- Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., Matthews, K., McIntyre, C. C., Schlaepfer, T. E., Schulder, M., Temel, Y., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2019a). Deep brain stimulation : Current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, *15*(3), 148-160. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., Matthews, K., McIntyre, C. C., Schlaepfer, T. E., Schulder, M., Temel, Y., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2019b). Deep brain stimulation : Current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, *15*(3), 148-160. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- Lu, C., Amundsen Huffmaster, S. L., Harvey, J. C., & MacKinnon, C. D. (2017). Anticipatory postural adjustment patterns during gait initiation across the adult lifespan. *Gait & Posture*, *57*, 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.06.010>
- Luck, S. J., & Kappenman, E. S. (Éds.). (2012). *Oxford handbook of event-related potential components*. Oxford University Press.

- Magdi, A., Sayed Ahmed, A. M., Elsayed, E., Ahmad, R., Ramakrishnan, S., & Gabor, M. G. (2021). Effects of cueing techniques on gait, gait-related mobility, and functional activities in patients with Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy Reviews*, 26(3), 188-201. <https://doi.org/10.1080/10833196.2021.1908728>
- Maggio, M. G., De Cola, M. C., Latella, D., Maresca, G., Finocchiaro, C., La Rosa, G., Cimino, V., Sorbera, C., Bramanti, P., De Luca, R., & Calabrò, R. S. (2018). What About the Role of Virtual Reality in Parkinson Disease's Cognitive Rehabilitation? Preliminary Findings From a Randomized Clinical Trial. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 31(6), 312-318. <https://doi.org/10.1177/0891988718807973>
- Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., Reelick, M. F., Bloem, B. R., Giladi, N., Deutsch, J. E., Hausdorff, J. M., Claassen, J. A. H., & Mirelman, A. (2016). The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among Patients With Parkinson's Disease and Healthy Older Adults : An fNIRS Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(10), 963-971. <https://doi.org/10.1177/1545968316650426>
- Maidan, I., Rosenberg-Katz, K., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, J. M., & Mirelman, A. (2017). Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease. *Neurology*, 89(17), 1804-1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004576>
- Mak, M. K., Wong-Yu, Irene. S., Shen, X., & Chung, C. L. (2017). Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 13(11), 689-703. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.128>
- Mak, M. K. Y., & Wong-Yu, I. S. K. (2019). Exercise for Parkinson's disease. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 147, p. 1-44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.06.001>
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., Montcel, S. T. D., Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., ... Pelissolo, A. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, 359(20), 2121-2134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.-L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., & Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(25), 10661-10666. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610849104>
- Mancini, M., Carlson-Kuhta, P., Zampieri, C., Nutt, J. G., Chiari, L., & Horak, F. B. (2012). Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease : A pilot longitudinal study. *Gait & Posture*, 36(3), 471-476. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.04.010>
- Mazuquin, B. F., Batista, J. P., Pereira, L. M., Dias, J. M., Silva, M. F., Carregaro, R. L., Lucareli, P. R. G., Moura, F. A., & Cardoso, J. R. (2014). Kinematic Gait Analysis Using Inertial Sensors with Subjects after Stroke in Two Different Arteries. *Journal of Physical Therapy Science*, 26(8), 1307-1311. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.1307>

- McKenna, D., & Peever, J. (2017). Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 32(5), 636-644. <https://doi.org/10.1002/mds.27003>
- Mehrholz, J., Kugler, J., Storch, A., Pohl, M., Hirsch, K., & Elsner, B. (2015). Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007830.pub4>
- Meissner, W. G. (2012). When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs. *Revue Neurologique*, 168(11), 809-814. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.004>
- Mestre, T. A., Sidiropoulos, C., Hamani, C., Poon, Y., Lozano, A. M., Lang, A. E., & Moro, E. (2016). Long-term double-blinded unilateral pedunculopontine area stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(10), 1570-1574. <https://doi.org/10.1002/mds.26710>
- Mhatre, P. V., Vilares, I., Stibb, S. M., Albert, M. V., Pickering, L., Marciniak, C. M., Kording, K., & Toledo, S. (2013). Wii Fit Balance Board Playing Improves Balance and Gait in Parkinson Disease. *PM&R*, 5(9), 769-777. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.05.019>
- Middleton, F. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops : Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 236-250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1998). Cerebellar output : Motor and cognitive channels. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(9), 348-354. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01220-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01220-0)
- Milardi, D., Quartarone, A., Bramanti, A., Anastasi, G., Bertino, S., Basile, G. A., Buonasera, P., Pilone, G., Celeste, G., Rizzo, G., Bruschetta, D., & Cacciola, A. (2019). The Cortico-Basal Ganglia-Cerebellar Network : Past, Present and Future Perspectives. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13, 61. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00061>
- Milekovic, T., Moraud, E. M., Macellari, N., Moerman, C., Raschellà, F., Sun, S., Perich, M. G., Varescon, C., Demesmaeker, R., Bruel, A., Bole-Feysot, L. N., Schiavone, G., Pirondini, E., YunLong, C., Hao, L., Galvez, A., Hernandez-Charpak, S. D., Dumont, G., Ravier, J., ... Courtine, G. (2023). A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease. *Nature Medicine*, 29(11), 2854-2865. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02584-1>
- Mille, M.-L., Creath, R. A., Prettyman, M. G., Johnson Hilliard, M., Martinez, K. M., MacKinnon, C. D., & Rogers, M. W. (2012). Posture and Locomotion Coupling : A Target for Rehabilitation Interventions in Persons with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2012, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/754186>
- Minassian, K., Hofstoetter, U. S., Dzeladini, F., Guertin, P. A., & Ijspeert, A. (2017). The Human Central Pattern Generator for Locomotion : Does It Exist and Contribute to Walking? *The Neuroscientist*, 23(6), 649-663. <https://doi.org/10.1177/1073858417699790>
- Mirelman, A., Ben Or Frank, M., Melamed, M., Granovsky, L., Nieuwboer, A., Rochester, L., Del Din, S., Avanzino, L., Pelosin, E., Bloem, B. R., Della Croce, U., Cereatti, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Almeida, Q. J., Inbal, M., ... Hausdorff, J. M. (2021). Detecting Sensitive Mobility Features for Parkinson's Disease Stages Via Machine Learning. *Movement Disorders*, 36(9), 2144-2155. <https://doi.org/10.1002/mds.28631>

- Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *18*(7), 697-708. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)
- Mirelman, A., Maidan, I., Herman, T., Deutsch, J. E., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Virtual Reality for Gait Training : Can It Induce Motor Learning to Enhance Complex Walking and Reduce Fall Risk in Patients With Parkinson's Disease? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *66A*(2), 234-240. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq201>
- Mirelman, A., Rochester, L., Maidan, I., Del Din, S., Alcock, L., Nieuwhof, F., Rikkert, M. O., Bloem, B. R., Pelosin, E., Avanzino, L., Abbruzzese, G., Dockx, K., Bekkers, E., Giladi, N., Nieuwboer, A., & Hausdorff, J. M. (2016). Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME) : A randomised controlled trial. *The Lancet*, *388*(10050), 1170-1182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31325-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31325-3)
- Mirelman, A., Rochester, L., Reelick, M., Nieuwhof, F., Pelosin, E., Abbruzzese, G., Dockx, K., Nieuwboer, A., & Hausdorff, J. M. (2013). V-TIME : A treadmill training program augmented by virtual reality to decrease fall risk in older adults: study design of a randomized controlled trial. *BMC Neurology*, *13*(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-15>
- Monteiro, E. P., Franzoni, L. T., Cubillos, D. M., De Oliveira Fagundes, A., Carvalho, A. R., Oliveira, H. B., Pantoja, P. D., Schuch, F. B., Rieder, C. R., Martinez, F. G., & Peyré-Tartaruga, L. A. (2017). Effects of Nordic walking training on functional parameters in Parkinson's disease : A randomized controlled clinical trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *27*(3), 351-358. <https://doi.org/10.1111/sms.12652>
- Moreau, C., Cantiniaux, S., Delval, A., Defebvre, L., & Azulay, J.-P. (2010). Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson problématique clinique et physiopathologique. *Revue de neurologie*, 158-167. <https://doi.org/doi:10.1016/j.neurol.2009.05.010>
- Moreau, C., Delval, A., Defebvre, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Petyt, G., Vuillaume, I., Corvol, J.-C., Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Guehl, D., Eusebio, A., Fraix, V., Saulnier, P.-J., Lagna-Boukbiza, O., Durif, F., Faighel, M., Giordana, C., Drapier, S., ... Devos, D. (2012). Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation : A multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, *11*(7), 589-596. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70106-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70106-0)
- Mori, F., Okada, K., Nomura, T., & Kobayashi, Y. (2016). The Pedunclopontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00109>
- Moro, E., Hamani, C., Poon, Y.-Y., Al-Khairallah, T., Dostrovsky, J. O., Hutchison, W. D., & Lozano, A. M. (2010). Unilateral pedunclopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain*, *133*(1), 215-224. <https://doi.org/10.1093/brain/awp261>
- Moro, E., Lozano, A. M., Pollak, P., Agid, Y., Rehnrona, S., Volkmann, J., Kulisevsky, J., Obeso, J. A., Albanese, A., Hariz, M. I., Quinn, N. P., Speelman, J. D., Benabid, A. L., Fraix, V., Mendes, A., Welter, M.-L., Houeto, J.-L., Cornu, P., Dormont, D., ... Lang, A. E. (2010). Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease : Study on

- Subthalamic and Pallidal Stimulation. *Movement Disorders*, 25(5), 578-586.
<https://doi.org/10.1002/mds.22735>
- Morris, R., Hickey, A., Del Din, S., Godfrey, A., Lord, S., & Rochester, L. (2017). A model of free-living gait: A factor analysis in Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 52, 68-71.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.11.024>
- Morris, Thomas A Matyas, Robert Iansek, & Jeffrey Summers. (1996). *Temporal Stability of Gait in Parkinson's Disease*.
- Mosley, P. E., Paliwal, S., Robinson, K., Coyne, T., Silburn, P., Tittgemeyer, M., Stephan, K. E., Perry, A., & Breakspear, M. (2020). The structural connectivity of subthalamic deep brain stimulation correlates with impulsivity in Parkinson's disease. *Brain*, 143(7), 2235-2254.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa148>
- Mosley, P. E., Smith, D., Coyne, T., Silburn, P., Breakspear, M., & Perry, A. (2018). The site of stimulation moderates neuropsychiatric symptoms after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 18, 996-1006.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.009>
- Moynihan, R., Sanders, S., Michaleff, Z. A., Scott, A. M., Clark, J., To, E. J., Jones, M., Kitchener, E., Fox, M., Johansson, M., Lang, E., Duggan, A., Scott, I., & Albarqouni, L. (2021). Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services : A systematic review. *BMJ Open*, 11(3), e045343. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045343>
- Munhoz, R. P., Picillo, M., Fox, S. H., Bruno, V., Panisset, M., Honey, C. R., & Fasano, A. (2016). Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(4), 462-471. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.35>
- Myers, P. S., McNeely, M. E., Koller, J. M., Earhart, G. M., & Campbell, M. C. (2017). Cerebellar Volume and Executive Function in Parkinson Disease with and without Freezing of Gait. *Journal of Parkinson's Disease*, 7(1), 149-157. <https://doi.org/10.3233/JPD-161029>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856-869.
<https://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. In *Progress in Brain Research* (Vol. 143, p. 461-466). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43043-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43043-4)
- Nambu, A. (2005). A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 252(S4), iv1-iv4. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-4002-y>
- Nambu, A. (2011). Somatotopic Organization of the Primate Basal Ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00026>
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., & Tokuno, H. (1996). Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: Evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *The Journal of Neuroscience*, 16(8), 2671-2683. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-08-02671.1996>

- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., & Hasegawa, N. (2000). Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *Journal of Neurophysiology*, *84*(1), 289-300. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.289>
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research*.
- Nashner, L. M., & McCollum, G. (1985). The organization of human postural movements : A formal basis and experimental synthesis. *Behavioral and Brain Sciences*, *8*(1), 135-150. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00020008>
- Ni, X., Liu, S., Lu, F., Shi, X., & Guo, X. (2014). Efficacy and Safety of Tai Chi for Parkinson's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, *9*(6), e99377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099377>
- Nielsen, J. B. (2003). How we Walk : Central Control of Muscle Activity during Human Walking. *The Neuroscientist*, *9*(3), 195-204. <https://doi.org/10.1177/1073858403009003012>
- Nieuwboer, A. (2008). Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease : A rehabilitation perspective. *Movement Disorders*, *23*(S2), S475-S481. <https://doi.org/10.1002/mds.21978>
- Nieuwboer, A., Dom, R., De Weerd, W., Desloovere, K., Fieuws, S., & Broens-Kaucsik, E. (2001). Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *16*(6), 1066-1075. <https://doi.org/10.1002/mds.1206>
- Nieuwboer, A., & Giladi, N. (2013). Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease : Models of an episodic phenomenon: Freezing of Gait: Models of The Episodes. *Movement Disorders*, *28*(11), 1509-1519. <https://doi.org/10.1002/mds.25683>
- Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., Van Wegen, E., Willems, A. M., Chavret, F., Hetherington, V., Baker, K., & Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease : The RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(2), 134-140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.200X.097923>
- Nilsson, M. H., Rehncrona, S., & Jarnlo, G.-B. (2011). Fear of falling and falls in people with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation in the subthalamic nuclei : Fear of falling and falls-before vs after STN stimulation. *Acta Neurologica Scandinavica*, *123*(6), 424-429. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01418.x>
- Nimwegen, M., Speelman, A. D., Hofman-van Rossum, E. J. M., Overeem, S., Deeg, D. J. H., Borm, G. F., Horst, M. H. L., Bloem, B. R., & Munneke, M. (2011). Physical inactivity in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *258*(12), 2214-2221. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6097-7>
- Nishioka, K., & Nakajima, M. (2015). Beneficial Therapeutic Effects of Spinal Cord Stimulation in Advanced Cases of Parkinson's Disease With Intractable Chronic Pain : A Case Series. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *18*(8), 751-753. <https://doi.org/10.1111/ner.12315>
- Nonnekes, J., Ružicka, E., Nieuwboer, A., Hallett, M., Fasano, A., & Bloem, B. R. (2019). Compensation Strategies for Gait Impairments in Parkinson Disease : A Review. *JAMA Neurology*, *76*(6), 718. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0033>

- Nosko, D., Ferraye, M. U., Fraix, V., Goetz, L., Chabardès, S., Pollak, P., & Debû, B. (2015). Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(6), 674-679. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307511>
- Nuic, D., Vinti, M., Karachi, C., Foulon, P., Van Hamme, A., & Welter, M.-L. (2018). The feasibility and positive effects of a customised videogame rehabilitation programme for freezing of gait and falls in Parkinson's disease patients: A pilot study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 15(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0375-x>
- Nutt, J. G., Bloem, B. R., Giladi, N., Hallett, M., Horak, F. B., & Nieuwboer, A. (2011). Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *The Lancet Neurology*, 10(8), 734-744. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0)
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 23(S3), S548-S559. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23, S8-S19. [https://doi.org/10.1016/S1471-1931\(00\)00028-8](https://doi.org/10.1016/S1471-1931(00)00028-8)
- O'Doherty, J. P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H., & Dolan, R. J. (2003). Temporal Difference Models and Reward-Related Learning in the Human Brain. *Neuron*, 38(2), 329-337. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00169-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00169-7)
- Orendurff, M. S., Segal, A. D., Berge, J. S., Flick, K. C., Spanier, D., & Klute, G. K. (2006). The kinematics and kinetics of turning: Limb asymmetries associated with walking a circular path. *Gait & Posture*, 23(1), 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2004.12.008>
- Ortelli, P., Ferrazzoli, D., Bera, R., Caremani, L., Giladi, N., Maestri, R., & Frazzitta, G. (2018). Effectiveness of a Goal-Based Intensive Rehabilitation in Parkinsonian Patients in Advanced Stages of Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(1), 113-119. <https://doi.org/10.3233/JPD-171247>
- O'Shea, S., Morris, M. E., & Iansek, R. (2002). Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson Disease: Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks. *Physical Therapy*, 82(9), 888-897. <https://doi.org/10.1093/ptj/82.9.888>
- Ozgonenel, L., Cagirici, S., Cabalar, M., & Durmusoglu, G. (2016). Use of Game Console for Rehabilitation of Parkinson's Disease. *Balkan Medical Journal*, 33(4), 396-400. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16842>
- Palmisano, C., Beccaria, L., Haufe, S., Volkmann, J., Pezzoli, G., & Isaias, I. U. (2022). Gait Initiation Impairment in Patients with Parkinson's Disease and Freezing of Gait. *Bioengineering*, 9(11), 639. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9110639>
- Parent, A. (1990). *Extrinsic connections of the basal ganglia*.
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995). *Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry*.

- Parkinson, J. (2002). An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.
- Parkkinen, L., Pirttilä, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathologica*, *115*(4), 399-407. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0346-6>
- Parr-Brownlie, L. C., & Hyland, B. I. (2005). Bradykinesia Induced by Dopamine D2 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Motor Cortex Activity in the Rat. *Journal of Neuroscience*, *25*(24), 5700-5709. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0523-05.2005>
- Pasquini, J., Ceravolo, R., Qamhawi, Z., Lee, J.-Y., Deuschl, G., Brooks, D. J., Bonuccelli, U., & Pavese, N. (2018). Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: A clinical and neuroimaging study. *Brain*, *141*(3), 811-821. <https://doi.org/10.1093/brain/awx376>
- Patla, A. E., Prentice, S. D., Robinson, C., & Neufeld, J. (1991). *Visual Control of Locomotion: Strategies for Changing Direction and for Going Over Obstacles*.
- Paul, S. S., Sherrington, C., Canning, C. G., Fung, V. S. C., Close, J. C. T., & Lord, S. R. (2014). The Relative Contribution of Physical and Cognitive Fall Risk Factors in People With Parkinson's Disease: A Large Prospective Cohort Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *28*(3), 282-290. <https://doi.org/10.1177/1545968313508470>
- Pazzaglia, C., Imbimbo, I., Tranchita, E., Minganti, C., Ricciardi, D., Lo Monaco, R., Parisi, A., & Padua, L. (2020). Comparison of virtual reality rehabilitation and conventional rehabilitation in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Physiotherapy*, *106*, 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2019.12.007>
- Pearson. (2000). Motor systems. *Current Opinion in Neurobiology* *2000*, *10*:649-654.
- Pérennou, D. (2012). Physiologie et physiopathologie du contrôle postural. *La Lettre de médecine physique et de réadaptation*, *28*(3), 120-132. <https://doi.org/10.1007/s11659-012-0316-1>
- Perez-Lloret, S., Negre-Pages, L., Damier, P., Delval, A., Derkinderen, P., Destée, A., Meissner, W. G., Schelosky, L., Tison, F., & Rascol, O. (2014). Prevalence, Determinants, and Effect on Quality of Life of Freezing of Gait in Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, *71*(7), 884. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.753>
- Peterson, D. S., & Horak, F. B. (2016). Effects of freezing of gait on postural motor learning in people with Parkinson's disease. *Neuroscience*, *334*, 283-289. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.017>
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *12*(7), 716-726. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., Van Leeuwen, J., Vukovic, M., Akopian, G., Meshul, C. K., Holschneider, D. P., Nacca, A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2010). Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: The role of exercise in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *25*(S1). <https://doi.org/10.1002/mds.22782>
- Petzinger, G. M., Holschneider, D. P., Fisher, B. E., McEwen, S., Kintz, N., Halliday, M., Toy, W., Walsh, J. W., Beeler, J., & Jakowec, M. W. (2015). The Effects of Exercise on Dopamine

- Neurotransmission in Parkinson's Disease: Targeting Neuroplasticity to Modulate Basal Ganglia Circuitry. *Brain Plasticity*, 1(1), 29-39. <https://doi.org/10.3233/BPL-150021>
- Picard, N., & Strick, P. L. (s. d.). *Imaging the premotor areas*.
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor Areas of the Medial Wall: A Review of Their Location and Functional Activation. *Cerebral Cortex*, 6(3), 342-353. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.3.342>
- Pickering, R. M., Grimbergen, Y. A. M., Rigney, U., Ashburn, A., Mazibrada, G., Wood, B., Gray, P., Kerr, G., & Bloem, B. R. (2007). A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(13), 1892-1900. <https://doi.org/10.1002/mds.21598>
- Pintér, D., Járdaházi, E., Balás, I., Harmat, M., Makó, T., Juhász, A., Janszky, J., & Kovács, N. (2023). Antiparkinsonian Drug Reduction After Directional Versus Omnidirectional Bilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 26(2), 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.01.006>
- Pinto De Souza, C., Hamani, C., Oliveira Souza, C., Lopez Contreras, W. O., Dos Santos Ghilardi, M. G., Cury, R. G., Reis Barbosa, E., Jacobsen Teixeira, M., & Talamoni Fonoff, E. (2017). Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation: Spinal Cord Stimulation in PD. *Movement Disorders*, 32(2), 278-282. <https://doi.org/10.1002/mds.26850>
- Pistacchi, M., Gioulis, M., Sanson, F., De Giovannini, E., Filippi, G., Rossetto, F., & Zambito Marsala, S. (2017). Gait analysis and clinical correlations in early Parkinson's disease. *Functional Neurology*, 32(1), 28. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2017.32.1.028>
- Plotnik, M., Giladi, N., Balash, Y., Peretz, C., & Hausdorff, J. M. (2005). Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Annals of Neurology*, 57(5), 656-663. <https://doi.org/10.1002/ana.20452>
- Plotnik, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 27(8), 1999-2006. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06167.x>
- Plotnik, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2012). Is Freezing of Gait in Parkinson's Disease a Result of Multiple Gait Impairments? Implications for Treatment. *Parkinson's Disease*, 2012, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/459321>
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15(s1), 14-20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>
- Pompeu, J. E., Arduini, L. A., Botelho, A. R., Fonseca, M. B. F., Pompeu, S. M. A. A., Torriani-Pasin, C., & Deutsch, J. E. (2014). Feasibility, safety and outcomes of playing Kinect Adventures!™ for people with Parkinson's disease: A pilot study. *Physiotherapy*, 100(2), 162-168. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2013.10.003>
- Pompeu, J. E., Mendes, F. A. D. S., Silva, K. G. D., Lobo, A. M., Oliveira, T. D. P., Zomignani, A. P., & Piemonte, M. E. P. (2012). Effect of Nintendo Wii™-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: A randomised clinical trial. *Physiotherapy*, 98(3), 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2012.06.004>

- Pozzi, N. G., Canessa, A., Palmisano, C., Brumberg, J., Steigerwald, F., Reich, M. M., Minafra, B., Pacchetti, C., Pezzoli, G., Volkmann, J., & Isaias, I. U. (2019). Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain*, *142*(7), 2037-2050. <https://doi.org/10.1093/brain/awz141>
- Pozzi, N. G., Palmisano, C., Reich, M. M., Capetian, P., Pacchetti, C., Volkmann, J., & Isaias, I. U. (2022). Troubleshooting Gait Disturbances in Parkinson's Disease With Deep Brain Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*, 806513. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.806513>
- Praamstra, P., Stegeman, D. F., Horstink, M. W. I. M., Brunia, C. H. M., & Cools, A. R. (1995). Movement-related potentials preceding voluntary movement are modulated by the mode of movement selection. *Experimental Brain Research*, *103*(3). <https://doi.org/10.1007/BF00241502>
- Prasad, S., Aguirre-Padilla, D. H., Poon, Y., Kalsi-Ryan, S., Lozano, A. M., & Fasano, A. (2020). Spinal Cord Stimulation for Very Advanced Parkinson's Disease: A 1-YEAR Prospective Trial. *Movement Disorders*, *35*(6), 1082-1083. <https://doi.org/10.1002/mds.28065>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantla, A. S., Mooney, R. D., Platt, M. L., & White, E. W. (2018). *Neuroscience Sixth Edition*. Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press.
- Radder, D. L. M., Sturkenboom, I. H., Van Nimwegen, M., Keus, S. H., Bloem, B. R., & De Vries, N. M. (2017). Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, *127*(10), 930-943. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1275617>
- Ramanathan, P. V., Salas-Vega, S., & Shenai, M. B. (2022). Directional Deep Brain Stimulation—A Step in the Right Direction? A Systematic Review of the Clinical and Therapeutic Efficacy of Directional Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *World Neurosurgery*, *170*, 54-63.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.085>
- Rammo, R. A., Ozinga, S. J., White, A., Nagel, S. J., Machado, A. G., Pallavaram, S., Cheeran, B. J., & Walter, B. L. (2021). Directional Stimulation in Parkinson's Disease and Essential Tremor: The Cleveland Clinic Experience. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *25*(6), 829-835. <https://doi.org/10.1111/ner.13374>
- Ratti, P.-L., Faraci, F., Hackethal, S., Mascheroni, A., Ferlito, C., Caverzasio, S., Amato, N., Choe, E. K., Luo, Y., Nunes-Ferreira, P.-E., Galati, S., Puiatti, A., & Kaelin-Lang, A. (2019). A New Prospective, Home-Based Monitoring of Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(4), 803-809. <https://doi.org/10.3233/JPD-191662>
- Rawson, K. S., McNeely, M. E., Duncan, R. P., Pickett, K. A., Perlmutter, J. S., & Earhart, G. M. (2019). Exercise and Parkinson Disease: Comparing Tango, Treadmill, and Stretching. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, *43*(1), 26-32. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000245>
- Ray, N. J., Jenkinson, N., Wang, S., Holland, P., Brittain, J. S., Joint, C., Stein, J. F., & Aziz, T. (2008). Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, *213*(1), 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.05.008>

- Reich, M. M., Hsu, J., Ferguson, M., Schaper, F. L. W. V. J., Joutsa, J., Roothans, J., Nickl, R. C., Frankemolle-Gilbert, A., Alberts, J., Volkmann, J., & Fox, M. D. (2022). A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*, *145*(4), 1410-1421. <https://doi.org/10.1093/brain/awac012>
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrst, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease: The Prevalence of Depression in PD. *Movement Disorders*, *23*(2), 183-189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., Kaps, M., Oechsner, M., & Engelhardt, M. (2011). Effects of a Flexibility and Relaxation Programme, Walking, and Nordic Walking on Parkinson's Disease. *Journal of Aging Research*, *2011*, 1-18. <https://doi.org/10.4061/2011/232473>
- Ribas, C. G., Alves Da Silva, L., Corrêa, M. R., Teive, H. G., & Valderramas, S. (2017). Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders*, *38*, 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.006>
- Richard, A., Van Hamme, A., Drevelle, X., Golmard, J.-L., Meunier, S., & Welter, M.-L. (2017). Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience*, *358*, 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.047>
- Rico, A. J., Barroso-Chinea, P., Conte-Perales, L., Roda, E., Gómez-Bautista, V., Gendive, M., Obeso, J. A., & Lanciego, J. L. (2010). A direct projection from the subthalamic nucleus to the ventral thalamus in monkeys. *Neurobiology of Disease*, *39*(3), 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.05.004>
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2002). Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 149-154. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00308-2](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00308-2)
- Rocchi, L., Carlson-Kuhta, P., Chiari, L., Burchiel, K. J., Hogarth, P., & Horak, F. B. (2012). Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery*, *117*(6), 1141-1149. <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS112006>
- Rochester, L., Baker, K., Hetherington, V., Jones, D., Willems, A.-M., Kwakkel, G., Van Wegen, E., Lim, I., & Nieuwboer, A. (2010). Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Research*, *1319*, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.001>
- Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A.-M., Kwakkel, G., & Van Wegen, E. (2004). Attending to the task: Interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *85*(10), 1578-1585. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.01.025>

- Rodrigues De Paula, F., Teixeira-Salmela, L. F., Coelho De Morais Faria, C. D., Rocha De Brito, P., & Cardoso, F. (2006). Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(8), 1073-1077. <https://doi.org/10.1002/mds.20763>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease : Features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, *8*(12), 1128-1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)
- Roeder, L., Boonstra, T. W., Kerr, G. K., & Kerr, G. (2019). *Corticomuscular control of walking in older people and people with Parkinson's disease*. <https://doi.org/10.1101/628016>
- Rogers, M. W. (1996). Disorders of Posture, Balance, and Gait in Parkinson's Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*, *12*(4), 825-845. [https://doi.org/10.1016/S0749-0690\(18\)30203-9](https://doi.org/10.1016/S0749-0690(18)30203-9)
- Roper, J. A., Kang, N., Ben, J., Cauraugh, J. H., Okun, M. S., & Hass, C. J. (2016). Deep brain stimulation improves gait velocity in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, *263*(6), 1195-1203. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8129-9>
- Rose, T., Nam, C. S., & Chen, K. B. (2018). Immersion of virtual reality for rehabilitation—Review. *Applied Ergonomics*, *69*, 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2018.01.009>
- Rosenberg-Katz, K., Herman, T., Jacob, Y., Giladi, N., Hendler, T., & Hausdorff, J. M. (2013). Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*, *80*(16), 1476-1484. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cfaa4>
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Nelson, J., Markesbery, W., Davis, D., Hardman, J., Launer, L., Masaki, K., Tanner, C. M., & White, L. R. (2004). Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Annals of Neurology*, *56*(4), 532-539. <https://doi.org/10.1002/ana.20226>
- Rothwell, J., Obeso, J., Traub, M., & Marsden, C. (1983). The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *46*(1), 35-44. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.1.35>
- Rubino, A., Assogna, F., Piras, F., Di Battista, M. E., Imperiale, F., Chiapponi, C., Spalletta, G., & Meco, G. (2014). Does a volume reduction of the parietal lobe contribute to freezing of gait in Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(10), 1101-1103. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.002>
- Samotus, O., Parrent, A., & Jog, M. (2018). Spinal Cord Stimulation Therapy for Gait Dysfunction in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders*, *33*(5), 783-792. <https://doi.org/10.1002/mds.27299>
- Santin, M. D. N., Tempier, N., Belaid, H., Zenoni, M., Dumas, S., Wallén-Mackenzie, Å., Bardinet, E., Destrieux, C., François, C., & Karachi, C. (2023). Anatomical characterisation of three different psychosurgical targets in the subthalamic area : From the basal ganglia to the limbic system. *Brain Structure and Function*, *228*(8), 1977-1992. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02691-2>
- Santos, P., Machado, T., Santos, L., Ribeiro, N., & Melo, A. (2019). Efficacy of the Nintendo Wii combination with Conventional Exercises in the rehabilitation of individuals with Parkinson's

- disease : A randomized clinical trial. *NeuroRehabilitation*, 45(2), 255-263.
<https://doi.org/10.3233/NRE-192771>
- Sarasso, E., Basaia, S., Cividini, C., Stojkovic, T., Stankovic, I., Piramide, N., Tomic, A., Markovic, V., Stefanova, E., Kostic, V. S., Filippi, M., & Agosta, F. (2022). MRI biomarkers of freezing of gait development in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease*, 8(1), 158.
<https://doi.org/10.1038/s41531-022-00426-4>
- Schaafsma, J. D., Balash, Y., Gurevich, T., Bartels, A. L., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2003). Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease: FOG subtypes' levodopa response in PD. *European Journal of Neurology*, 10(4), 391-398. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00611.x>
- Schaeffer, E., Busch, J.-H., Roeben, B., Otterbein, S., Saraykin, P., Leks, E., Liepelt-Scarfone, I., Synofzik, M., Elshehabi, M., Maetzler, W., Hansen, C., Andris, S., & Berg, D. (2019). Effects of Exergaming on Attentional Deficits and Dual-Tasking in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 10, 646. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00646>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, 46(2), 388-393. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.388>
- Schenkman, M., Moore, C. G., Kohrt, W. M., Hall, D. A., Delitto, A., Comella, C. L., Josbeno, D. A., Christiansen, C. L., Berman, B. D., Kluger, B. M., Melanson, E. L., Jain, S., Robichaud, J. A., Poon, C., & Corcos, D. M. (2018). Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease : A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 75(2), 219. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3517>
- Schmahmann, J. D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*, 129(2), 290-292. <https://doi.org/10.1093/brain/awh729>
- Schnitzler, A., Mir, P., Brodsky, M. A., Verhagen, L., Groppa, S., Alvarez, R., Evans, A., Blazquez, M., Nagel, S., Pilitsis, J. G., Pötter-Nerger, M., Tse, W., Almeida, L., Tomycz, N., Jimenez-Shahed, J., Libionka, W., Carrillo, F., Hartmann, C. J., Groiss, S. J., ... Brodsky, M. A. (2022). Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease : Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 25(6), 817-828. <https://doi.org/10.1111/ner.13407>
- Schnitzler, A., Mir, P., Brodsky, M. A., Verhagen, L., Groppa, S., Alvarez, R., Evans, A., Blazquez, M., Nagel, S., Pilitsis, J. G., Pötter-Nerger, M., Tse, W., Almeida, L., Tomycz, N., Jimenez-Shahed, J., Libionka, W., Carrillo, F., Hartmann, C. J., Groiss, S. J., ... PROGRESS Study Investigators. (2022). Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease : Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 25(6), 817-828. <https://doi.org/10.1111/ner.13407>
- Schootemeijer, S., Van Der Kolk, N. M., Bloem, B. R., & De Vries, N. M. (2020). Current Perspectives on Aerobic Exercise in People with Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1418-1433. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00904-8>

- Schrag, A., Choudhury, M., Kaski, D., & Gallagher, D. A. (2015). Why do patients with Parkinson's disease fall? A cross-sectional analysis of possible causes of falls. *Npj Parkinson's Disease*, 1(1), 15011. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.11>
- Schuepbach, W. M. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Hälbig, T. D., Hesekamp, H., Navarro, S. M., Meier, N., Falk, D., Mehdorn, M., Paschen, S., Maarouf, M., Barbe, M. T., Fink, G. R., Kupsch, A., Gruber, D., Schneider, G.-H., ... Deuschl, G. (2013). Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 610-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
- Schuepbach, W. M. M., Tonder, L., Schnitzler, A., Krack, P., Rau, J., Hartmann, A., Hälbig, T. D., Pineau, F., Falk, A., Paschen, L., Paschen, S., Volkmann, J., Dafsari, H. S., Barbe, M. T., Fink, G. R., Kühn, A., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Seigneuret, E., ... for the EARLYSTIM study group. (2019). Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology*, 92(10), e1109-e1120. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007037>
- Schubach, W. M. M., Chastan, N., Welter, M. L., Houeto, J. L., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Czernecki, V., Maltête, D., Hartmann, A., Mallet, L., Pidoux, B., Dormont, D., Navarro, S., Cornu, P., Mallet, A., & Agid, Y. (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease : A 5 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(12), 1640-1644. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063206>
- Schweder, P. M., Hansen, P. C., Green, A. L., Quaghebeur, G., Stein, J., & Aziz, T. Z. (2010). Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. *NeuroReport*, 21(14), 914-916. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32833ce5f1>
- Sébille, S. B., Belaid, H., Philippe, A.-C., André, A., Lau, B., François, C., Karachi, C., & Bardinet, E. (2017). Anatomical evidence for functional diversity in the mesencephalic locomotor region of primates. *NeuroImage*, 147, 66-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.011>
- Seymour, B., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Koltzenburg, M., Jones, A. K., Dolan, R. J., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2004). *Higher-order learning in humans*. 429.
- Shen, X., & Mak, M. K. Y. (2014). Balance and Gait Training With Augmented Feedback Improves Balance Confidence in People With Parkinson's Disease : A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(6), 524-535. <https://doi.org/10.1177/1545968313517752>
- Sherrington, C. S. (1910). Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *The Journal of Physiology*, 40(1-2), 28-121. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1910.sp001362>
- Shih, M.-C., Wang, R.-Y., Cheng, S.-J., & Yang, Y.-R. (2016). Effects of a balance-based exergaming intervention using the Kinect sensor on posture stability in individuals with Parkinson's disease : A single-blinded randomized controlled trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 13(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0185-y>
- Shine, J. M., Handojoseno, A. M. A., Nguyen, T. N., Tran, Y., Naismith, S. L., Nguyen, H., & Lewis, S. J. G. (2014). Abnormal patterns of theta frequency oscillations during the temporal evolution of

- freezing of gait in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 125(3), 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.09.006>
- Shink, E., Bevan, M. D., Bolam, J. P., & Smith, Y. (1996). The subthalamic nucleus and the external pallidum : Two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, 73(2), 335-357. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00022-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00022-X)
- Shuekager, P. S., & Dykman, R. A. (1951). *WALKING SPINAL CABMVORES*.
- Shulman, L. M., Katzel, L. I., Ivey, F. M., Sorkin, J. D., Favors, K., Anderson, K. E., Smith, B. A., Reich, S. G., Weiner, W. J., & Macko, R. F. (2013). Randomized Clinical Trial of 3 Types of Physical Exercise for Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 70(2), 183. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.646>
- Silva, A. G., Cerqueira, M., Raquel Santos, A., Ferreira, C., Alvarelhão, J., & Queirós, A. (2019). Inter-rater reliability, standard error of measurement and minimal detectable change of the 12-item WHODAS 2.0 and four performance tests in institutionalized ambulatory older adults. *Disability and Rehabilitation*, 41(3), 366-373. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1393112>
- Simpkins, C., & Yang, F. (2022). Do dance style and intervention duration matter in improving balance among people with Parkinson's disease? A systematic review with meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 106, 105231. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.105231>
- Simpkins, C., & Yang, F. (2023). Do dance style and intervention duration matter in improving balance among people with Parkinson's disease? A systematic review with meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 106, 105231. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.105231>
- Smulders, K., Dale, M. L., Carlson-Kuhta, P., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2016). Pharmacological treatment in Parkinson's disease : Effects on gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, 31, 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.07.006>
- Snijders, A. H., Leunissen, I., Bakker, M., Overeem, S., Helmich, R. C., Bloem, B. R., & Toni, I. (2011). Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain*, 134(1), 59-72. <https://doi.org/10.1093/brain/awq324>
- Sobesky, L., Goede, L., Odekerken, V. J. J., Wang, Q., Li, N., Neudorfer, C., Rajamani, N., Al-Fatly, B., Reich, M., Volkmann, J., De Bie, R. M. A., Kühn, A. A., & Horn, A. (2022). Subthalamic and pallidal deep brain stimulation : Are we modulating the same network? *Brain*, 145(1), 251-262. <https://doi.org/10.1093/brain/awab258>
- Song, J., Paul, S. S., Caetano, M. J. D., Smith, S., Dibble, L. E., Love, R., Schoene, D., Menant, J. C., Sherrington, C., Lord, S. R., Canning, C. G., & Allen, N. E. (2018). Home-based step training using videogame technology in people with Parkinson's disease : A single-blinded randomised controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 32(3), 299-311. <https://doi.org/10.1177/0269215517721593>
- Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T., & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and Gait Improvement Among People With Parkinson's Disease : A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(3), 562-570. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.026>

- Spildooren, J., Vercruyse, S., Desloovere, K., Vandenberghe, W., Kerckhofs, E., & Nieuwboer, A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning: Freezing and Turning in Parkinson's. *Movement Disorders*, *25*(15), 2563-2570. <https://doi.org/10.1002/mds.23327>
- Spildooren, J., Vercruyse, S., Meyns, P., Vandebossche, J., Heremans, E., Desloovere, K., Vandenberghe, W., & Nieuwboer, A. (2012). Turning and unilateral cueing in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Neuroscience*, *207*, 298-306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.01.024>
- St George, R. J., Carlson-Kuhta, P., Burchiel, K. J., Hogarth, P., Frank, N., & Horak, F. B. (2012). The effects of subthalamic and pallidal deep brain stimulation on postural responses in patients with Parkinson disease: Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery*, *116*(6), 1347-1356. <https://doi.org/10.3171/2012.2.JNS11847>
- St. George, R. J., Nutt, J. G., Burchiel, K. J., & Horak, F. B. (2010). A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*, *75*(14), 1292-1299. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f61329>
- Stefani, A., Lozano, A. M., Peppe, A., Stanzione, P., Galati, S., Tropepi, D., Pierantozzi, M., Brusa, L., Scarnati, E., & Mazzone, P. (2007). Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*, *130*(6), 1596-1607. <https://doi.org/10.1093/brain/awl346>
- Stevens, A., Stanton, R., & Rebar, A. L. (2020). Helping People With Parkinson Disease Build Exercise Self-Efficacy. *Physical Therapy*, *100*(2), 205-208. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz160>
- Stokholm, M. G., Danielsen, E. H., Hamilton-Dutoit, S. J., & Borghammer, P. (2016). Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients: α -Synuclein in Prodromal PD. *Annals of Neurology*, *79*(6), 940-949. <https://doi.org/10.1002/ana.24648>
- Storzer, L., Butz, M., Hirschmann, J., Abbasi, O., Gratkowski, M., Saupe, D., Vesper, J., Dalal, S. S., & Schnitzler, A. (2017). Bicycling suppresses abnormal beta synchrony in the Parkinsonian basal ganglia: Bicycling and STN Modulation. *Annals of Neurology*, *82*(4), 592-601. <https://doi.org/10.1002/ana.25047>
- Strelow, J. N., Baldermann, J. C., Dembek, T. A., Jergas, H., Petry-Schmelzer, J. N., Schott, F., Dafsari, H. S., Moll, C. K., Hamel, W., Gulberti, A., Visser-Vandewalle, V., Fink, G. R., Pötter-Nerger, M., & Barbe, M. T. (2022). Structural Connectivity of Subthalamic Nucleus Stimulation for Improving Freezing of Gait. *J Parkinsons Dis*, *Apr 11*. <https://doi.org/10.3233/JPD-212997>
- Strelow, J. N., Baldermann, J. C., Dembek, T. A., Jergas, H., Schott, F., Dafsari, H., Moll, C. K. E., Hamel, W., Gulberti, A., Visser-Vandewalle, V., Fink, G. R., Pötter-Nerger, M., & Barbe, M. T. (2022). *Structural connectivity of subthalamic nucleus stimulation for improving freezing of gait*. <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.21259612> doi:
- Su, Z. H., Patel, S., Gavine, B., Buchanan, T., Bogdanovic, M., Sarangmat, N., Green, A. L., Bloem, B. R., FitzGerald, J. J., & Antoniadis, C. A. (2023). Deep Brain Stimulation and Levodopa Affect Gait Variability in Parkinson Disease Differently. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *26*(2), 382-393. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.04.035>

- Sunwoo, M. K., Cho, K. H., Hong, J. Y., Lee, J. E., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2013). Thalamic volume and related visual recognition are associated with freezing of gait in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(12), 1106-1109. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.023>
- Sutherland, D. H. (2005). The evolution of clinical gait analysis part III – kinetics and energy assessment. *Gait & Posture*, 21(4), 447-461. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2004.07.008>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 318-324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Svensson, M., Lexell, J., & Deierborg, T. (2015). Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior : What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(6), 577-589. <https://doi.org/10.1177/1545968314562108>
- Tajiri, N., Yasuhara, T., Shingo, T., Kondo, A., Yuan, W., Kadota, T., Wang, F., Baba, T., Tayra, J. T., Morimoto, T., Jing, M., Kikuchi, Y., Kuramoto, S., Agari, T., Miyoshi, Y., Fujino, H., Obata, F., Takeda, I., Furuta, T., & Date, I. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Research*, 1310, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.075>
- Takahashi, T., Sugiyama, F., Kikai, T., Kawashima, I., Guan, S., Oguchi, M., Uchida, T., & Kumano, H. (2019). Changes in depression and anxiety through mindfulness group therapy in Japan : The role of mindfulness and self-compassion as possible mediators. *BioPsychoSocial Medicine*, 13(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13030-019-0145-4>
- Takakusaki, K. (2017). Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *Journal of Movement Disorders*, 10(1), 1-17. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062>
- Takakusaki, K., Oohinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., & Habaguchi, T. (2004). Role of basal ganglia–brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. In *Progress in Brain Research* (Vol. 143, p. 231-237). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43023-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43023-9)
- Takakusaki, K., Tomita, N., & Yano, M. (2008). Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of Neurology*, 255(S4), 19-29. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-4004-7>
- Tanji, J. (1994). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neuroscience Research*, 19(3), 251-268. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90038-8)
- Tard, C., Dujardin, K., Bourriez, J.-L., Destée, A., Derambure, P., Defebvre, L., & Delval, A. (2014). Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(3), 284-289. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.11.016>
- Tassorelli, C., Buscone, S., Sandrini, G., Pacchetti, C., Furnari, A., Zangaglia, R., Bartolo, M., Nappi, G., & Martignoni, E. (2009). The role of rehabilitation in deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease : A pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(9), 675-681. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.03.006>

- Taylor, M. J. D., Dabnichki, P., & Strike, S. C. (2005). A three-dimensional biomechanical comparison between turning strategies during the stance phase of walking. *Human Movement Science*, 24(4), 558-573. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2005.07.005>
- Temiz, G., Santin, M. des N., Olivier, C., Collomb-Clerc, A., Fernandez-Vidal, S., Hainque, E., Bardinet, E., Lau, B., François, C., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2022). Freezing of gait depends on cortico-subthalamic network recruitment following STN-DBS in PD patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 104, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.10.002>
- Temiz, G., Sébille, S. B., Francois, C., Bardinet, E., & Karachi, C. (2019). The anatomo-functional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans. *Brain Structure and Function*, 225(2), 551-565. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-02012-6>
- Temiz, MDN Santin, C Olivier, A Collomb-Clerc, S Fernandez-Vidal, E Hainque, E Bardinet, B Lau, C François, C Karachi, & ML Welter. (2022). Freezing of gait depends on cortico-subthalamic network recruitment following STN-DBS in PD patients. *Parkinsonism and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.10.002>
- Tessitore, A., Amboni, M., Cirillo, G., Corbo, D., Picillo, M., Russo, A., Vitale, C., Santangelo, G., Erro, R., Cirillo, M., Esposito, F., Barone, P., & Tedeschi, G. (2012). Regional Gray Matter Atrophy in Patients with Parkinson Disease and Freezing of Gait. *American Journal of Neuroradiology*, 33(9), 1804-1809. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3066>
- Tessitore, A., Amboni, M., Esposito, F., Russo, A., Picillo, M., Marcuccio, L., Pellecchia, M. T., Vitale, C., Cirillo, M., Tedeschi, G., & Barone, P. (2012). Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(6), 781-787. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.018>
- Thaler, D., Chen, Y.-C., Nixon, P. D., Stern, C. E., & Passingham. (1995). The functions of the medial premotor cortex. *Exp Brain Res*.
- Thenaisie, Y., Palmisano, C., Canessa, A., Keulen, B. J., Capetian, P., Jiménez, M. C., Bally, J. F., Manferlotti, E., Beccaria, L., Zutt, R., Courtine, G., Bloch, J., Van Der Gaag, N. A., Hoffmann, C. F., Moraud, E. M., Isaias, I. U., & Contarino, M. F. (2021). Towards adaptive deep brain stimulation: Clinical and technical notes on a novel commercial device for chronic brain sensing. *Journal of Neural Engineering*, 18(4), 042002. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac1d5b>
- Thevathasan, W., Cole, M. H., Graepel, C. L., Hyam, J. A., Jenkinson, N., Brittain, J.-S., Coyne, T. J., Silburn, P. A., Aziz, T. Z., Kerr, G., & Brown, P. (2012). A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain*, 135(5), 1446-1454. <https://doi.org/10.1093/brain/aws039>
- Thevathasan, W., Silburn, P. A., Brooker, H., Coyne, T. J., Khan, S., Gill, S. S., Aziz, T. Z., & Brown, P. (2010). The impact of low-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus region on reaction time in parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(10), 1099-1104. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.189324>

- Tillerson, J. L., Caudle, W. M., Reverón, M. E., & Miller, G. W. (2002). Detection of Behavioral Impairments Correlated to Neurochemical Deficits in Mice Treated with Moderate Doses of 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Experimental Neurology*, 178(1), 80-90. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.8021>
- Tillerson, J. L., Caudle, W. M., Reverón, M. E., & Miller, G. W. (2003). Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 119(3), 899-911. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00096-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00096-4)
- Tillerson, J. L., Cohen, A. D., Philhower, J., Miller, G. W., Zigmond, M. J., & Schallert, T. (2001). Forced Limb-Use Effects on the Behavioral and Neurochemical Effects of 6-Hydroxydopamine. *The Journal of Neuroscience*, 21(12), 4427-4435. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-12-04427.2001>
- Tison, G. H., Avram, R., Kuhar, P., Abreau, S., Marcus, G. M., Pletcher, M. J., & Olgin, J. E. (2020). Worldwide Effect of COVID-19 on Physical Activity: A Descriptive Study. *Annals of Internal Medicine*, 173(9), 767-770. <https://doi.org/10.7326/M20-2665>
- Toldo, J. M. P., Arjona, M., Campos Neto, G. C., Vitor, T., Nogueira, S. A., Amaro, E., Saba, R. A., Silva, S. M. C. A., Ferraz, H. B., & Felício, A. C. (2021). Virtual Rehabilitation in Parkinson Disease: A Dopamine Transporter Imaging Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 100(4), 359-366. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001574>
- Toledo, J. B., López-Azcárate, J., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Valencia, M., Artieda, J., Obeso, J., Alegre, M., & Rodriguez-Oroz, M. (2014). High beta activity in the subthalamic nucleus and freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 64, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.005>
- Tollár, J., Nagy, F., & Hortobágyi, T. (2019). Vastly Different Exercise Programs Similarly Improve Parkinsonian Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Gerontology*, 65(2), 120-127. <https://doi.org/10.1159/000493127>
- Tolosa, E., Marti, M. J., Valldeoriola, F., & Molinuevo, J. L. (1998). History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology*, 50(Issue 6, Supplement 6), S2-S10. https://doi.org/10.1212/WNL.50.6_Suppl_6.S2
- Tomlinson, C. L., Herd, C. P., Clarke, C. E., Meek, C., Patel, S., Stowe, R., Deane, K. H., Shah, L., Sackley, C. M., Wheatley, K., & Ives, N. (2014). Physiotherapy for Parkinson's disease: A comparison of techniques. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002815.pub2>
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C. M., Deane, K. H., Wheatley, K., & Ives, N. (2013). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub4>
- Tosserams, A., Weerdesteyn, V., Bal, T., Bloem, B. R., Solis-Escalante, T., & Nonnekes, J. (2022). Cortical Correlates of Gait Compensation Strategies in Parkinson Disease. *Annals of Neurology*, 91(3), 329-341. <https://doi.org/10.1002/ana.26306>

- Triegaardt, J., Han, T. S., Sada, C., Sharma, S., & Sharma, P. (2020). The role of virtual reality on outcomes in rehabilitation of Parkinson's disease : Meta-analysis and systematic review in 1031 participants. *Neurological Sciences, 41*(3), 529-536. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04144-3>
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Tisch, S., Frost, E., Borrell, E., Hariz, M. I., & Limousin, P. (2008). Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders, 23*(16), 2377-2383. <https://doi.org/10.1002/mds.22296>
- Tsukita, K., Sakamaki-Tsukita, H., & Takahashi, R. (2022). Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. *Neurology, 98*(8), e859-e871. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013218>
- Uc, E. Y., Doerschug, K. C., Magnotta, V., Dawson, J. D., Thomsen, T. R., Kline, J. N., Rizzo, M., Newman, S. R., Mehta, S., Grabowski, T. J., Bruss, J., Blanchette, D. R., Anderson, S. W., Voss, M. W., Kramer, A. F., & Darling, W. G. (2014). Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting. *Neurology, 83*(5), 413-425. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000644>
- Vachez, Y. M., & Creed, M. C. (2020). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Modulates Reward-Related Behavior: A Systematic Review. *Frontiers in Human Neuroscience, 14*, 578564. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.578564>
- Van Den Heuvel, M. R. C., Kwakkel, G., Beek, P. J., Berendse, H. W., Daffertshofer, A., & Van Wegen, E. E. H. (2014). Effects of augmented visual feedback during balance training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. *Parkinsonism & Related Disorders, 20*(12), 1352-1358. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.022>
- Van Der Kolk, N. M., De Vries, N. M., Kessels, R. P. C., Joosten, H., Zwinderman, A. H., Post, B., & Bloem, B. R. (2019). Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease : A double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology, 18*(11), 998-1008. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30285-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30285-6)
- Van Eijkeren, F. J. M., Reijmers, R. S. J., Kleinveld, M. J., Minten, A., Bruggen, J. P. T., & Bloem, B. R. (2008). Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 23*(15), 2239-2243. <https://doi.org/10.1002/mds.22293>
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., Vercruyse, S., Nieuwboer, A., & Kerckhofs, E. (2013). Freezing of gait in Parkinson's disease : Disturbances in automaticity and control. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00356>
- Varriale, P., Collomb-Clerc, A., Van Hamme, A., Perrochon, A., Kemoun, G., Sorrentino, G., George, N., Lau, B., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2018). Decreasing subthalamic deep brain stimulation frequency reverses cognitive interference during gait initiation in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology, 129*(11), 2482-2491. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.07.013>

- Vastik, M., Hok, P., Valosek, J., Hlustik, P., Mensikova, K., & Kanovsky, P. (2017). Freezing of gait is associated with cortical thinning in mesial frontal cortex. *Biomedical Papers*, 161(4), 389-396. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.035>
- Vazquez, C., Xia, L., Aikawa, T., & Maes, P. (2018). Words in Motion : Kinesthetic Language Learning in Virtual Reality. *2018 IEEE 18th International Conference on Advanced Learning Technologies (ICALT)*, 272-276. <https://doi.org/10.1109/ICALT.2018.00069>
- Vercruyse, S., Leunissen, I., Vervoort, G., Vandenberghe, W., Swinnen, S., & Nieuwboer, A. (2015). Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(4), 567-576. <https://doi.org/10.1002/mds.26130>
- Vercruyse, S., Vandenberghe, W., Munks, L., Nuttin, B., Devos, H., & Nieuwboer, A. (2014). Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on freezing of gait in Parkinson's disease : A prospective controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), 871-877. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306336>
- Verschuur, C. V. M., Suwijn, S. R., Boel, J. A., Post, B., Bloem, B. R., Van Hilten, J. J., Van Laar, T., Tissingh, G., Munts, A. G., Deuschl, G., Lang, A. E., Dijkgraaf, M. G. W., De Haan, R. J., & De Bie, R. M. A. (2019). Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 315-324. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809983>
- Vitek, J. L. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation : Excitation or inhibition. *Movement Disorders*, 17(S3), S69-S72. <https://doi.org/10.1002/mds.10144>
- Vitek, J. L., & Johnson, L. A. (2019). Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation : Role of monkey models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(52), 26259-26265. <https://doi.org/10.1073/pnas.1902300116>
- Ward, N. S. (2005). Neural plasticity and recovery of function. In *Progress in Brain Research* (Vol. 150, p. 527-535). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50036-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50036-0)
- Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Jr, W. J. M., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D., Moy, C. S., Pahwa, R., Burchiel, K., Hogarth, P., Lai, E. C., Duda, J. E., Holloway, K., Samii, A., Horn, S., Bronstein, J., ... Huang, G. D. (2009). *Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease*.
- Welter, M. L., Houeto, J. L., Tezenas Du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., & Agid, Y. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, 125(3), 575-583. <https://doi.org/10.1093/brain/awf050>
- Welter, M.-L., Alves Dos Santos, J. F., Clair, A.-H., Lau, B., Diallo, H. M., Fernandez-Vidal, S., Belaid, H., Pelissolo, A., Domenech, P., Karachi, C., & Mallet, L. (2021). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic, Accumbens, or Caudate Nuclei for Patients With Severe Obsessive-Compulsive Disorder : A Randomized Crossover Controlled Study. *Biological Psychiatry*, 90(10), e45-e47. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.07.013>
- Welter, M.-L., Demain, A., Ewencyk, C., Czernecki, V., Lau, B., El Helou, A., Belaid, H., Yelnik, J., François, C., Bardinet, E., Karachi, C., & Grabli, D. (2015). PPNa-DBS for gait and balance

- disorders in Parkinson's disease : A double-blind, randomised study. *Journal of Neurology*, 262(6), 1515-1525. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7744-1>
- Welter, M.-L., Houeto, J.-L., Thobois, S., Bataille, B., Guenet, M., Worbe, Y., Hartmann, A., Czernecki, V., Bardinet, E., Yelnik, J., Du Montcel, S. T., Agid, Y., Vidailhet, M., Cornu, P., Tanguy, A., Ansquer, S., Jaafari, N., Poulet, E., Serra, G., ... Palfi, S. (2017). Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome : A randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16(8), 610-619. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30160-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30160-6)
- Welter, M.-L., Schupbach, M., Czernecki, V., Karachi, C., Fernandez-Vidal, S., Golmard, J.-L., Serra, G., Navarro, S., Welaratne, A., Hartmann, A., Mesnage, V., Pineau, F., Cornu, P., Pidoux, B., Worbe, Y., Zikos, P., Grabli, D., Galanaud, D., Bonnet, A.-M., ... Agid, Y. (2014). Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 82(15), 1352-1361. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000315>
- Wenderoth, N., Toni, I., Bedeleem, S., Debaere, F., & Swinnen, S. P. (2006). Information processing in human parieto-frontal circuits during goal-directed bimanual movements. *NeuroImage*, 31(1), 264-278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.033>
- Wichmann, T., Bergman, H., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 494-506. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.494>
- Wood, B. H. (2002). Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease : A prospective multidisciplinary study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(6), 721-725. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.6.721>
- Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 17-24. <https://doi.org/10.1017/S1355617703910022>
- Wu, J., Zhang, H., Chen, Z., Fu, R., Yang, H., Zeng, H., & Ren, Z. (2021). *Benefits of Virtual Reality Balance Training for Patients With Parkinson Disease : Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of a Randomized Controlled Trial (Preprint)* [Preprint]. JMIR Serious Games. <https://doi.org/10.2196/preprints.30882>
- Wu, T., & Hallett, M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*, 136(3), 696-709. <https://doi.org/10.1093/brain/aws360>
- Yang, J.-G., Thapa, N., Park, H.-J., Bae, S., Park, K. W., Park, J.-H., & Park, H. (2022). Virtual Reality and Exercise Training Enhance Brain, Cognitive, and Physical Health in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13300. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013300>
- Yang, W.-C., Wang, H.-K., Wu, R.-M., Lo, C.-S., & Lin, K.-H. (2016). Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson's disease : A randomized controlled trial. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115(9), 734-743. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.07.012>

- Yang, Y., Li, X.-Y., Gong, L., Zhu, Y.-L., & Hao, Y.-L. (2014). Tai Chi for Improvement of Motor Function, Balance and Gait in Parkinson's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*(7), e102942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102942>
- Yao, L., Liang, W., Chen, J., Wang, Q., & Huang, X. (2022). Constipation in Parkinson's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Neurology*, *86*(1), 34-44. <https://doi.org/10.1159/000527513>
- Yarnall, A., Rochester, L., & Burn, D. J. (2011). The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(14), 2496-2503. <https://doi.org/10.1002/mds.23932>
- Yen, C.-Y., Lin, K.-H., Hu, M.-H., Wu, R.-M., Lu, T.-W., & Lin, C.-H. (2011). Effects of Virtual Reality–Augmented Balance Training on Sensory Organization and Attentional Demand for Postural Control in People With Parkinson Disease : A Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*, *91*(6), 862-874. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100050>
- Yin, Z., Zhu, G., Liu, Y., Zhao, B., Liu, D., Bai, Y., Zhang, Q., Shi, L., Feng, T., Yang, A., Liu, H., Meng, F., Neumann, W. J., Kühn, A. A., Jiang, Y., & Zhang, J. (2022). Cortical phase-amplitude coupling is key to the occurrence and treatment of freezing of gait. *Brain*, *145*(7), 2407-2421. <https://doi.org/10.1093/brain/awac121>
- Yiou, E., Caderby, T., Delafontaine, A., Fourcade, P., & Honeine, J.-L. (2017). Balance control during gait initiation : State-of-the-art and research perspectives. *World Journal of Orthopedics*, *8*(11), 815-828. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i11.815>
- Youn, J., Lee, J.-M., Kwon, H., Kim, J. S., Son, T. O., & Cho, J. W. (2015). Alterations of mean diffusivity of pedunculo-pontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(1), 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.003>
- Zigmond, M. J., Cameron, J. L., Leak, R. K., Mirnics, K., Russell, V. A., Smeyne, R. J., & Smith, A. D. (2009). Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*, S42-S45. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70778-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70778-3)