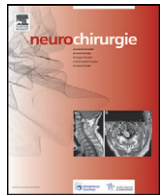




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale à haute fréquence. Revue de la littérature et concepts actuels

Mechanisms of action of high-frequency deep brain stimulation. A review of the literature and current concepts

R. Carron^{a,*,b}, S. Chabardès^{c,d}, C. Hammond^b

^a Service de neurochirurgie fonctionnelle et stéréotaxique, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5, France

^b Institut de neurobiologie de la Méditerranée, UMR 901 Inserm, Aix-Marseille université, 163, route de Luminy, BP 13, 13273 Marseille 9, France

^c Clinique universitaire de neurochirurgie, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble, France

^d Inserm-U836, Grenoble Institute of Neurosciences, université Joseph-Fourier, chemin Fortuné-Ferrini, 38706 La Tronche cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 13 février 2012

Disponible sur Internet le xxx

Keywords:

Mechanisms of action
Deep brain stimulation
Subthalamic nucleus
Optogenetics

Mots clés :

Stimulation cérébrale profonde
Mécanismes d'action
Noyau subthalamique
Optogénétique

ABSTRACT

High-frequency deep brain stimulation (HF-DBS) has become a widely used therapeutic method in the field of movement disorders for the treatment of Parkinson's disease, essential tremor or dystonia. New targets and indications are under evaluation in several other conditions such as cluster headache, obesity, epilepsy or psychiatric diseases (depression, OCD). However, the mechanisms of action of HF-DBS remain poorly understood. Herein we present a review of the literature and our current view of the question. The first part deals with the effects of stimulation itself on the different parts of the neuron and tries to answer the question of what is actually stimulated by DBS (cell bodies, dendrites or axons). The second part is devoted to the ortho- and antidromic effects of the stimulation. The third part more specifically focuses on the case of subthalamic nucleus stimulation. The target axons in the subthalamic area are discussed in the light of recent optogenetic studies. In conclusion, HF-DBS leads to a kind of functional deafferentation of the stimulated structure and to the modulation of cortical activity (both ortho and antidromically). Which effects are relevant to the therapeutic effects of DBS is still unclear. Further investigations are required especially regarding the corticosubthalamic pathways.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

R É S U M É

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence est devenue une méthode très largement utilisée dans le domaine des mouvements anormaux pour le traitement de la maladie de Parkinson, le tremblement essentiel ou la dystonie. De nouvelles cibles et indications sont à l'étude dans des pathologies comme l'algie vasculaire de la face, l'obésité, l'épilepsie ou en psychiatrie (dépression et TOC). Cependant, les mécanismes d'action de la stimulation restent mal élucidés. Dans ce travail, nous présentons une revue de la littérature et notre point de vue actuel sur ces questions. Une première partie est consacrée à l'effet de la stimulation sur les différentes parties d'un neurone. En d'autres termes, que stimule-t-on ? Les corps cellulaires, les axones ou les dendrites ? La seconde partie traite des effets orthodromiques et antidromiques de la stimulation. Une troisième partie est consacrée au cas de la stimulation du noyau subthalamique. À la lumière des travaux d'optogénétiques, la question des axones cibles de la stimulation dans l'environnement du noyau sous-thalamique est évoquée. En conclusion, la SCP-HF semble aboutir à une désafférentation fonctionnelle de la structure stimulée et à la modulation de l'activité corticale par voie ortho et antidromique. Il reste à établir quels effets parmi ceux décrits sont pertinents pour expliquer l'effet clinique, ce qui requiert des travaux complémentaires, notamment concernant la voie corticosubthalamique.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence (SCP-HF) est une méthode thérapeutique qui connaît actuellement un essor

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : romain.carron@ap-hm.fr (R. Carron).

considérable. Son efficacité dans la chirurgie des mouvements anormaux (maladie de Parkinson (Benabid et al., 1987, 2009; Deuschl et al., 2006; Krack et al., 2003; Limousin et al., 1998; Pollak, 2007), tremblement essentiel (Benabid et al., 1991, 1993), dystonie généralisée (Coubes et al., 2000; Vidailhet et al., 2005), n'est plus à démontrer. Cette technique s'est peu à peu imposée comme une alternative de choix vis-à-vis de la chirurgie lésionnelle (pallido-subthalamo- ou thalamotomie) du fait de sa potentielle réversibilité, son adaptabilité et ses faibles risques (Boviatsis et al., 2010; Carron et al., 2010; Chan et al., 2009; Hariz, 2002).

De nombreuses indications et nouvelles cibles thérapeutiques sont actuellement à l'étude comme par exemple dans la prise en charge de la douleur, notamment des céphalées trigémino-dysautonomiques (Algie vasculaire de la face) où la stimulation de l'hypothalamus postérieur a donné des résultats spectaculaires (Franzini et al., 2003; Leone, 2006; Leone et al., 2006). Dans certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistante sévère d'origine génétique (chromosome 21 en anneau), le noyau subthalamique (STN) ou les noyaux antérieurs du thalamus (Sante) (Andrade et al., 2010; Benabid et al., 2002; Chabardes et al., 2002; Fisher et al., 2010; Kahane et Depaulis, 2010) sont des cibles potentiellement intéressantes. En chirurgie bariatrique, pour le traitement des obésités morbides primitives ou secondaires (Prader-Willi), l'hypothalamus (VM/LH) semble également une cible prometteuse (Torres et al., 2011). Par ailleurs, la stimulation des noyaux intralaminaires du thalamus a donné des résultats indéniables dans un cas d'état de conscience minimale (Schiff et al., 2007).

On voit même aujourd'hui se rouvrir le champ jadis controversé de la psychochirurgie pour le traitement de troubles obsessionnels compulsifs sévères (TOC) (bras antérieur de la capsule interne, noyau accumbens, subdivision limbique du noyau subthalamique) (Mallet et al., 2008; Nuttin et al., 1999, 2000), pour le traitement des dépressions sévères réfractaires aux thérapeutiques usuelles pharmacologiques ou physiques (ECT) avec des résultats prometteurs dans le cortex subgénéral (CG25) (Mayberg et al., 2005) ou encore pour le syndrome de Gilles de la Tourette (Ackermans et al., 2008; Visser-Vandewalle, 2007).

Parallèlement, d'autres cibles situées dans la région locomotrice mésencéphalique comme le noyau pédonculopontin stimulé à basse fréquence (Ferraye et al., 2010; Mazzone et al., 2005; Stefani et al., 2007) ont émergé pour le traitement des troubles de la marche et le *freezing* de la maladie de Parkinson. La réponse à la L-dopa de ces troubles décline au cours du temps et ils ne sont pas améliorés mais plutôt détériorés par la stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique.

Tous ces progrès ont été réalisés en l'absence d'une compréhension claire et universellement admise des mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde (Carron, 2008). En effet, malgré l'intense développement de la méthode et l'immense espoir que peut susciter cette thérapeutique, ses mécanismes d'action restent mal connus et font même encore l'objet de controverses.

En constatant initialement la frappante similitude des effets de la chirurgie lésionnelle et de la SCP-HF, la première hypothèse envisagée fut que cette dernière produise une « inhibition » de la structure par bloc de dépolarisation des neurones stimulés. Néanmoins similarité de l'effet observé n'implique pas forcément similarité des causes et des mécanismes. En outre, l'application d'un courant électrique a toujours été utilisée pour exciter des membranes neuronales.

Cette question a été à l'origine d'un nombre vertigineux de travaux scientifiques qui ont abouti à la proposition de mécanismes d'action variés comme la dépolarisation excessive (bloc de dépolarisation), l'excitation des axones afférents et efférents avec possible déplétion en neurotransmetteurs, l'activation antidromique des afférences à la structure stimulée ou encore le brouillage (*jamming*) de l'information au sein du réseau qui perdrait tout

contenu informationnel. Ces différents mécanismes semblent œuvrer de concert. Les nombreux travaux (Tableau 1) qui se sont attelés à faire le point sur la question des mécanismes d'action depuis les années 2000 n'ont pas encore réussi à produire une théorie universellement admise.

Cette revue se propose de faire le point actuel sur les mécanismes d'action électrophysiologiques de la stimulation. Une première partie est consacrée à l'effet de la stimulation sur les différentes parties d'un neurone. En d'autres termes, que stimule-t-on ? Les corps cellulaires, les dendrites ou les axones ? La seconde partie traite des effets orthodromiques et antidromiques de la stimulation. Une troisième partie est consacrée au cas de la stimulation du noyau subthalamique. Elle tente de répondre à la question de l'identité des axones présents dans l'environnement anatomique complexe de la région subthalamique qui permettrait de rendre compte de l'effet clinique obtenu dans le cas de la stimulation de cette région. Ce sera l'occasion d'évoquer les résultats récents des travaux d'optogénétique et de focaliser l'attention sur les relations directes entre cortex moteur et noyau subthalamique.

2. Les seuils d'excitabilité des différentes parties du neurone ne sont pas identiques

Un aspect essentiel et une étape incontournable est l'identification des éléments neuronaux qui répondent à la stimulation. Ces derniers sont *en théorie* des éléments excitables :

- corps cellulaires des neurones ;
- dendrites ;
- axones myélinisés de petit ou grand diamètre ;
- axones non myélinisés.

Il ne faut pas exclure l'impact potentiel de la stimulation sur les cellules gliales, non excitables. La conception tripartite de la synapse impose en effet de ne pas ignorer le rôle de l'environnement glial sur la modulation de la transmission synaptique. Il semble néanmoins que leur contribution en l'occurrence soit peu importante (Gradinaru et al., 2009).

2.1. Importance de la relation intensité–durée – notions de chronaxie et rhéobase

Les seuils d'excitabilité des différentes parties des neurones découlent des mesures de chronaxie et de rhéobase. En 1975, Ranck (Ranck, 1975) rappelle de nombreux principes importants. L'un d'entre eux est la relation entre l'amplitude du stimulus et sa durée. Weiss avait décrit cette relation en 1901 : lorsque l'amplitude d'un courant diminue, sa durée doit être augmentée pour produire un effet constant. Pour la plupart des éléments neuronaux, la courbe amplitude–durée est en général une exponentielle décroissante. L'asymptote de l'amplitude (seuil) à des durées très longues est appelée : rhéobase. La relation qui lie amplitude et largeur d'impulsion est décrite par l'équation (Weiss) :

$$I_{th} = I_{rh} \left(1 + t_{ch}/t \right)$$

où

- I_{th} intensité du courant seuil (*threshold*) pour un pulse de courant ayant une durée t ;
- I_{rh} : rhéobase ;
- t_{ch} : chronaxie ;
- t : durée du pulse de courant appliqué.

La rhéobase, d'après Lapicque (1909), est l'intensité minimale nécessaire pour activer (déclencher un potentiel d'action dans) un

Tableau 1

Principales revues au sujet des mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde.
Main review articles concerning the mechanisms of action of deep brain stimulation.

Auteur	Revue	Année	Titre
Benazzouz et al. (Benazzouz et Hallett, 2000)	<i>Neurology</i>	2000	Mechanisms of deep brain stimulation
Lozano et al., 2002	<i>Lancet Neurology</i>	2002	Disrupting the disruption
McIntyre et al. (McIntyre et Thakor, 2002)	<i>Crit Rev Biomed Eng</i>	2002	Uncovering the mechanisms of deep brain stimulation for Parkinson's disease through functional imaging, neural recording, and neural modeling
Dostrovsky et al. (Dostrovsky et Lozano, 2002)	<i>Mov Disorders</i>	2002	Mechanisms of deep brain stimulation
Benabid et al., 2002	<i>Mov Disorders</i>	2002	Mechanisms of action of deep brain stimulation
Breit et al., 2004	<i>Cell Tissue Res</i>	2004	Deep brain stimulation.
Lozano et al. (Lozano et Mahant, 2004)	<i>Parkinsonism Relat Disorder</i>	2004	Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences.
McIntyre et al., 2004	<i>Clin Neurophysiol</i>	2004	Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition or both.
Benabid et al., 2005	<i>Acta Neurol Belg</i>	2005	A putative generalized model of the effects of deep brain stimulation
Garcia et al., 2005	<i>Trends in Neuroscience</i>	2005	High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less?
Perlmutter et Mink, 2006	<i>Ann Rev Neurosci</i>	2006	Deep brain stimulation
Birdno et al. (Birdno et Grill, 2008)	<i>Neurotherapeutics</i>	2008	Mechanisms of action of deep brain stimulation in movements disorders as revealed by changes in stimulus frequency
Montgomery et al. (Montgomery et Gale, 2008)	<i>Neurosci Biobehav Res</i>	2008	Mechanisms of action of deep brain stimulation
Vitek J.L. et al. (Vitek, 2008)	<i>Cleve Clin J Med</i>	2008	Deep brain stimulation: how does it work?
Johnson et al., 2008	<i>Neurotherapeutics</i>	2008	Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders
Hammond et al., 2008	<i>Mov Disorders</i>	2008	Latest view on the mechanisms of action of deep brain
Deniau J.-M. (Deniau et al., 2010)	<i>European Journal Neuroscience</i>	2010	Deep brain stimulation: beyond the concept of local functional inhibition

élément excitable (neuronal ou musculaire). La chronaxie est la durée minimale nécessaire pour activer un élément excitable avec un courant électrique d'une intensité du double de la rhéobase.

Car si $I_{th} = 2I_{rh}$ alors $t = t_{ch}$

Plus la chronaxie est grande, plus le courant doit être intense pour activer l'élément nerveux. La valeur de la chronaxie distingue ainsi les différents éléments du tissu nerveux. Elle est très différente pour les axones myélinisés et les corps cellulaires. Selon Ranck, les fibres myélinisées de gros diamètre du système nerveux central (SNC) ont des chronaxies de l'ordre de 30 à 200 μs , alors que celles des dendrites et des corps cellulaires se situent entre 1 et 10 ms. Des résultats comparables ont été obtenus dans le cortex visuel du rat où les chronaxies sont de 270 μs pour la substance blanche sous-corticale, 380 μs pour la matière grise corticale et 15 ms pour les corps cellulaires des cellules corticales (Nowak et Bullier, 1998).

Peu d'études se sont attelées à déterminer la valeur de ces paramètres chez l'homme mais celle d'Holsheimer (Holsheimer et al., 2000) mérite toute notre attention. Cette étude a consisté à réaliser chez des patients traités par SCP-HF (pour la maladie de Parkinson [GPI] ou le tremblement essentiel [Vim]) des mesures de chronaxie (ou constante de temps amplitude-durée). Les voltages « seuil » pour l'élimination du tremblement étaient déterminés pour différentes largeurs d'impulsions et à 130 Hz. Les chronaxies étaient calculées sur la base de l'approximation linéaire de Weiss. La valeur moyenne était $65 \pm 26 \mu s$ pour le thalamus et $75 \pm 25 \mu s$ pour le GPI. Les auteurs concluent que dans les deux cibles les éléments stimulés en priorité sont les gros axones myélinisés, dont il est classique de considérer que les chronaxies se situent entre 30 et 200 μs (cf. supra), c'est-à-dire à des valeurs nettement

inférieures à celles des dendrites ou des corps cellulaires. Aussi faut-il en conclure que dans la plupart des cas, les paramètres de stimulation sont tels que les axones sont stimulés de façon très prioritaire par rapport aux corps cellulaires (cas typique d'une stimulation subthalamique : 60 μs , 130 Hz, 2,53 V) (Krack et al., 2003 ; Limousin et al., 1998 ; Lozano et al., 2009).

Si la stimulation extracellulaire active préférentiellement les fibres, elle le fait quelle que soit la fréquence de stimulation. En effet, d'après les constatations peropératoires, lors de la phase de *testing* chez les patients Parkinsoniens, en cas de localisation trop latérale de la microélectrode par rapport au STN, la diffusion du courant induit une authentique contraction hémicorporelle controlatérale due à la stimulation des fibres cortico-spinales de la capsule interne. Si la stimulation de fibres inhibait leur activité on observerait un déficit hémicorporel transitoire et une contraction à basse fréquence. De même, en cas de localisation trop postérieure par rapport à la cible, il est classique d'induire des paresthésies par stimulation des fibres lemniscales.

2.2. Taille des axones

Un élément important également à souligner est que le seuil d'excitabilité des axones varie inversement avec leur diamètre. En règle générale, les axones dont le diamètre est le plus grand ont les seuils d'excitation les plus bas. Plus l'axone est large, plus la résistance axiale au flux de courant longitudinal est faible car le nombre de porteurs de charge intracellulaires (ions) par unité de longueur est plus important. Ainsi une plus grande fraction du courant total pénètre dans l'axone, ce qui fait qu'il est dépolarisé plus efficacement. Cette notion théorique peut avoir son intérêt dans un

environnement constitué de fibres de petits diamètres et de fibres de gros diamètres, car l'effet d'un stimulus aura tendance à exciter prioritairement les *fibres de gros diamètre*.

2.3. Distance entre éléments excitables et électrode

Un facteur dans la réponse est la distance entre les éléments excitables et l'électrode. Rhéobase et chronaxie augmentent de façon linéaire avec la distance au site de stimulation. De plus, les courants monopolaires cathodiques qui excèdent de plus de huit fois le seuil peuvent bloquer le potentiel d'action des axones (Ranck, 1975). Ainsi à des hautes amplitudes, les éléments de proximité immédiate pourraient être en quelque sorte « sidérés » et les éléments les plus à distance ne recevoir qu'une stimulation très faible, et les éléments intermédiaires situés dans une sorte de « coquille » être activés (*Shell like distribution* (Ranck, 1975)).

2.4. Topographie de l'électrode par rapport aux différents constituants du neurone

Les travaux de Gustafsson et Jankowska (Gustafsson et Jankowska, 1976) sont intéressants à ce sujet. Cette équipe s'est intéressée au mode d'activation des cellules nerveuses par application d'un courant extracellulaire en enregistrant une cellule donnée avec une électrode et en appliquant des courants électriques à cette même cellule avec une autre électrode. Ces études ont été réalisées sur les motoneurons de chat. L'évocation directe de potentiels d'action était définie par leur apparition sur un mode *tout ou rien* avec une latence inférieure à 5 ms. Des corrélations ont pu être établies entre des positions différentes des électrodes par rapport à la cellule et les seuils d'excitation directe de ces cellules :

- les seuils les plus bas (5 μ A) furent trouvés à proximité du segment initial de l'axone ;
- des seuils plus élevés mesurés à proximité du soma et des seuils encore plus élevés à hauteur des structures dendritiques.

Si la stimulation active préférentiellement les axones, de nouvelles questions apparaissent car stimulé en un point un axone émet des potentiels d'action ortho- et antidromiques. La stimulation cérébrale profonde correspond à une situation non physiologique totalement singulière, proche d'une situation expérimentale. L'électrode stimule des axones à des endroits inédits et donne naissance à des potentiels d'action orthodromiques à l'origine d'un relargage de neurotransmetteurs aux terminaisons axonales mais également à des potentiels d'action antidromiques qui vont remonter jusqu'aux corps cellulaires et même emprunter en chemin des collatérales d'axones, cette fois-ci dans un sens orthodromique (voir plus bas).

2.5. Modélisation de la distribution du champ électrique autour de l'électrode

La plupart des équipes de neurochirurgie utilisent le même type d'électrode de stimulation: quadripolaire avec taille des contacts identiques (1,5 mm de haut) et espacement inter-contacts (0,5 mm ou 1,5 mm (Modèle 3389 vs 3387, Medtronic®, Minneapolis). L'équipe de Coubes et al. a récemment montré dans un travail de modélisation (modèle homogène et isotrope) que les caractéristiques géométriques de l'électrode (design spécifique) influencent de façon très nette la distribution du champ électrique (Vasques et al., 2010) et notamment qu'une électrode à deux contacts (hauteur de 2,5 mm) semble plus appropriée par exemple pour la stimulation du GPi postéroventral, ce design spécifique permettant une diminution d'impédance et une distribution plus

homogène du champ électrique. Il appartient maintenant de corrélérer ce pattern de distribution aux résultats cliniques et d'analyser si de tels résultats sont transposables à une autre structure comme le noyau subthalamique. Il est clair que la distribution du champ électrique sera également influencée par l'environnement anatomique et les différences d'homogénéité tissulaire induites par les interfaces gris-blanc et par l'anisotropie liée à l'orientation des fibres.

Se posent alors plusieurs questions :

- quel est l'effet de la stimulation sur les structures cibles de la structure excitée ou en d'autres termes la libération de neurotransmetteurs évoquée par les potentiels d'action orthodromiques se maintient-elle dans le temps ? ;
- quel est l'effet de la stimulation sur les corps cellulaires dont les axones sont excités de façon antidromique ?

3. Effets orthodromiques et antidromiques de la stimulation cérébrale profonde

3.1. Effet sur les corps cellulaires au site de la stimulation

Les nombreuses études d'électrophysiologie ont d'une façon générale fourni des résultats convergents et montrent que l'activité des corps cellulaires de la structure cible est inhibée en termes de fréquence de décharge juste après la fin de la stimulation ou pendant la stimulation (Benazzouz et al., 1995; Beurrier et al., 2001; Boraud et al., 1996; Degos et al., 2005; Dostrovsky et al., 2000; Garcia et al., 2003; Garcia et al., 2005; Filali et al., 2004; Magarinos-Ascone et al., 2002; Maltete et al., 2007; Meissner et al., 2007; Tai et al., 2003; Welter et al., 2004). La plupart des travaux ayant observé l'effet de la stimulation sur la structure stimulée (site d'enregistrement et de stimulation identiques) ont conclu à une inhibition de l'activité de cette dernière.

Le mécanisme de cette inhibition n'est pas clair mais il est possible qu'il traduise, au moins en partie, la propagation antidromique de potentiels d'action induits par la stimulation sur les axones efférents de cette structure qui collisionnent avec les potentiels orthodromiques spontanés. Lorsque la fréquence de stimulation est très supérieure à la fréquence de décharge spontanée du neurone (cas de la haute fréquence), son activité intrinsèque se trouverait annihilée. Toutefois, on devrait enregistrer à la place les potentiels d'action antidromiques générés par la stimulation (Garcia et al., 2003). Une interprétation est que ces potentiels d'action antidromiques n'envahissent pas les corps cellulaires et restent le plus souvent à l'état de potentiel de segment initial d'axone. Une autre interprétation est que dans le cas d'enregistrements extracellulaires ces potentiels d'action antidromiques qui ont une latence très faible (enregistrement et stimulation au même lieu) sont confondus avec l'artéfact de stimulation. Ainsi, l'inhibition somatique n'implique pas nécessairement une absence d'activité de leurs axones efférents. En effet, dans cette situation non physiologique, du fait du site d'initiation de potentiels d'action au sein des fibres elle-même, l'activité somatique se trouve découpée de l'activité axonale. Ce principe de découplage somato-axonal a été démontré par des travaux de modélisation (McIntyre et al., 2004a).

Le concept de *dual-effect* est un peu différent. L'étude de Garcia et al. (2003, 2005a, b) a consisté à étudier les effets de la stimulation cérébrale profonde sur l'activité du noyau subthalamique en distinguant haute et basse fréquence. Il s'agit d'une étude sur tranches de cerveaux de rat naïf ou déplété en dopamine -les rats avaient subi la veille une injection de réserpine et d'un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase afin de dépleter les terminaisons synaptiques en dopamine - utilisant la méthode des enregistrements intracellulaires avec une technique de suppression des artéfacts. D'une part, la stimulation à basse fréquence (10 Hz) ne modifie pas de façon

significative l'activité des neurones du STN. D'autre part, pour les fréquences pertinentes pour l'effet thérapeutique (80–130 Hz), la stimulation a entraîné un double-effet :

- suppression complète de l'activité spontanée (pathologique) ;
- genèse d'un pattern robuste constitué d'activités en bouffées de PA avec chaque PA strictement corrélé temporellement à un pulse de stimulation (PA très probablement antidromiques).

En conclusion, localement la stimulation active très probablement les neurones de façon antidromique, en activant d'abord leurs axones. Le résultat sur l'activité des corps cellulaires au lieu de la stimulation est controversé mais cela n'a pas fonctionnellement d'importance. *Ce qui est important est ce qui se passe dans les structures connectées au site de la stimulation.*

3.2. Effet des potentiels d'action orthodromiques (la stimulation) sur les structures cibles des fibres stimulées

L'analyse en électrophysiologie des travaux ayant observé l'activité dans une structure cible à distance du site de stimulation sur des modèles animaux (rats, primates MPTP) ou chez les patients Parkinsoniens (Anderson et al., 2003 ; Bosch et al., 2011 ; Degos et al., 2005 ; Hashimoto et al., 2003 ; Maurice et al., 2003) ainsi que certains travaux d'imagerie métabolique et fonctionnelle (Perlmutter et al., 2002) montrent des résultats compatibles avec l'activation orthodromique des axones (augmentation de la fréquence de décharge et/ou d'activité des structures cibles). Ils montrent également un impact très important sur le mode de décharge. Aucune étude électrophysiologique n'autorise à dire si cet effet perdure dans le temps (temps court de stimulation dans la plupart des études comparées au temps de stimulation clinique) et donc si la libération de neurotransmetteur se maintient pendant toute la durée de la stimulation. Une question importante est donc de savoir si ces excitations orthodromiques efférentes peuvent suivre la haute fréquence (> 100 Hz). Ceci semble très peu probable pour plusieurs raisons : l'activation des structures cibles en aval du noyau stimulé secondairement à la génération de potentiels d'action orthodromiques par les axones efférents stimulés semble incompatible avec le phénomène d'inhibition fonctionnelle observé (effet similaire à une lésion) et remettrait radicalement en cause les notions physiologiques classiques du fonctionnement des noyaux gris centraux. Selon le modèle classique (Alexander et al., 1986, 1990), un tel effet devrait considérablement aggraver l'akinésie en renforçant le tonus exciteur glutamatergique sur les structures de sortie des noyaux gris centraux (SNr/GPi), ce qui s'avère en totale contradiction avec les résultats cliniques. Cette apparente contradiction pourrait être considérée comme soulignant la limite du modèle plutôt que comme un argument en défaveur du phénomène d'activation pérenne des structures cibles. Ce modèle correspond en effet à un système séquentiel où les excitations et les inhibitions se propagent d'une manière sérielle et hiérarchique. Une telle dynamique reflète un raisonnement qui extrapole la physiologie de l'anatomie. Un neurone unique (Macroneurone) se substitue conceptuellement et artificiellement aux structures entières et la dynamique qui en est inférée correspond à la réponse éventuelle d'un neurone unique dans une telle configuration anatomique. Il semble clair que ceci constitue une simplification excessive. À la place, l'architecture anatomique des ganglions de la base peut être revue comme un jeu de boucles de systèmes oscillants avec ré-entrées non linéaires dont le mode de fonctionnement est bien plus complexe (Montgomery et Gale, 2008). Il est maintenant établi que dans le cas de la maladie de Parkinson des oscillations synchrones dans la bande de fréquence bêta existent au sein du cortex moteur et des ganglions de la base en situation pathologique. Elles sont corrélées à l'akinésie

et supprimées par la stimulation (Brown, 2006). Par quels mécanismes ?

Au sein du laboratoire, les travaux les plus récents ont montré que dans les neurones pallidiaux (GP), la stimulation subthalamique à haute fréquence remplace les excitations de grande amplitude par des excitations de très faible amplitude (Ammari et al., 2011) après quelques minutes de stimulation. Ceci tend à confirmer le fait que la neurotransmission ne suit pas la haute fréquence (Zheng et al., 2011). L'équipe de R. Llinas avait également montré utilisant un marqueur sensible au voltage que la stimulation à haute fréquence du thalamus ventrolatéral ne conduit pas à une excitation prolongée des neurones corticaux (Urbano et Llinas, 2002). Des résultats similaires ont été obtenus par Moran et al., 2011 qui observent une baisse de la capacité du STN à transférer de l'information à ses structures cibles pendant la stimulation du STN dans un modèle primate de la maladie de Parkinson.

En conclusion, la SCP-HF déafférenterait « fonctionnellement » les structures cibles de la structure stimulée, un effet compatible avec la similitude entre l'effet clinique d'une lésion et celui d'une stimulation (voir hypothèses proposées).

3.3. Effet des potentiels d'action antidromiques par la stimulation sur les structures afférentes au lieu de la stimulation

En théorie, en plus des effets orthodromiques classiques, la SCP-HF donne lieu à l'activation rétrograde des axones afférents à la structure stimulée mais cet effet est-il vraiment démontré ?

L'activation antidromique des axones situés dans l'environnement de l'électrode de stimulation a été démontrée par de nombreuses études. Ashby et al. (Ashby et al., 2001) ont réalisé l'enregistrement de potentiels évoqués au niveau du scalp par la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique. Les potentiels évoqués de surface sont enregistrés en réponse à l'application d'un stimulus simple, d'un doublet de stimulus et d'un train de stimulation délivré par les plots d'une électrode de stimulation subthalamique chez six patients Parkinsoniens. Sur neuf des 11 côtés testés, l'application d'un stimulus unique évoquait un potentiel cortical avec une latence d'environ 3 ms dont l'amplitude était la plus grande au niveau du cortex frontal. Sa courte chronaxie (50 μ s) et sa période réfractaire impliquaient que ce potentiel évoqué cortical provenait de l'excitation d'éléments nerveux à bas seuil d'activation, comme les gros axones myélinisés, plutôt que de l'excitation orthodromique des corps cellulaires. Ces potentiels pouvaient suivre une fréquence de stimulation de 100 Hz sans changement d'amplitude. Étant données ces latences très courtes, il est hautement probable que ces réponses traduisent la stimulation antidromique d'axones corticofuges myélinisés, cheminant dans l'environnement du noyau subthalamique. Le fait que ces potentiels suivent des stimulations à haute fréquence est une des caractéristiques classiques utilisées pour vérifier le caractère antidromique d'une réponse à une stimulation neuronale.

Des potentiels à latence courte induits dans le cortex par la stimulation du noyau subthalamique ont aussi été démontrés chez des rats anesthésiés (Li et al., 2007) ou conscients (Dejean et al., 2009). Ils sont compatibles avec une activation antidromique des fibres corticofuges. Chomiak et Hu (Chomiak et Hu, 2007) indiquent que l'excitation antidromique du cortex est fortement influencée par la myéloarchitecture du site de stimulation et par l'excitabilité individuelle des neurones corticaux. Du fait du rapport géométrique entre axone et soma, l'efficacité de l'activation antidromique des somas est faible. Les expériences d'optogénétique (Gradinaru et al., 2009) ont également confirmé que la stimulation à des effets sur le cortex médiés par voie antidromique et surtout que ces effets semblent nécessaires pour l'obtention des effets bénéfiques moteurs de la stimulation subthalamique.

Kuriakoze et al. (Kuriakose et al., 2010) ont récemment décrit les effets corticaux de la stimulation subthalamique et ont souligné leur importance quant aux bénéfices cliniques de la stimulation (genèse de potentiels évoqués corticaux et augmentation de l'excitabilité corticale à intervalles spécifiques suite à des activations à latence courte des afférences corticosubthalamiques par voie antidromique et à la transmission d'influx à latence plus longue via le réseau ganglions de la base-thalamo-cortical).

À l'issue de ce qui a été développé dans les deux précédentes parties, il apparaît que la stimulation cérébrale profonde exerce très probablement son action via la stimulation préférentielle des gros axones myélinisés et qu'elle est à l'origine d'effets locaux et à distance via l'activation ortho- et antidromique de cibles pour aboutir, in fine à la modulation de l'activité pathologique d'un réseau.

4. Quels sont les axones cibles dans le cas de la stimulation de la région subthalamique ?

Une des questions clés est celle de l'identité des axones et des circuits anatomo-fonctionnels mis en jeu et qui rendent compte de l'effet clinique. Le noyau subthalamique est situé dans un environnement complexe composé de nombreux axones réalisant des connexions spécifiques, qu'ils s'agissent de fibres de passage ou de connexions afférentes et efférentes (Hamani et al., 2004).

Les modélisations (Wu et al., 2001 ; McIntyre et al., 2004b ; Hemm et al., 2005a ; Hemm et al., 2005b) ont permis d'étudier les relations entre le volume de tissu stimulé et les paramètres électriques. Le volume de stimulation d'une stimulation monopolaire cathodique inclut les axones dans un rayon de 2,5 mm autour du plot négatif, ce qui implique de nombreux candidats potentiels : axones corticospinaux de la capsule, axones cortico-subthalamiques, pallido-thalamiques des champs de Forel (anse et faisceau lenticulaires), axones subthalamo-nigraux, ou encore pédonculopontins.

Les travaux exposés ci-dessus ont mis en lumière plusieurs mécanismes d'action. Une question s'impose alors. Parmi ces différents mécanismes, lequel est pertinent pour expliquer l'effet clinique ? S'agit-il de l'inhibition de l'activité du corps cellulaire et/ou la modulation antidromique de l'activité corticale, et/ou la modulation orthodromique de l'activité des neurones cibles du noyau subthalamique ?

Pour cela, l'idéal est de disposer d'un protocole expérimental permettant de tester sélectivement chacune des hypothèses. Les méthodes électrophysiologiques sont relativement limitées par le fait que la stimulation s'applique à tous les axones en même temps et par la présence d'artéfacts de stimulation. Les méthodes de soustraction d'artéfact portent toujours en elle intrinsèquement la critique de suppression intempestive d'une activité pertinente synchrone de l'artéfact. L'équipe de K. Deisseroth a publié en 2009 un travail reposant sur l'optogénétique qui a permis de tester différentes hypothèses à la fois en termes de mécanismes (inhibition, excitation, cellules gliales, fibres afférentes) et de types de voies axonales. La force a été de pouvoir corrélérer les effets électrophysiologiques aux effets cliniques afin de déterminer quel effet électrophysiologique était pertinent pour l'effet clinique.

4.1. Optogénétique

L'optogénétique permet en théorie de réaliser l'activation ou l'inhibition spécifique d'un type de neurone et s'avère donc extrêmement prometteuse pour disséquer les mécanismes physiologiques dans la circuiterie des ganglions de la base. Gradinaru et al. (Gradinaru et al., 2009) ont utilisé la propriété des canaux ioniques transmembranaires de la rétine d'être activés par une stimulation lumineuse (canal rhodopsine) et ont modifié ces canaux

pour qu'une stimulation lumineuse délivrée par une fibre optique conduise soit à l'activation soit à l'inhibition des cellules transfectées. Elle suppose en effet la transfection préalable d'un vecteur viral permettant l'expression spécifique d'un type de rhodopsines modifiées dans certains neurones et pas dans d'autres. Des lignées de rats génétiquement modifiées ont été ainsi spécifiquement conçues afin que leurs neurones subthalamiques ou bien leurs axones afférents expriment des canaux ou transporteurs ioniques sensibles à la lumière rendant ainsi possible de les inhiber ou les activer à la demande, sélectivement.

Dans un modèle rongeur classique de maladie de Parkinson (injection de 6-hydroxydopamine), ils observent que ni l'inhibition ni l'excitation des neurones subthalamiques n'ont d'effet thérapeutique sur le syndrome Parkinsonien. Il est plus que surprenant que l'inhibition du STN ne soit pas associée à une amélioration motrice (Bergman et al., 1990). La protéine utilisée pour inactiver les neurones subthalamiques est un transporteur d'ions chlorures (transport de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule) (Zhang et al., 2007). Or l'entrée excessive d'ions chlorures (évoquée par une activation à haute fréquence) ne peut être compensée rapidement par leur sortie via le transporteur adéquat (transport des ions chlorures de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule). Il en résulte une augmentation importante de la concentration intracellulaire en ions chlorures et il est probable que la stimulation haute fréquence n'aboutisse plus dans la durée à une hyperpolarisation des neurones mais à leur excitation.

L'expérience suivante est plus intéressante. Ils ont testé la stimulation sélective des fibres afférentes au noyau subthalamique, ce qui a entraîné des effets marqués sur le syndrome Parkinsonien. Quant à l'identité des fibres afférentes à l'origine de l'effet, les auteurs ont pu déterminer qu'il ne s'agissait pas des fibres pallido-thalamiques, nigro-subthalamiques (SNr) ou pédonculopontines. Ils ont alors testé l'activation des fibres cortico-subthalamiques dont les somas sont situés dans la couche V du cortex moteur M1 et montré que leur stimulation optique était à l'origine d'une amélioration motrice significative. Ils ont de plus démontré que ces axones étaient recrutés de façon antidromique par la stimulation optique du STN. En l'état actuel des connaissances, il apparaît que la stimulation subthalamique à haute fréquence produit des effets thérapeutiques au moins en partie par activation antidromique des afférences cortico-subthalamiques (voie hyperdirecte). C'est effectivement à proximité immédiate du noyau subthalamique ou de son pôle dorsolatéral que l'ensemble des fibres afférentes au STN convergent, se rassemblent en un faisceau compact pouvant être stimulé efficacement pour ensuite moduler l'ensemble du réseau sensori-moteur. Une façon de tester cette hypothèse serait d'intégrer et fusionner dans le logiciel de planification stéréotaxique une imagerie de tenseur de diffusion montrant la tractographie de ces fibres et leur arrivée au niveau du STN. Un design d'électrode permettant d'orienter le champ électrique et la distribution des charges spécifiquement dans cette zone serait idéal.

4.2. Stimulation asservie

Dans un modèle primate de la maladie de Parkinson (MPTP), l'équipe de Bergman a testé mais d'une façon différente l'hypothèse de l'implication du cortex moteur. Ainsi, la stimulation haute fréquence du GPi est beaucoup plus efficace sur les symptômes moteurs lorsqu'elle est déclenchée par l'activité corticale que lorsqu'elle est appliquée en circuit ouvert (Rosin et al., 2011). La projection du cortex M1 directement sur le STN (voie hyperdirecte) en ferait un candidat idéal en tant que structure de référence (Nambu et al., 1996) pour la stimulation à circuit fermée du STN.

5. Hypothèses proposées

Nous proposons que la stimulation haute fréquence du noyau subthalamique exerce des effets orthodromiques (vers les neurones cibles de la structure stimulée) et des effets antidromiques (vers les structures afférentes à la structure stimulée). Ce dernier effet notamment rend la SHF différente d'une simple lésion.

Dans le cas de la cible subthalamique, nous proposons que sa stimulation à haute fréquence abolit son activité pathologique due à l'absence de dopamine et la remplace par une nouvelle activité de faible amplitude et de faible fréquence. Cette nouvelle activité de repos dans les structures cibles du STN serait compatible avec la réalisation des mouvements automatisés dont les ganglions de la base sont responsables.

Du point de vue antidromique, la stimulation à haute fréquence des fibres afférentes au STN et notamment des fibres cortico-subthalamiques entraînerait la genèse de potentiels d'action antidromiques qui en montant vers le cortex moteur collisionneraient avec les potentiels d'action orthodromiques spontanés descendants vers le STN. En résultat, les potentiels d'action descendants spontanés, arrêtés par les potentiels d'action ascendants évoqués par la SHF, ne peuvent plus exciter les neurones du STN. Si la fréquence des potentiels d'action antidromiques est de beaucoup supérieure à celle des potentiels d'action spontanés descendants, les potentiels antidromiques pourraient changer l'activité de réseau du cortex moteur.

6. Conclusion

D'intenses recherches et de nombreuses données accumulées depuis maintenant plus d'une vingtaine d'années ont permis de décrire les différents effets de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence qui dans le cas de la stimulation sous-thalamique semble aboutir à une désafférentation fonctionnelle de la structure stimulée et à la modulation pour partie antidromique de l'activité pathologique corticale. Les outils technologiques les plus sophistiqués ont permis malgré tout d'avancer considérablement et devraient encore permettre d'aller plus loin et de comprendre comment la stimulation aboutit à la suppression des activités oscillatoires synchrones dans la bande bêta et à l'amélioration des symptômes dans le cas, par exemple, de la maladie de Parkinson. Une meilleure compréhension des mécanismes devraient en retour nous permettre d'améliorer les techniques de neuromodulation (changement de site de stimulation, de mode de stimulation) et se traduire par un meilleur bénéfice thérapeutique pour les patients. Il est souhaitable que ces avancées dépassent le domaine des mouvements anormaux et ouvrent la voie aux autres champs d'investigation thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- Ackermans, L., Temel, Y., Visser-Vandewalle, V., 2008. Deep brain stimulation in Tourette's Syndrome. *Neurotherapeutics* 5, 339–344.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., DeLong, M.R., 1990. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog. Brain Res.* 85, 119–146.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.
- Ammari, R., Bioulac, B., Garcia, L., Hammond, C., 2011. The subthalamic nucleus becomes a generator of bursts in the dopamine-depleted state. its high frequency stimulation dramatically weakens transmission to the globus pallidus. *Front Syst. Neurosci.* 5, 43.
- Anderson, M.E., Postupna, N., Ruffo, M., 2003. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J. Neurophysiol.* 89, 1150–1160.
- Andrade, D.M., Hamani, C., Lozano, A.M., Wennberg, R.A., 2010. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. *Epilepsia* 51, 1314–1316.
- Ashby, P., Paradiso, G., Saint-Cyr, J.A., Chen, R., Lang, A.E., Lozano, A.M., 2001. Potentials recorded at the scalp by stimulation near the human subthalamic nucleus. *Clin. Neurophysiol.* 112, 431–437.
- Benabid, A.L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., Pollak, P., 2009. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 8, 67–81.
- Benabid, A.L., Minotti, L., Koudsie, A., de Saint Martin, A., Hirsch, E., 2002. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurgery* 50, 1385–1391 (Discussion 1391–1382).
- Benabid, A.L., Wallace, B., Mitrofanis, J., Xia, R., Piallat, B., Chabardes, S., Berger, F., 2005. A putative generalized model of the effects and mechanism of action of high frequency electrical stimulation of the central nervous system. *Acta Neurol. Belg.* 105, 149–157.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D.M., Hommel, M., Perret, J.E., de Rougemont, J., 1991. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337, 403–406.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., de Rougemont, J., 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl. Neurophysiol.* 50, 344–346.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Seigneuret, E., Hoffmann, D., Gay, E., Perret, J., 1993. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extrapyramidal dyskinesias. *Acta. Neurochir. Suppl. (Wien)*. 58, 39–44.
- Benazzouz, A., Hallett, M., 2000. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology* 55, S13–16.
- Benazzouz, A., Piallat, B., Pollak, P., Benabid, A.L., 1995. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci. Lett.* 189, 77–80.
- Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M.R., 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436–1438.
- Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J., Hammond, C., 2001. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 85, 1351–1356.
- Birdno, M.J., Grill, W.M., 2008. Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics* 5, 14–25.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C., 1996. High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPI) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPI neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci. Lett.* 215, 17–20.
- Bosch, C., Degos, B., Deniau, J.M., Venance, L., 2011. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation generates a concomitant synaptic excitation-inhibition in substantia nigra pars reticulata. *J. Physiol.* 589, 4189–4207.
- Boviatsis, E.J., Stavrinou, L.C., Themistocleous, M., Kouyiialis, A.T., Sakas, D.E., 2010. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta. Neurochir. (Wien)* 152, 2053–2062.
- Breit, S., Schulz, J.B., Benabid, A.L., 2004. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res.* 318, 275–288.
- Brown, P., 2006. Bad oscillations in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 27–30.
- Carron, R., 2008. Les mécanismes d'action de la stimulation cérébrale profonde. Intérêts d'une approche par imagerie calcique. Thèse de doctorat en médecine. Université Joseph Fourier, Faculté de médecine, Grenoble, 22-10-2008; (1), p. 256–257.
- Carron, R., Fraix, V., Maineri, C., Seigneuret, E., Piallat, B., Krack, P., Pollak, P., Benabid, A.L. and Chabardes, S., 2010. High frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus continuous subcutaneous apomorphine infusion therapy: a review. *J. Neural. Transm.*
- Chabardes, S., Kahane, P., Minotti, L., Koudsie, A., Hirsch, E. and Benabid, A.L., 2002. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord.* 4 (Suppl 3), S83–S93.
- Chan, D.T., Zhu, X.L., Yeung, J.H., Mok, V.C., Wong, E., Lau, C., Wong, R., Poon, W.S., 2009. Complications of deep brain stimulation: a collective review. *Asian J. Surg.* 32, 258–263.
- Chomiak, T., Hu, B., 2007. Axonal and somatic filtering of antidromically evoked cortical excitation by simulated deep brain stimulation in rat brain. *J. Physiol.* 579, 403–412.
- Coubes, P., Roubertie, A., Vayssiere, N., Hemm, S., Echenne, B., 2000. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355, 2220–2221.
- Degos, B., Deniau, J.M., Thierry, A.M., Glowinski, J., Pezard, L., Maurice, N., 2005. Neuroleptic-induced catalepsy: electrophysiological mechanisms of functional recovery induced by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 25, 7687–7696.
- Dejean, C., Hyland, B., Arbuthnott, G., 2009. Cortical effects of subthalamic stimulation correlate with behavioral recovery from dopamine antagonist induced akinesia. *Cereb. Cortex.* 19, 1055–1063.

- Deniau, J.M., Degos, B., Bosch, C., Maurice, N., 2010. Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur J Neurosci.* 32, 1080–1091.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., Daniels, C., Deuschl, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., Lorenz, D., Lorenz, S., Mehdorn, H.M., Moringlance, J.R., Oertel, W., Pinski, M.O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G.H., Schatzler, A., Steude, U., Sturm, V., Timmermann, L., Tronnier, V., Trottenberg, T., Wojtecki, L., Wolf, E., Poewe, W., Voges, J., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908.
- Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M., 2002. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 3 (17 Suppl), S63–68.
- Dostrovsky, J.O., Levy, R., Wu, J.P., Hutchison, W.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M., 2000. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J. Neurophysiol.* 84, 570–574.
- Ferraye, M.U., Debu, B., Fraix, V., Goetz, L., Ardouin, C., Yelnik, J., Henry-Lagrange, C., Seignuret, 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, 205–214.
- Filali, M., Hutchison, W.D., Palter, V.N., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O., 2004. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp. Brain Res.* 156, 274–281.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., Kaplitt, M., Sperling, M., Sandok, E., Neal, J., Handforth, A., Stern, J., DeSalles, A., Chung, S., Shetter, A., Bergen, D., Bakay, R., Henderson, J., French, J., Baltuch, G., Rosenfeld, W., Youkilis, A., Marks, W., Garcia, P., Barbaro, N., Fountain, N., Bazil, C., Goodman, R., McKhann, G., Babu Krishnamurthy, K., Papavassiliou, S., Epstein, C., Pollard, J., Tonder, L., Grebin, J., Coffey, R., Graves, N., 2010. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51, 899–908.
- Franzini, A., Ferroli, P., Leone, M., Broggi, G., 2003. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 52, 1095–1099 (Discussion 1099–1101).
- Garcia, L., Audin, J., D'Alessandro, G., Bioulac, B., Hammond, C., 2003. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J. Neurosci.* 23, 8743–8751.
- Garcia, L., D'Alessandro, G., Bioulac, B., Hammond, C., 2005. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci.* 28, 209–216.
- Garcia, L., D'Alessandro, G., Bioulac, B., Hammond, C., 2005a. High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *Trends Neurosci.* 28, 209–216.
- Garcia, L., D'Alessandro, G., Fernagut, P.O., Bioulac, B., Hammond, C., 2005b. Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 94, 3662–3669.
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M., Deisseroth, K., 2009. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354–359.
- Gustafsson, B., Jankowska, E., 1976. Direct and indirect activation of nerve cells by electrical pulses applied extracellularly. *J. Physiol.* 258, 33–61.
- Hamani, C., Saint-Cyr, J.A., Fraser, J., Kaplitt, M., Lozano, A.M., 2004. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 127, 4–20.
- Hammond, C., Ammari, R., Bioulac, B., Garcia, L., 2008. Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord.* 23, 2111–2121.
- Hariz, M.I., 2002. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord.* 17 (Suppl 3), S162–S166.
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Okun, M.S., Patrick, S.K., Vitek, J.L., 2003. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 23, 1916–1923.
- Hemm, S., Mennessier, G., Vayssiere, N., Cif, L., Coubes, P., 2005a. Co-registration of stereotactic MRI and isofieldlines during deep brain stimulation. *Brain Res. Bull.* 68, 59–61.
- Hemm, S., Mennessier, G., Vayssiere, N., Cif, L., El Fertit, H., Coubes, P., 2005b. Deep brain stimulation in movement disorders: stereotactic coregistration of two-dimensional electrical field modeling and magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 103, 949–955.
- Holsheimer, J., Demeulemeester, H., Nuttin, B., de Sutter, P., 2000. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 12, 4573–4577.
- Johnson, M.D., Miodinovic, S., McIntyre, C.C., Vitek, J.L., 2008. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics* 5, 294–308.
- Kahane, P., Depaulis, A., 2010. Deep brain stimulation in epilepsy: what is next? *Curr. Opin. Neurol.* 23, 177–182.
- 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. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934.
- Kuriakose, R., Saha, U., Castillo, G., Udupa, K., Ni, Z., Gunraj, C., Mazzella, F., Hamani, C., Lang, A.E., Moro, E., Lozano, A.M., Hodaie, M., Chen, R., 2010. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex.* 20, 1926–1936.
- Leone, M., 2006. Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol.* 5, 873–877.
- Leone, M., Franzini, A., Broggi, G., Bussone, G., 2006. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 67, 150–152.
- Li, S., Arbutnot, G.W., Jutras, M.J., Goldberg, J.A., Jaeger, D., 2007. Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 98, 3525–3537.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., Benabid, A.L., 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105–1111.
- Lozano, A.M., Dostrovsky, J., Chen, R., Ashby, P., 2002. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. *Lancet Neurol.* 1, 225–231.
- Lozano, A.M., Mahant, N., 2004. Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. *Parkinsonism Relat Disord.* 1 (10 Suppl), S49–S57.
- Lozano, A.M., Gildenberg, P.L., Tasker, R. (Eds.), 2009. *Textbook of functional and stereotactic neurosurgery*, second ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Magarinos-Ascone, C., Pazo, J.H., Macadar, O., Buno, W., 2002. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience* 115, 1109–1117.
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.L., Fontaine, D., du Montcel, S.T., Yelnik, J., Chereau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardes, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.O., Bardinet, E., Chaynes, P., Burbaud, P., Cornu, P., Derost, P., Bougerol, T., Bataille, B., Mattei, V., Dormont, D., Devaux, B., Verin, M., Houeto, J.L., Pollak, P., Benabid, A.L., Agid, Y., Krack, P., Millet, B., Pelissolo, A., 2008. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 359, 2121–2134.
- Maltete, D., Jodoin, N., Karachi, C., Houeto, J.L., Navarro, S., Cornu, P., Agid, Y., Welter, M.L., 2007. Subthalamic stimulation and neuronal activity in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 97, 4017–4022.
- Maurice, N., Thierry, A.M., Glowinski, J., Deniau, J.M., 2003. Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 23, 9929–9936.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J.M., Kennedy, S.H., 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 45, 651–660.
- Mazzone, P., Lozano, A., Stanzione, P., Galati, S., Scarnati, E., Peppe, A., Stefani, A., 2005. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 16, 1877–1881.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., Vitek, J.L., 2004. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol.* 115, 1239–1248.
- McIntyre, C.C., Grill, W.M., Sherman, D.L., Thakor, N.V., 2004a. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J. Neurophysiol.* 91, 1457–1469.
- McIntyre, C.C., Mori, S., Sherman, D.L., Thakor, N.V., Vitek, J.L., 2004b. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin. Neurophysiol.* 115, 589–595.
- McIntyre, C.C., Thakor, N.V., 2002. Uncovering the mechanisms of deep brain stimulation for Parkinson's disease through functional imaging, neural recording, and neural modeling. *Crit Rev Biomed Eng.* 30, 249–281.
- Meissner, W., Guigoni, C., Cirilli, L., Garret, M., Bioulac, B.H., Gross, C.E., Bezard, E., Benazzouz, A., 2007. Impact of chronic subthalamic high-frequency stimulation on metabolic basal ganglia activity: a 2-deoxyglucose uptake and cytochrome oxidase mRNA study in a macaque model of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 25, 1492–1500.
- Montgomery Jr., E.B., Gale, J.T., 2008. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 388–407.
- Moran, A., Stein, E., Tischler, H., Belevsky, K., Bar-Gad, I., 2011. Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Front Syst. Neurosci.* 5, 21.
- 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. *J. Neurosci.* 16, 2671–2683.
- Nowak, L.G., Bullier, J., 1998. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp. Brain Res.* 118, 489–500.
- Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., Meyerson, B., 1999. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354, 1526.
- Nuttin, B., Gabriels, L., Cosyns, P., Gybels, J., 2000. Electrical stimulation of the brain for psychiatric disorders. *CNS Spectr.* 5, 35–39.
- Perlmutter, J.S., Mink, J.W., 2006. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci.* 29, 229–257.
- Perlmutter, J.S., Mink, J.W., Bastian, A.J., Zackowski, K., Hershey, T., Miyawaki, E., Koller, W., Videen, T.O., 2002. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology* 58, 1388–1394.
- Pollak, P., 2007. Deep brain stimulation for movement disorders. In: Jankovic, J. (Ed.), *Parkinson's disease and movements disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 653–691.
- Ranck Jr., J.B., 1975. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.* 98, 417–440.
- Rosin, B., Slovik, M., Mitelman, R., Rivlin-Etzion, M., Haber, S.N., Israel, Z., Vaadia, E., Bergman, H., 2011. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron.* 72, 370–384.
- Schiff, N.D., Giacino, J.T., Kalmar, K., Victor, J.D., Baker, K., Gerber, M., Fritz, B., Eisenberg, B., Biondi, T., O'Connor, J., Kobylarz, E.J., Farris, S., Machado, A., McCagg, C., Plum, F., Fins, J.J., Rezaei, A.R., 2007. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600–603.
- 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 pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 130, 1596–1607.
- Tai, C.H., Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C., Benazzouz, A., 2003. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J.* 17, 1820–1830.
- Torres, N., Chabardes, S., Benabid, A.L., 2011. Rationale for hypothalamus-deep brain stimulation in food intake disorders and obesity. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 36, 17–30.
- Urbano, F.J., Llinas, R.R., 2002. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus and Related systems* 1 (04), 371–378.
- Vasques, X., Cif, L., Mennessier, G., Coubes, P., 2010. A target-specific electrode and lead design for internal globus pallidus deep brain stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 88, 129–137.
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.L., Krystkowiak, P., Benabid, A.L., Cornu, P., Lagrange, C., Tezenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Detante, O., Pillon, B., Ardouin, C., Agid, Y., Destee, A., Pollak, P., 2005. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med.* 352, 459–467.
- Visser-Vandewalle, V., 2007. DBS in tourette syndrome: rationale, current status and future prospects. *Acta. Neurochir. Suppl.* 97, 215–222.
- Vitek, J.L., 2008. Deep brain stimulation: how does it work? *Cleve Clin J Med.* 2 (75 Suppl), S59–s65.
- Welter, M.L., Houeto, J.L., Bonnet, A.M., Bejjani, P.B., Mesnage, V., Dormont, D., Navarro, S., Cornu, P., Agid, Y., Pidoux, B., 2004. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 61, 89–96.
- Wu, Y.R., Levy, R., Ashby, P., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O., 2001. Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov. Disord.* 16, 208–216.
- Zhang, F., Wang, L.P., Brauner, M., Liewald, J.F., Kay, K., Watzke, N., Wood, P.G., Bamberg, E., Nagel, G., Gottschalk, A., Deisseroth, K., 2007. Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature* 446, 633–639.
- Zheng, F., Lammert, K., Nixdorf-Bergweiler, B.E., Steigerwald, F., Volkman, J., Alzheimer, C., 2011. Axonal failure during high frequency stimulation of rat subthalamic nucleus. *J Physiol.* 589 (11), 2781–2793.