



# Explorations neurophysiologiques stéréotaxiques per opératoire

*Dr Bernard Pidoux*

*Laboratoire de Physiologie*

*Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière*

## TRAITEMENT DU TREMBLEMENT PARKINSONNIEN PAR STIMULATION CHRONIQUE DU NOYAU VENTRAL INTERMÉDAIRE DU THALAMUS

A.L. BENABID\*\*\*\*, P. POLLAK\*\*\*\*\*, M. HOMMEL\*\*, J.M. GAIO\*\*\*\*\*  
J. DE ROUGEMONT\*, J. PERRET\*\*

\* Service de Neurochirurgie, Hôpital A. Michallon, CHRU de Grenoble

\*\* Clinique Neurologique, CHRU de Grenoble

\*\*\* Unité de Neurobiologie Préclinique, INSERM U 318, Faculté de Médecine de Grenoble.

---

### RÉSUMÉ

La thalamotomie stéréotaxique du noyau Ventral Intermédiaire (Vim) peut améliorer le tremblement parkinsonien sévère résistant aux médicaments. Afin de diminuer le nombre d'échecs et les effets indésirables, une stimulation chronique à haute fréquence (130 Hz) du noyau Vim a été effectuée chez 4 patients dont deux avaient déjà subi une thalamotomie de l'autre côté. Le tremblement a été supprimé chez tous les patients, au prix de paresthésies légères, avec un recul allant de 2 à 14 mois. Les effets aussi bien bénéfiques que secondaires ont été immédiatement supprimés à chaque arrêt de la stimulation. Ces résultats préliminaires sont encourageants, mais il convient d'apprécier la persistance de l'efficacité au long cours sur un plus grand nombre de cas.

*Treatment of parkinsonian tremor by chronic Vim-thalamic stimulation.*

A.L. BENABID, P. POLLAK, M. HOMMEL, J.M. GAJO, J. DE ROUGEMONT, J. PERRET. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1989, 145: 4, 320-323.

SUMMARY

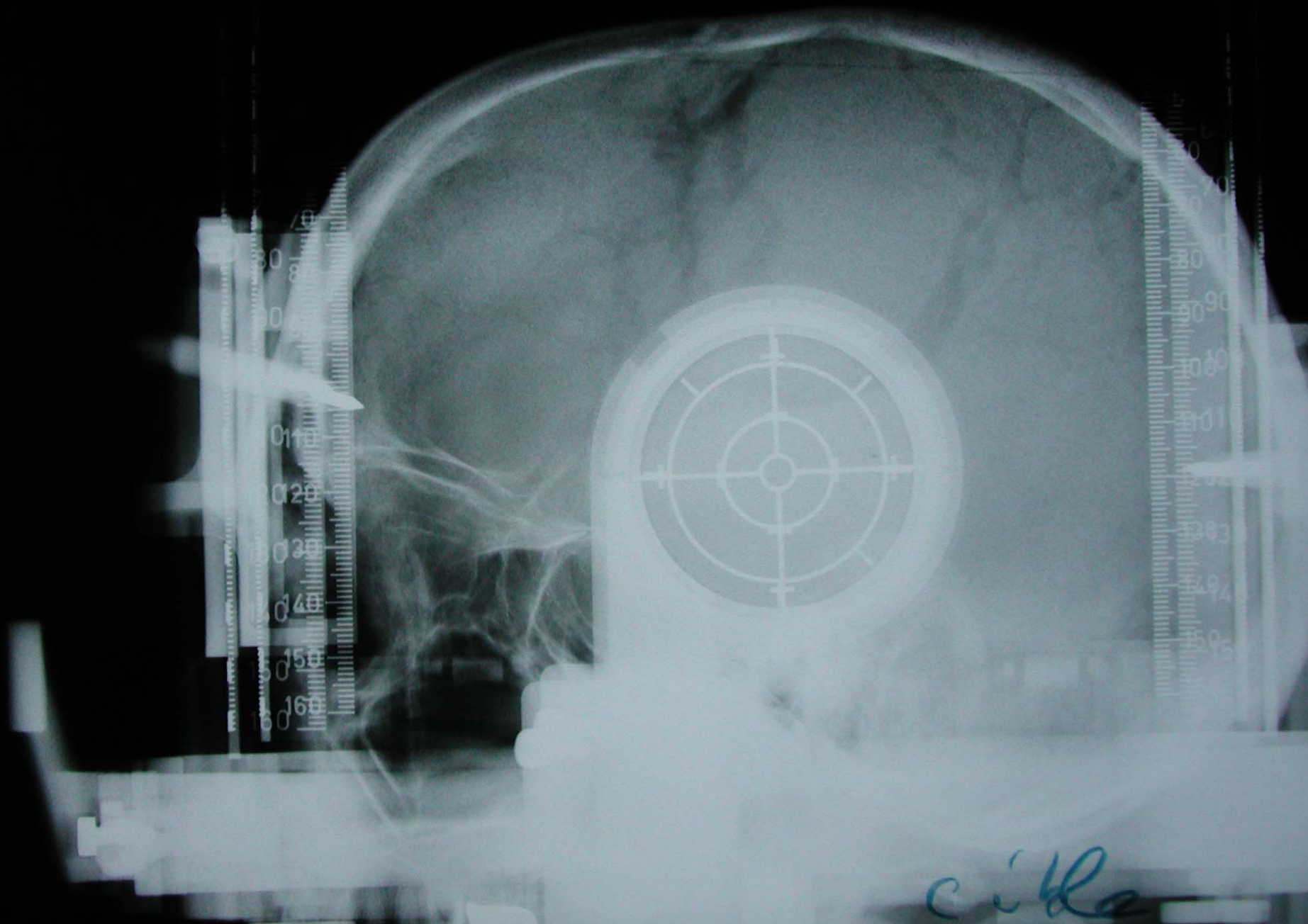
Dans les années 1960s, une intervention neurochirurgicale portant sur un noyau spécifique du thalamus, le Vim, avait la propriété de supprimer ces tremblements sans affecter les mouvements.

Cependant la thermo coagulation devait se limiter à ce noyau de petites dimensions sinon des déficits neurologiques pouvaient apparaître, surtout en cas d'intervention bilatérale.

Le tremblement est un des signes cardinaux de la maladie de Parkinson.

Il peut être discret au début et devenir dans certains cas très invalidant, interférant avec les activités quotidiennes.





*ciba*

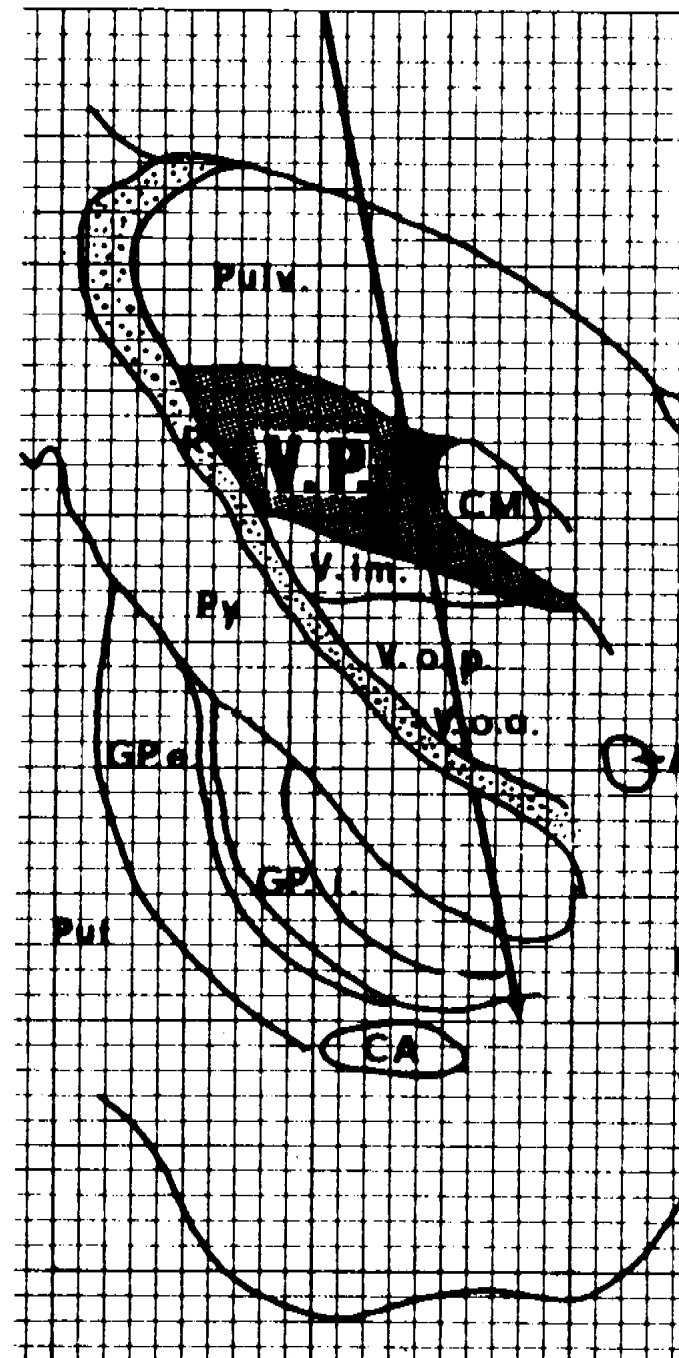
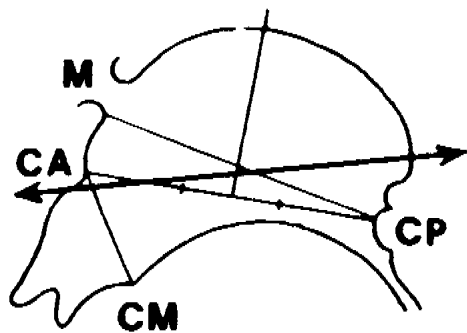
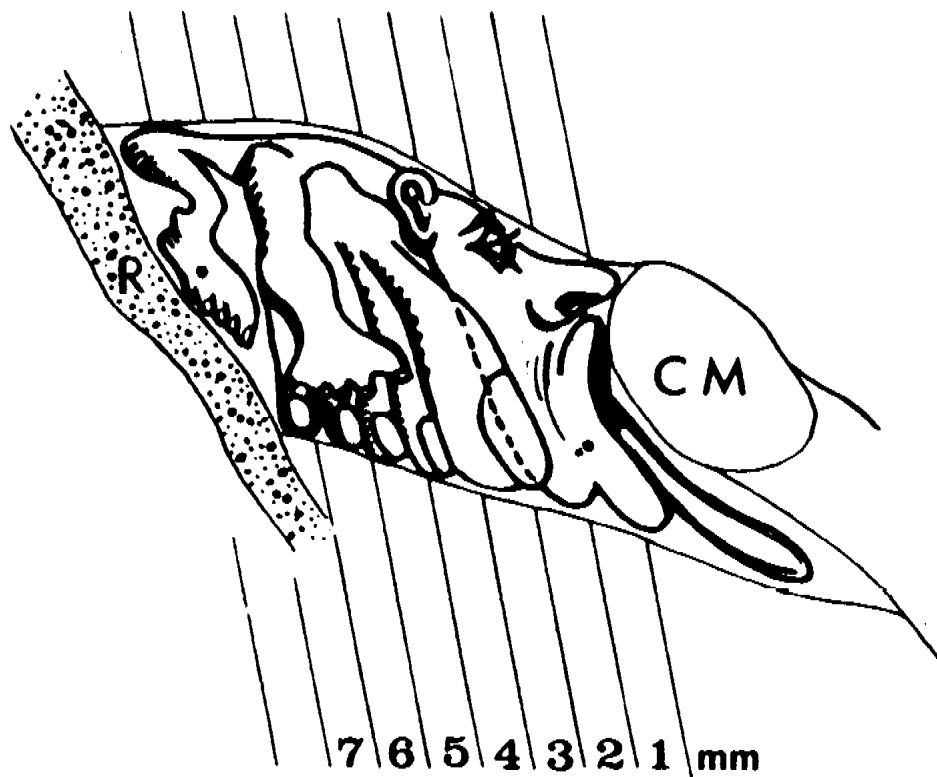
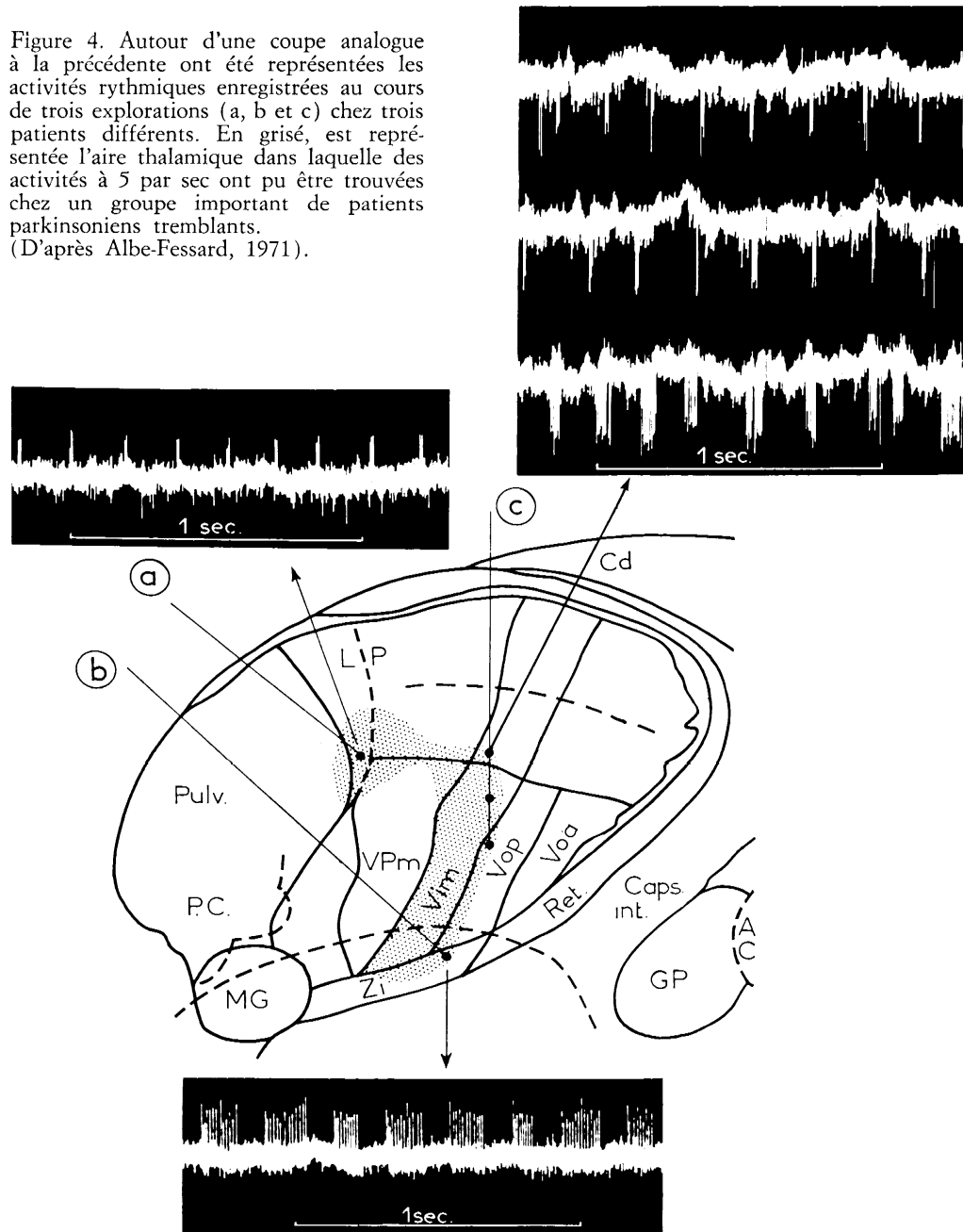
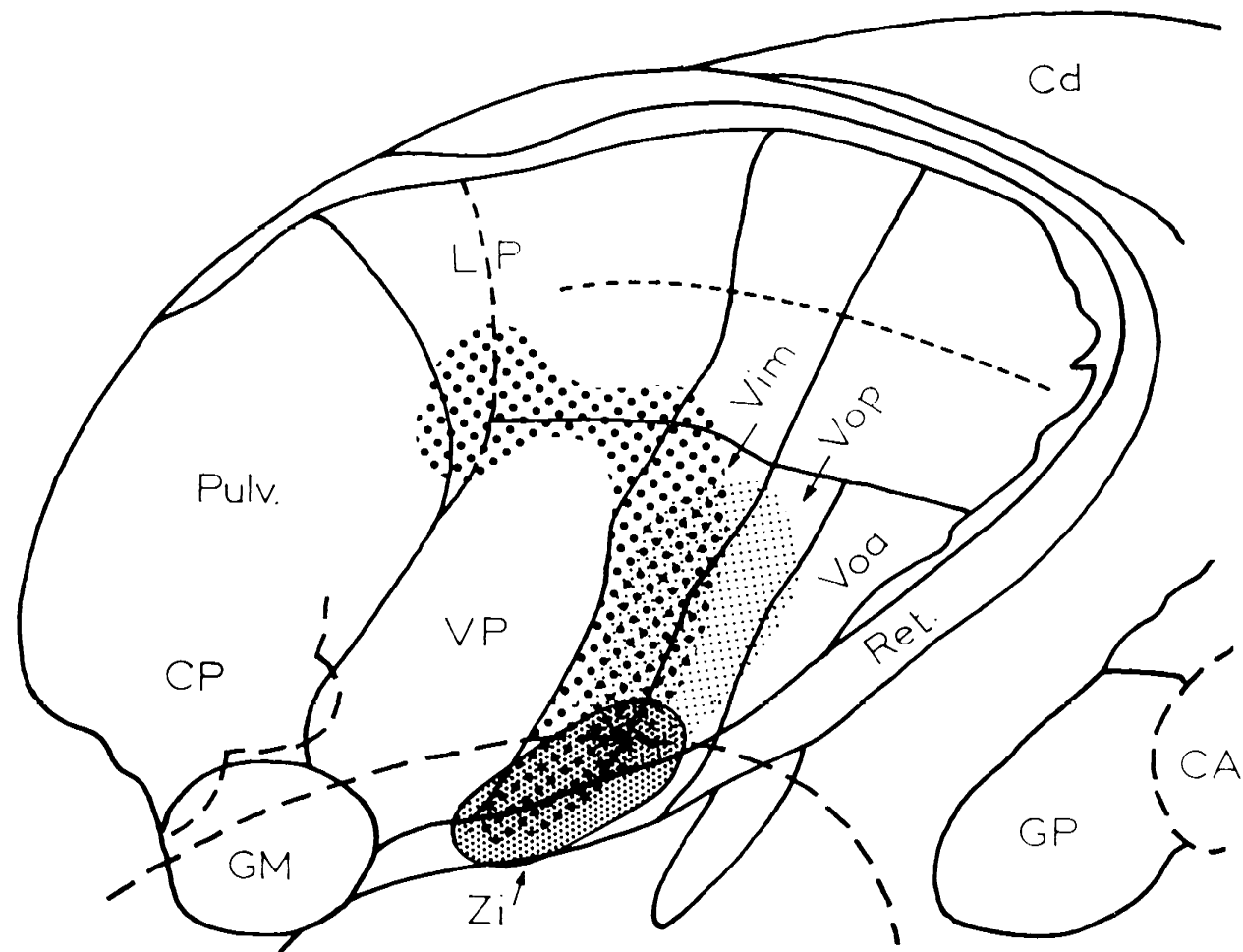


Figure 4. Autour d'une coupe analogue à la précédente ont été représentées les activités rythmiques enregistrées au cours de trois explorations (a, b et c) chez trois patients différents. En grisé, est représentée l'aire thalamique dans laquelle des activités à 5 par sec ont pu être trouvées chez un groupe important de patients parkinsoniens tremblants. (D'après Albe-Fessard, 1971).








-  z. rythmique
-  z. coagulée
-  inhib. tremblement

Figure 7. Sur une coupe sagittale du thalamus sont schématisées, en avant du noyau ventral postérieur, trois zones : la zone dans laquelle sont trouvées des activités rythmiques; celle dont la stimulation inhibe le tremblement; la zone où les lésions thérapeutiques sont le plus souvent réalisées.



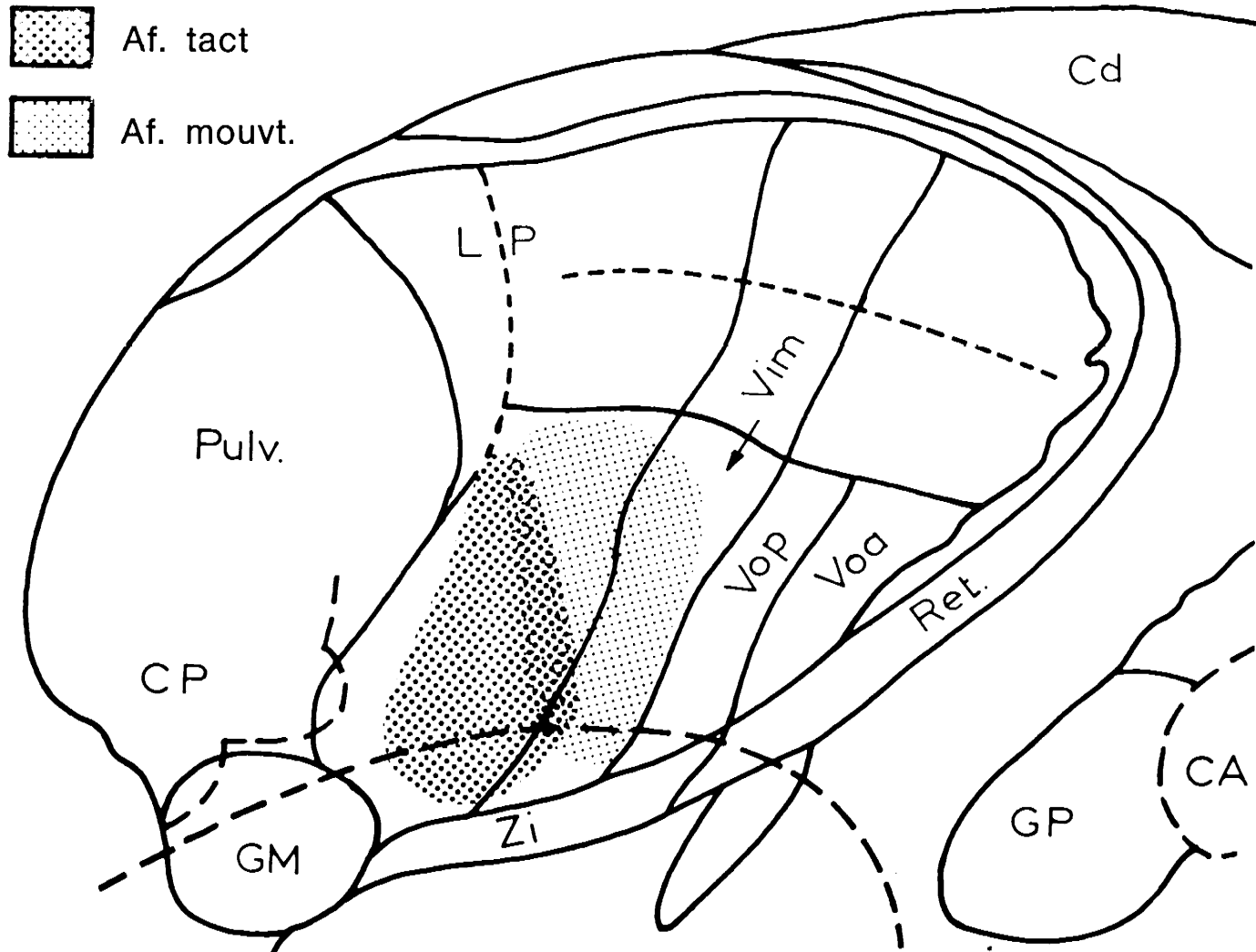


Figure 3. Coupe du thalamus humain dans un plan sagittal se trouvant à 15 mm de la ligne

D. Albe – Fessard, 1967

# Tremblement



# Maladie de Parkinson

Description en 1817

James PARKINSON

médecin londonien

« Essai sur la paralysie agitante »

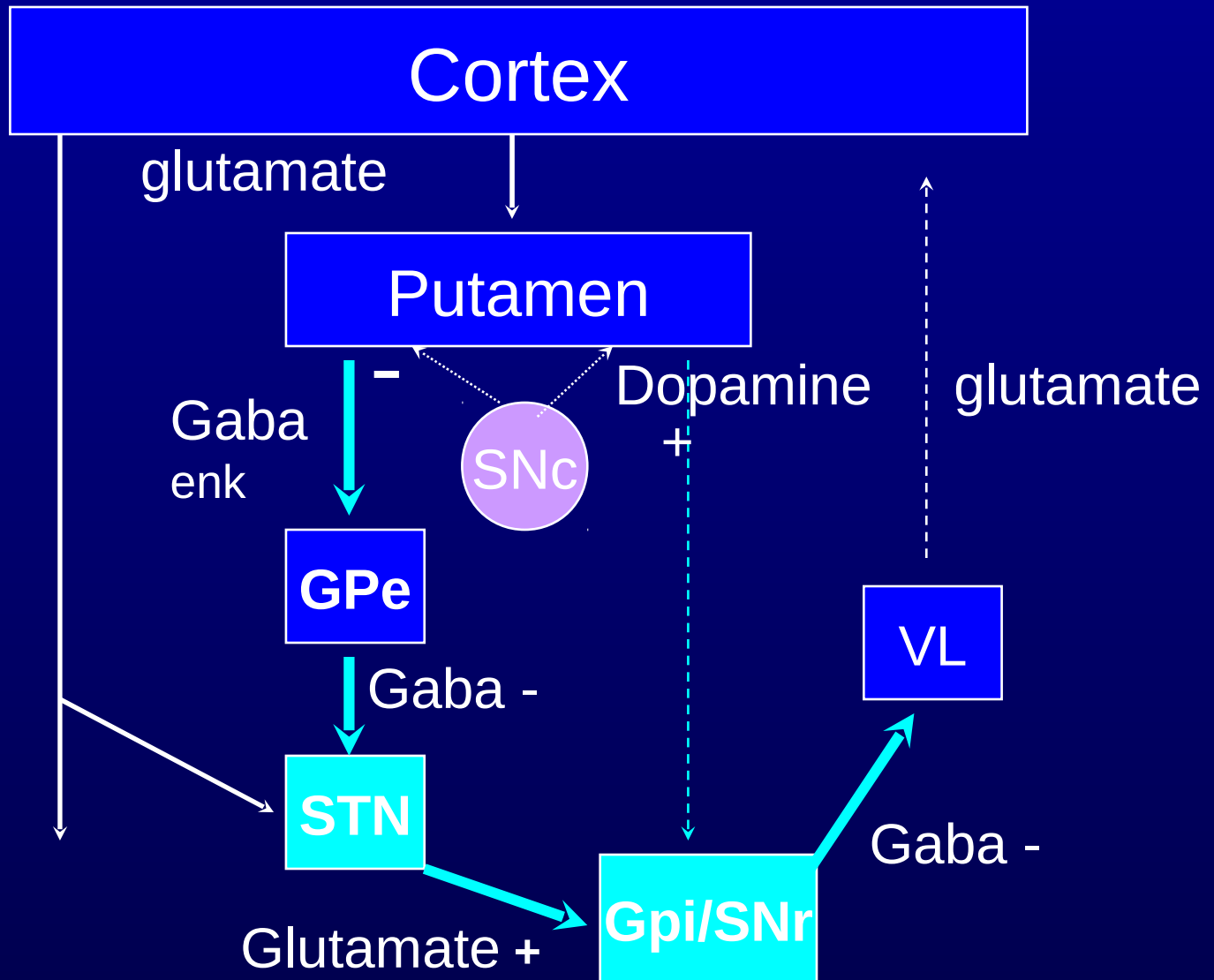
Symptômes : tremblement,  
rigidité, akinésie

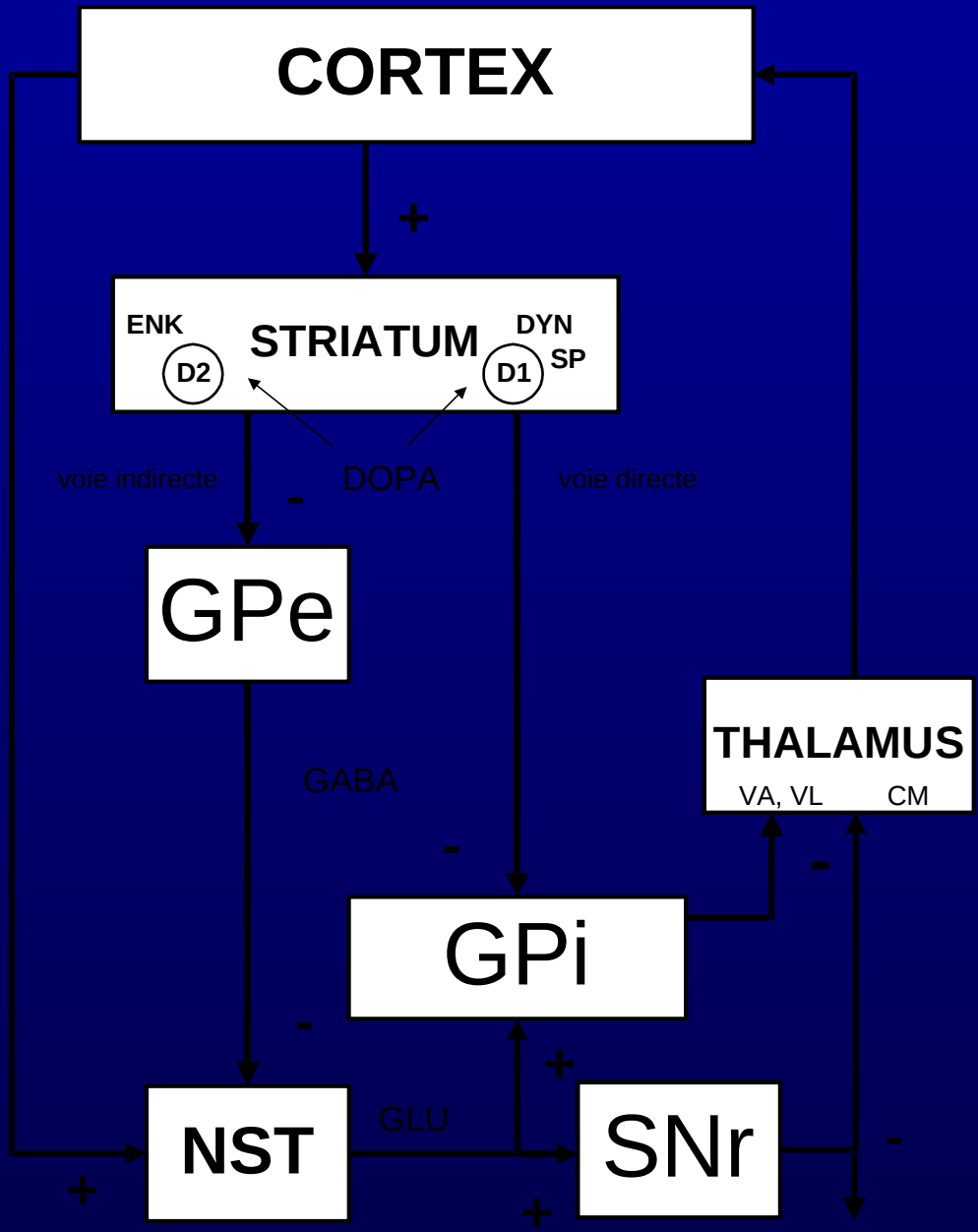


# Maladie de Parkinson

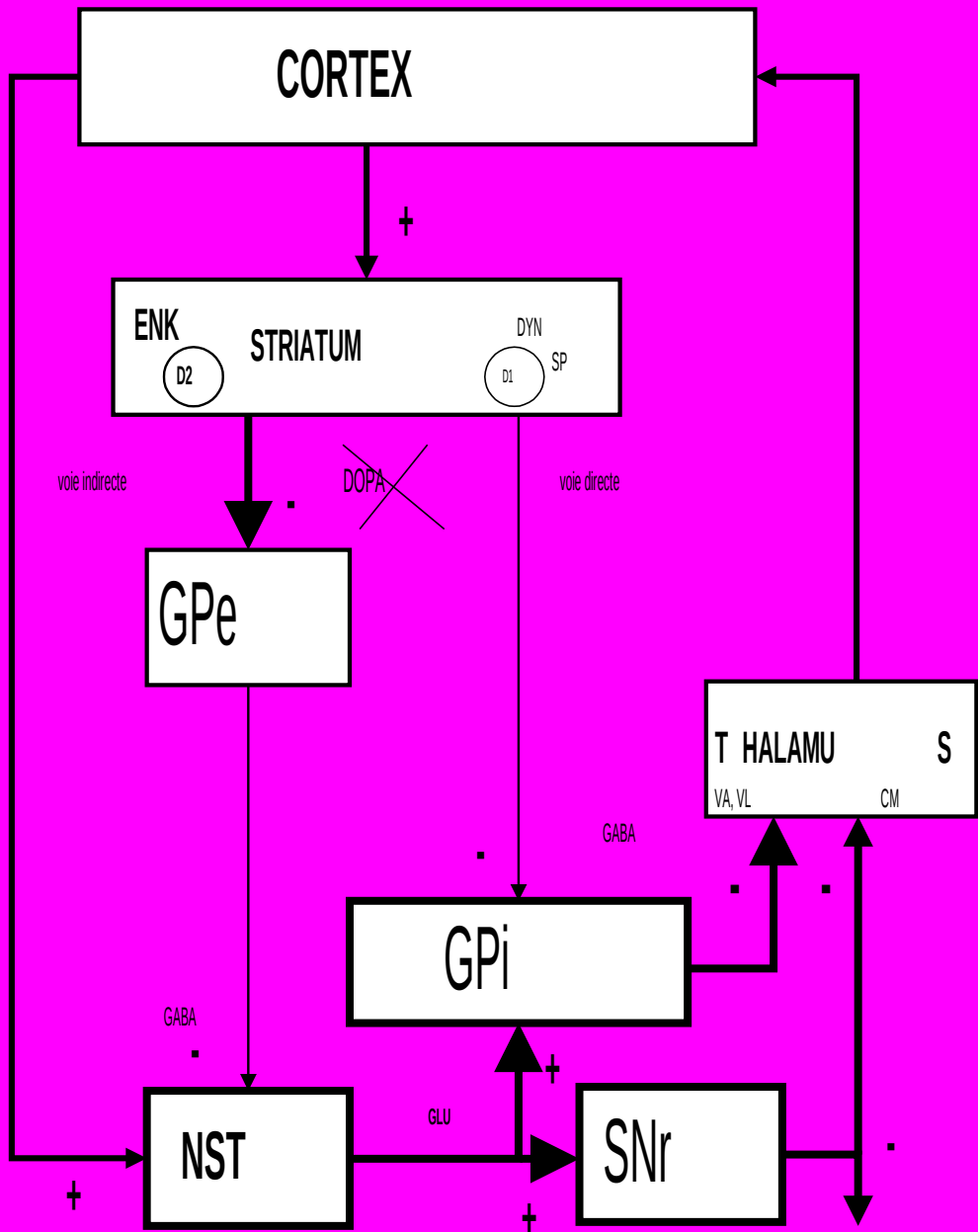
- Due à la disparition de la dopamine du cerveau par dégénérescence des neurones dopaminergiques de la Substance Noire.
- Efficacité du traitement substitutif par L-DOPA pendant les premières années de la maladie, « lune de miel ».
- Puis apparition au bout de 5-7 ans de fluctuations motrices de plus en plus sévères (périodes ON et OFF).
- Augmentation nécessaire de la posologie, mais apparition de dyskinésies (mouvements anormaux).
- Possibilité de proposer un traitement par stimulation cérébrale profonde dans un peu moins de 10 % des cas.







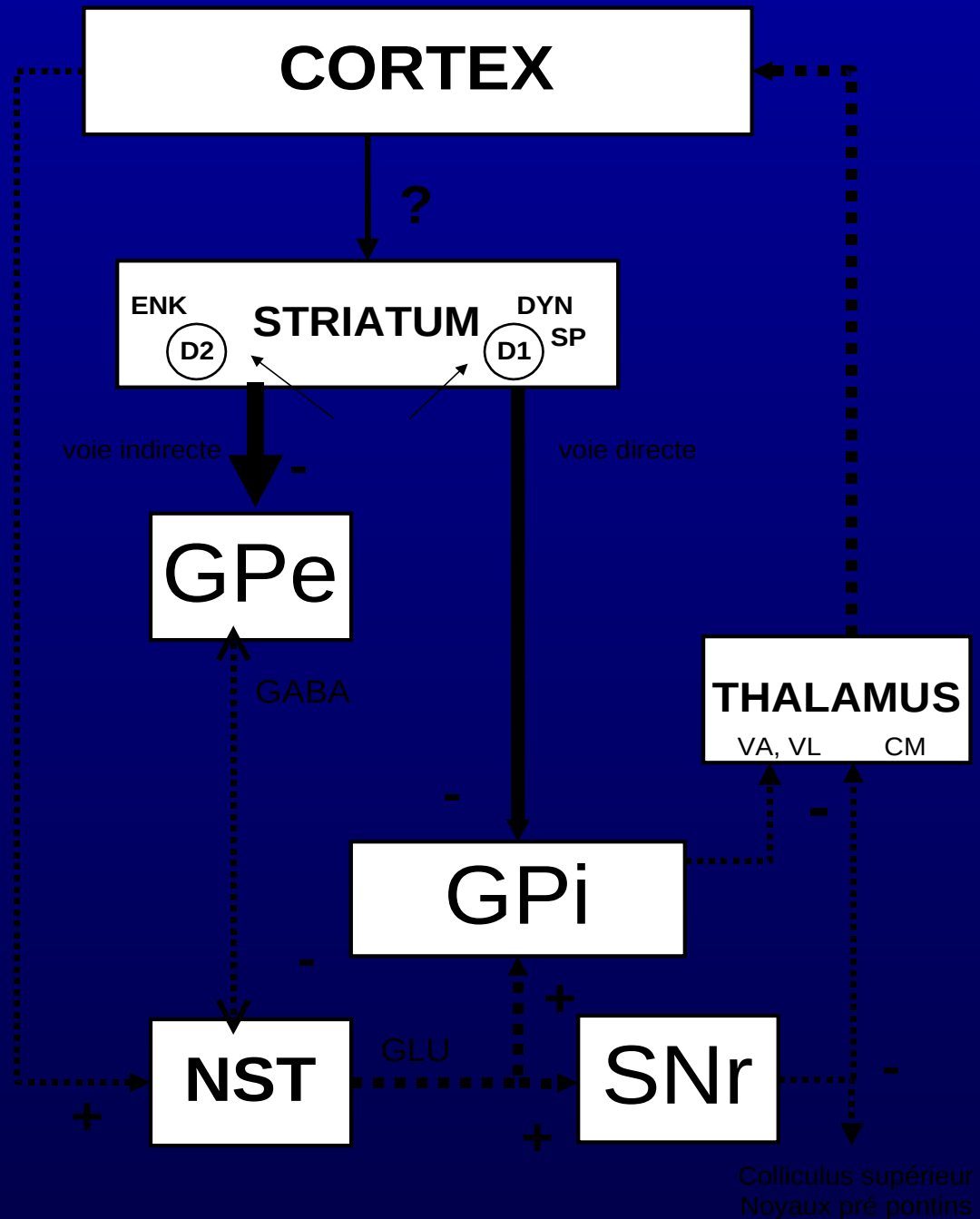
Colliculus supérieur  
Noyaux pré pontins



~~DOPA~~

Colliculus supérieur  
Noyaux pré-pontins

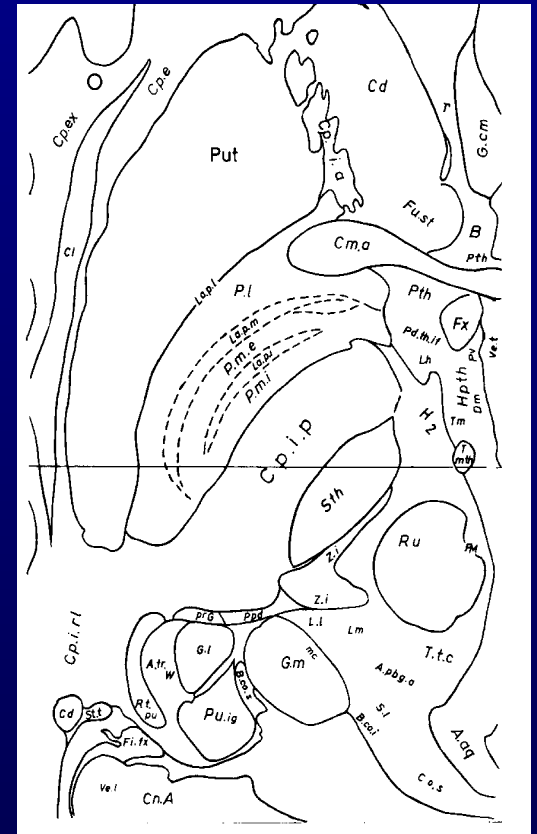
Modèle  
alternatif  
syndromes  
hyperkinétiques  
(Vitek et col.  
*Annals of  
Neurology*,  
1999)



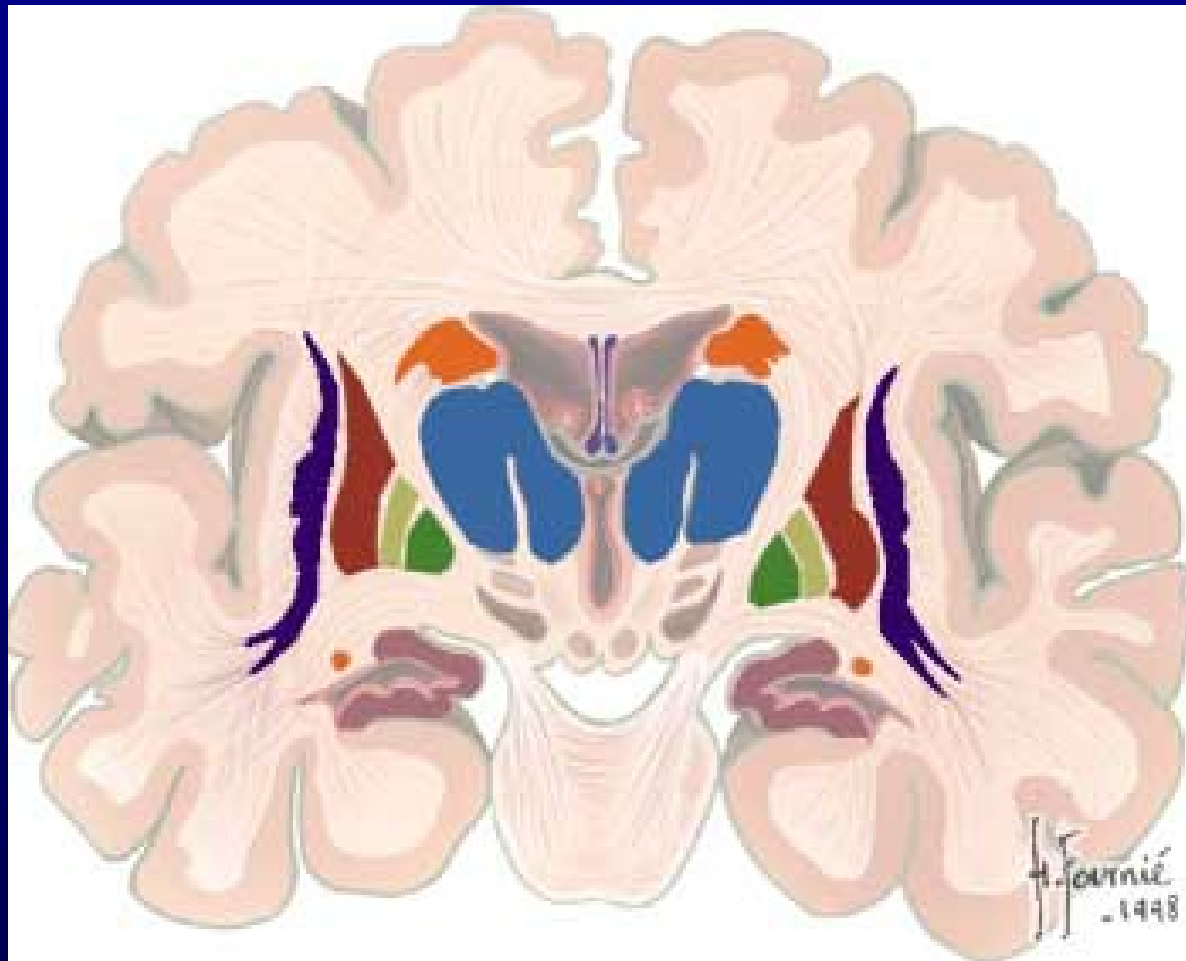


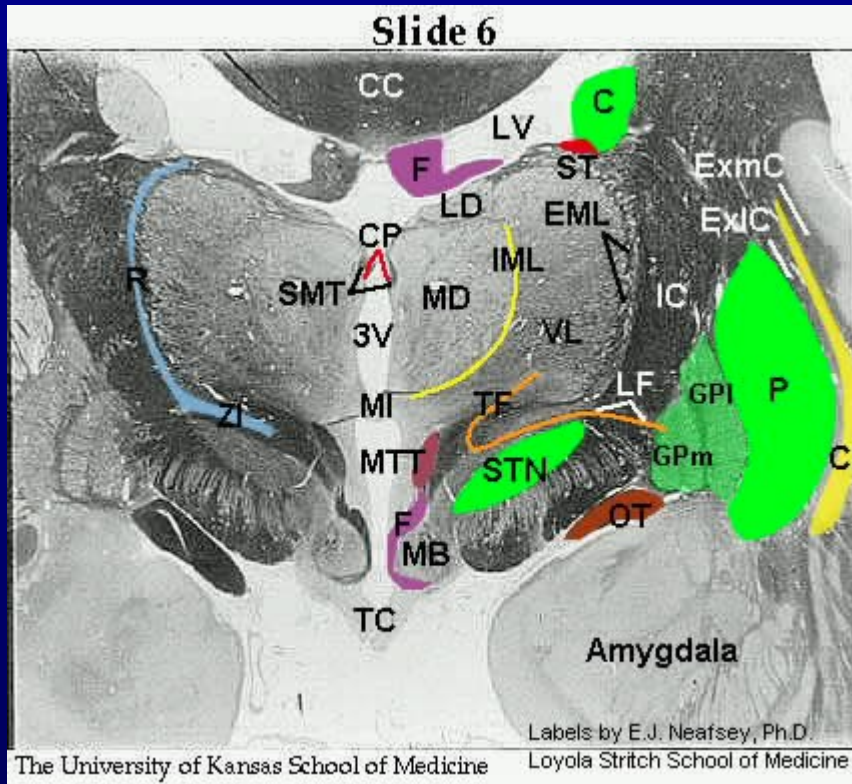
# CALCUL DES CIBLES

- PRINCIPES
  - Repérage des coordonnées d'une structure intra cérébrale;
- Technique radiologique utilisée
  - IRM



# Noyaux Gris Centraux

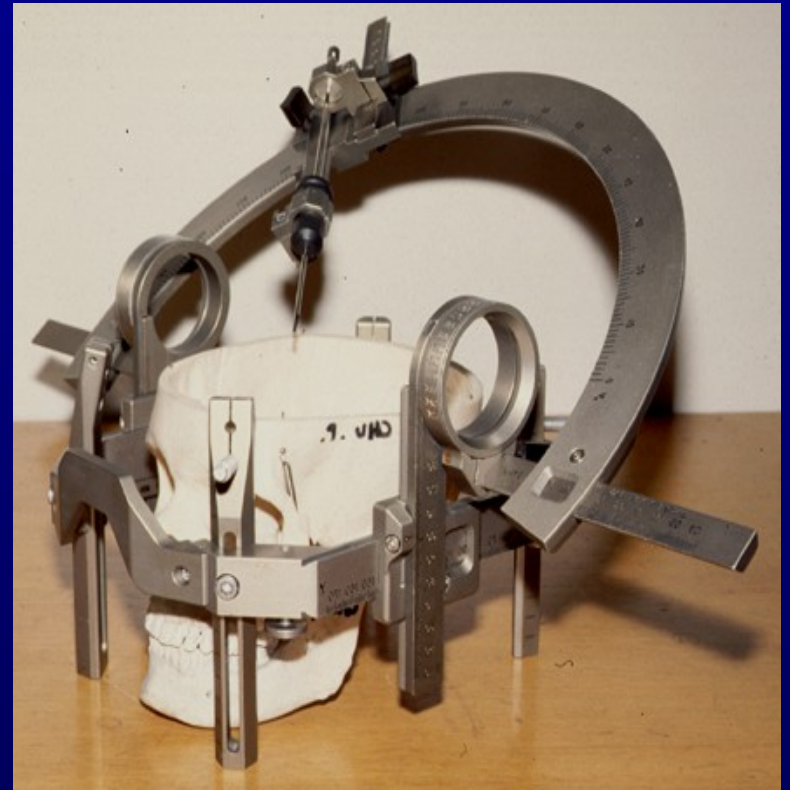




- Corpus Callosum (CC)
- Lateral Ventricle (LV)
- Fornix (F, both dorsally and ventrally)
- Body of Caudate (C)
- Stria Terminalis (ST)
- Stria Medullaris Thalami (SMT, thin band of white matter on medial surface of MD)
- Choroid Plexus forming roof of third ventricle (3V)
- Mediodorsal Nucleus (MD)
- Lateral Dorsal Nucleus (LD)
- Internal Medullary Lamina (IML)
- Ventral Lateral Nucleus (VL)
- External Medullary Lamina (EML)
- Reticular Nucleus (R) and Zona Incerta (ZI)
- Subthalamic Nucleus (STN)
- Internal Capsule (IC)
- Extreme Capsule (ExmC)
- Clastrum (CI)
- External Capsule (ExIC)
- Putamen (P)
- Globus Pallidus (GPm, GPI)
- Optic Tract (OT)
- Amygdala
- Lenticular Fasciculus (LF)
- Thalamic Fasciculus (TF, contains pallido-thalamic and cerebello-thalamic fibers)
- Mammillothalamic Tract (MTT)
- Tuber cinereum (TC, contains median eminence of hypothalamo-hypophyseal portal system)

# Chirurgie Stéréotaxique

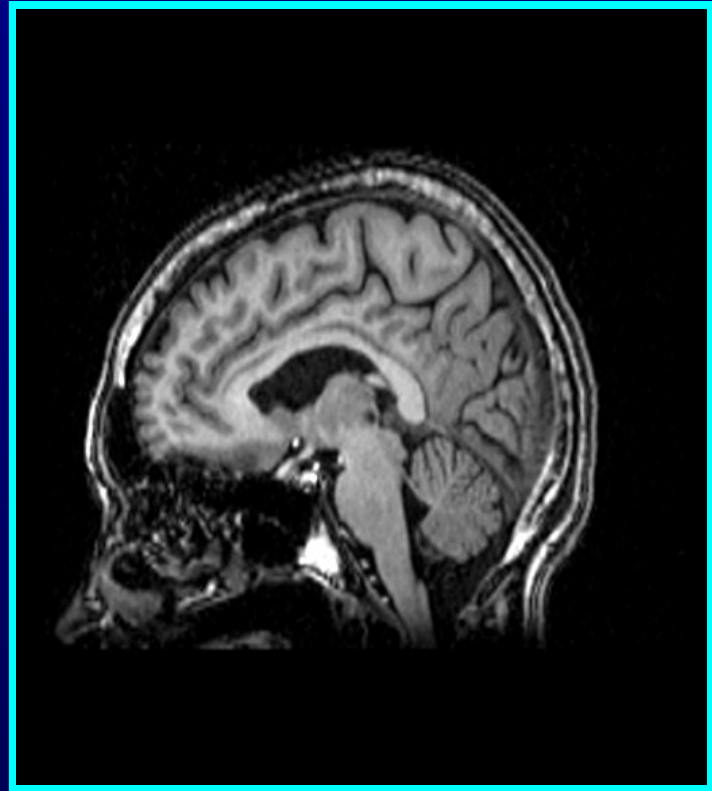
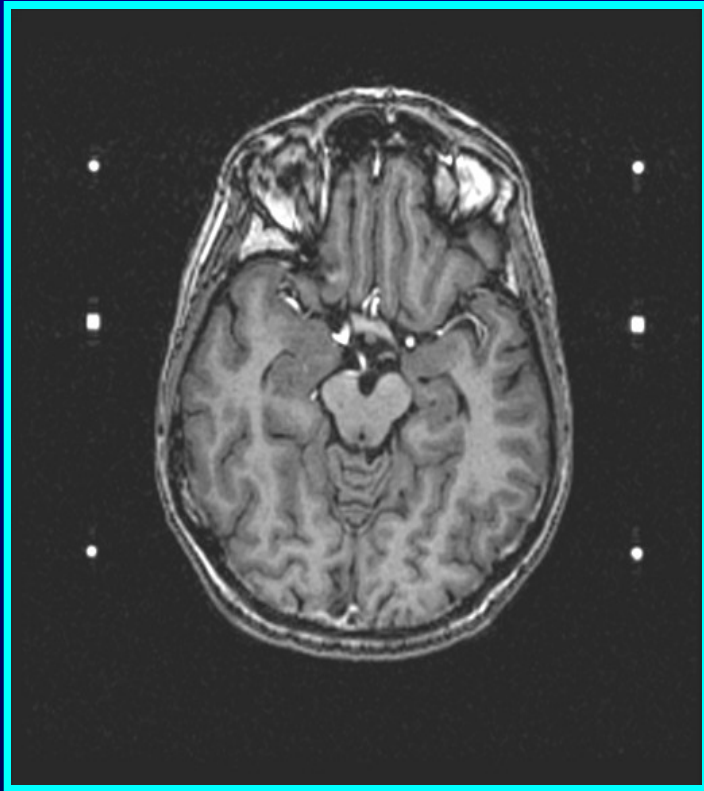
- But : atteindre une cible chirurgicale définie par ses coordonnées spatiales.
- Techniques
  - Fixation d'un cadre
  - Réalisation d'un examen radiologique avec le cadre







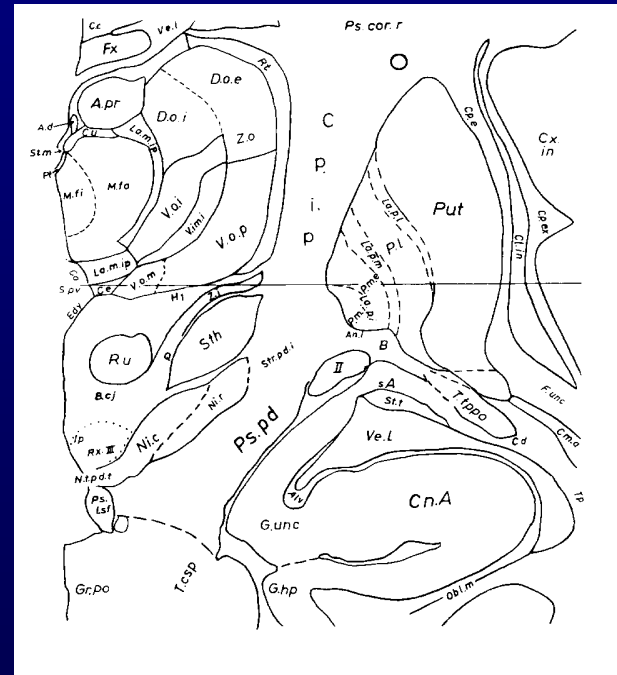
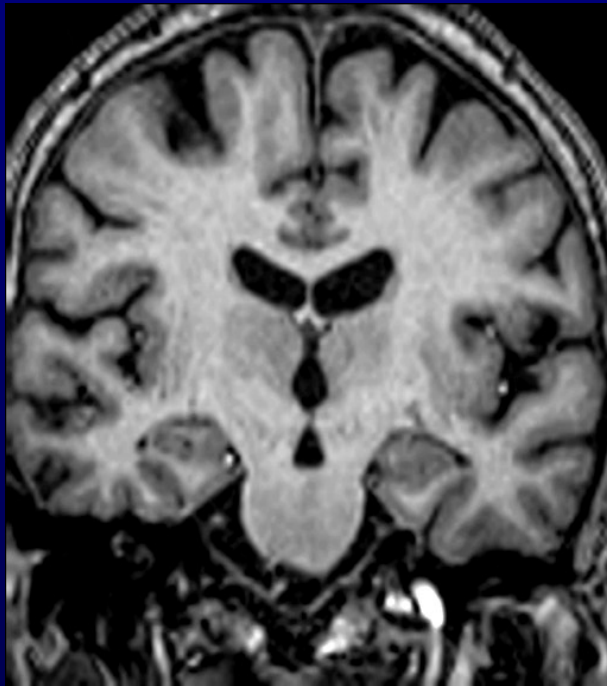
# IRM 3D en conditions stéréotaxique

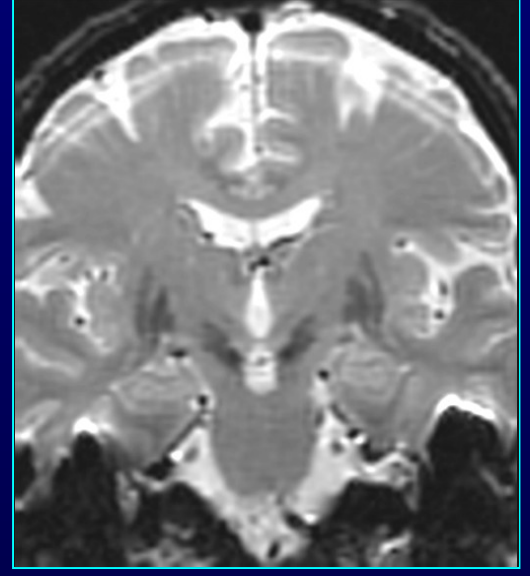
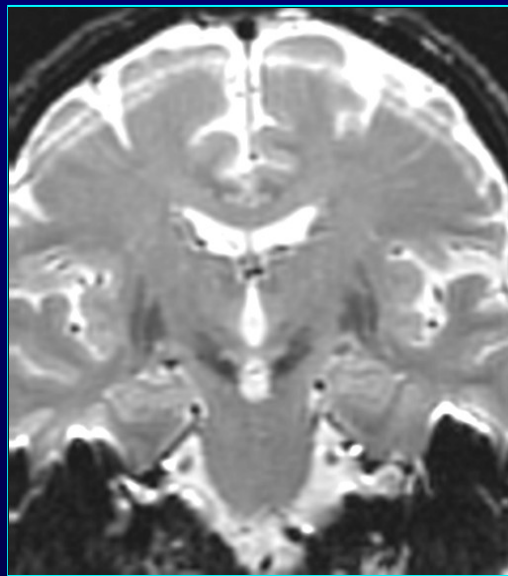
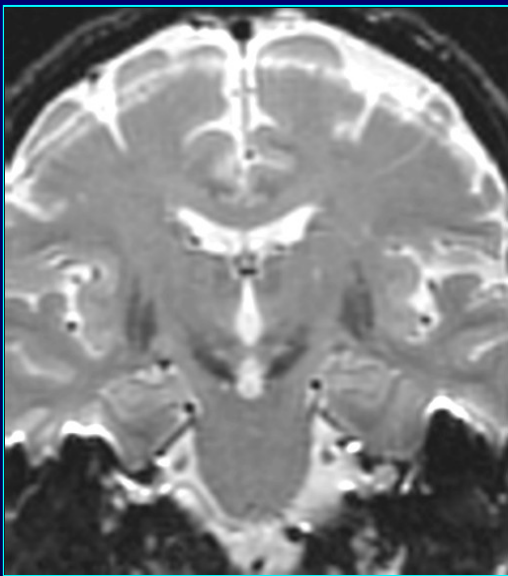
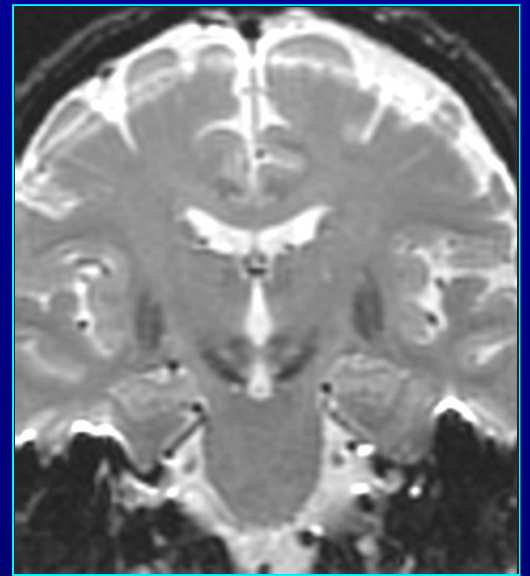
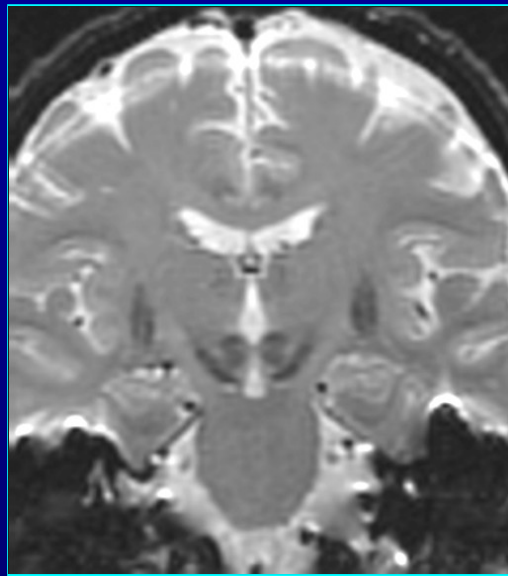
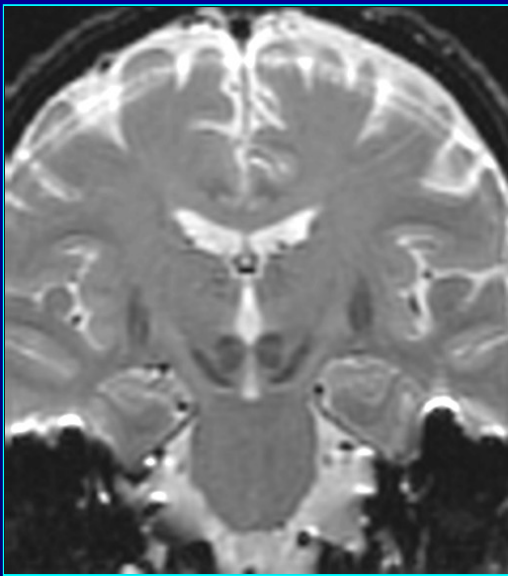




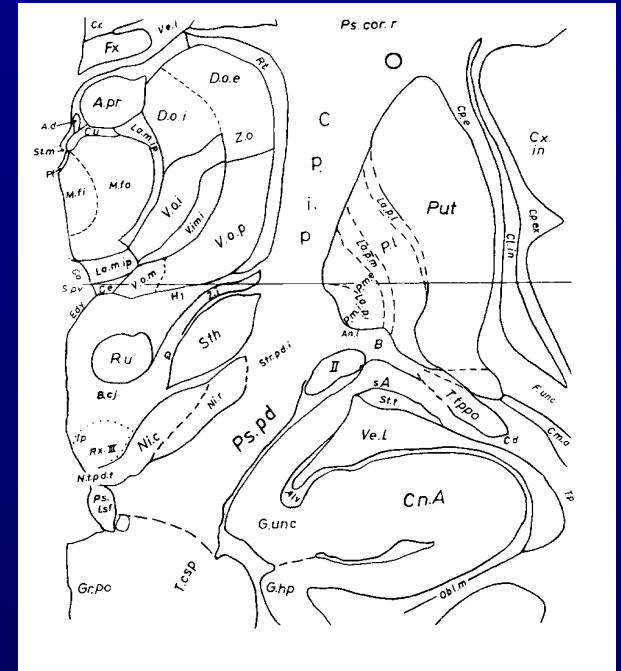
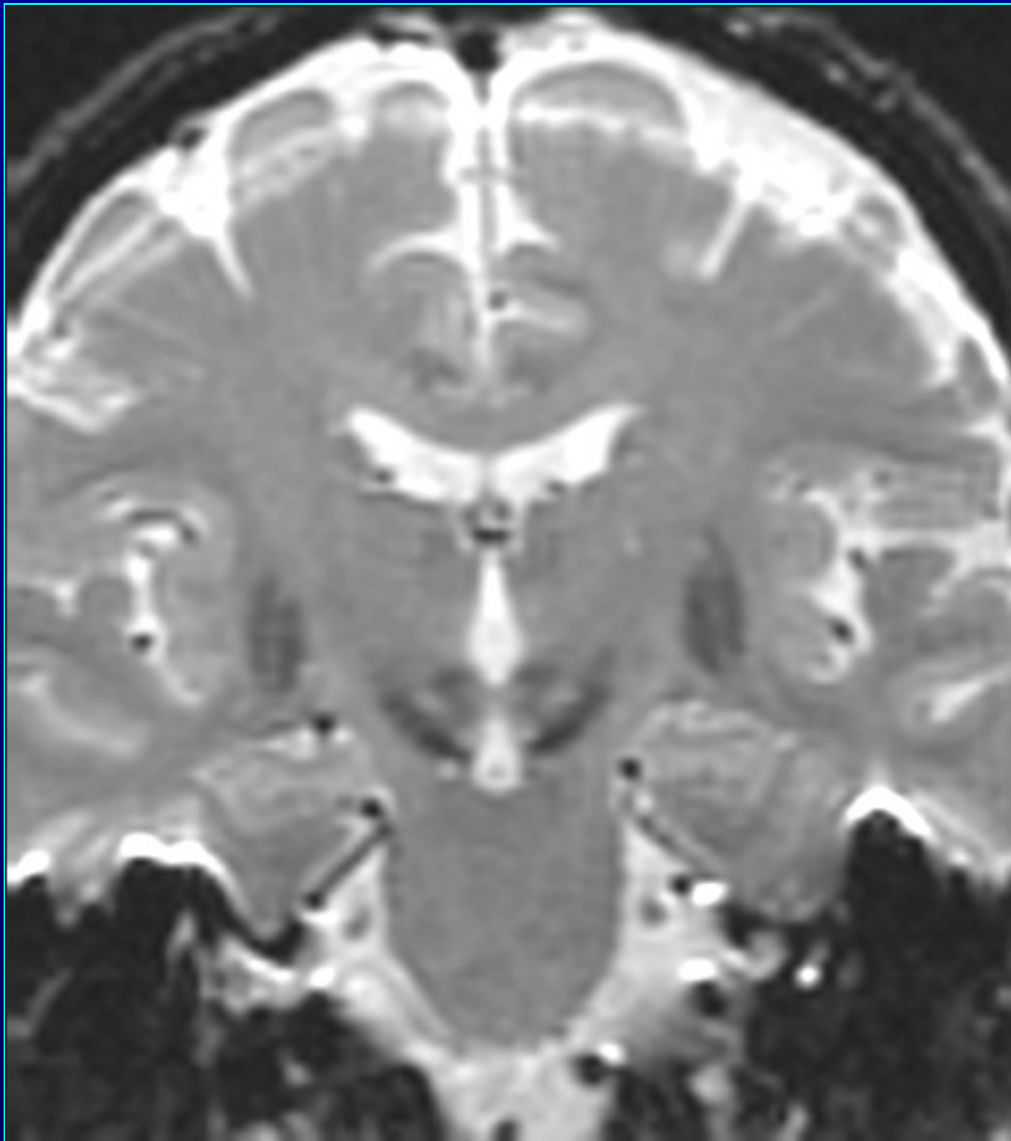
# Comment visualiser le NST en IRM ?

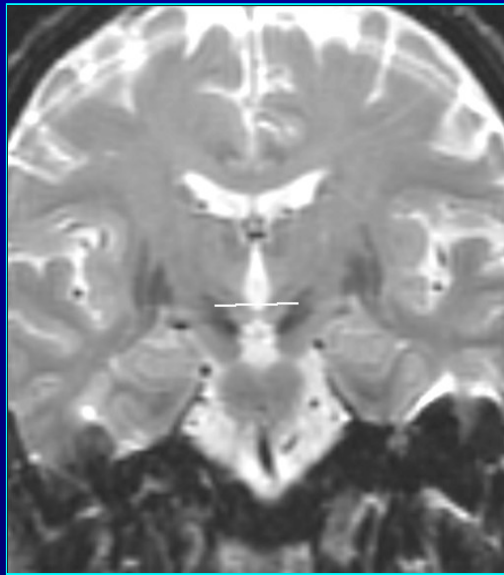
- NST non visible sur les séquences 3D pondérées en T1, mais visible sur les séquences T2 (hyposignal)



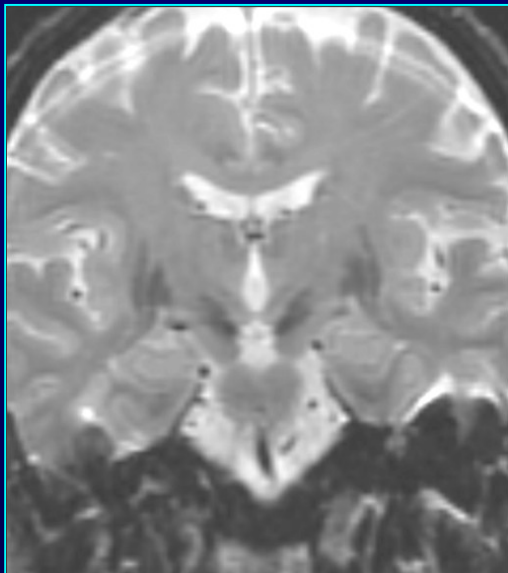




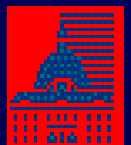




D/G : x



A/P : y

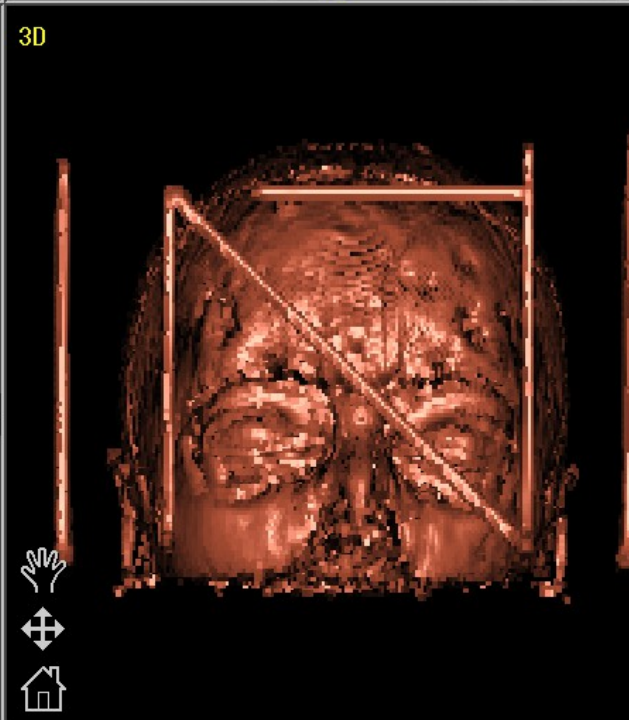
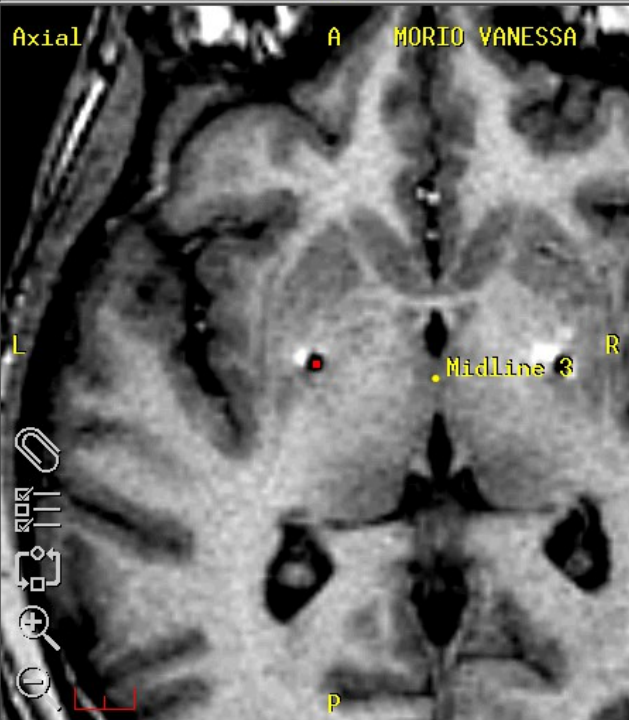
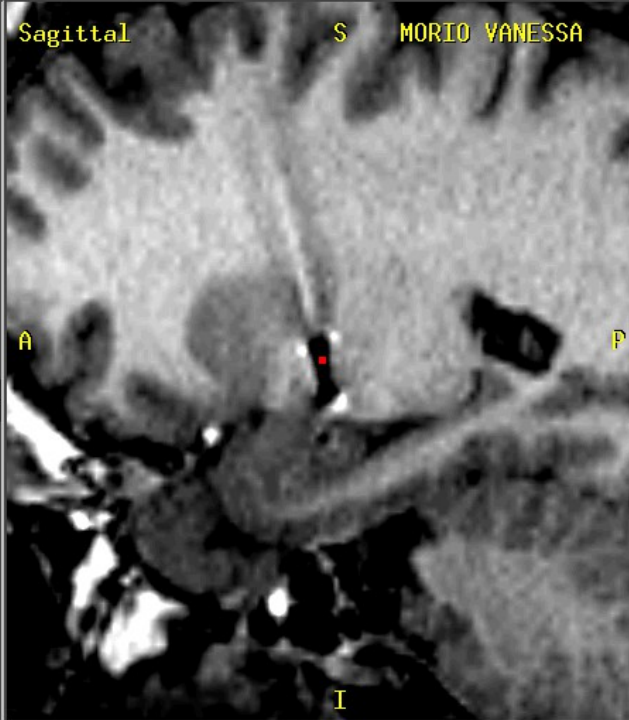
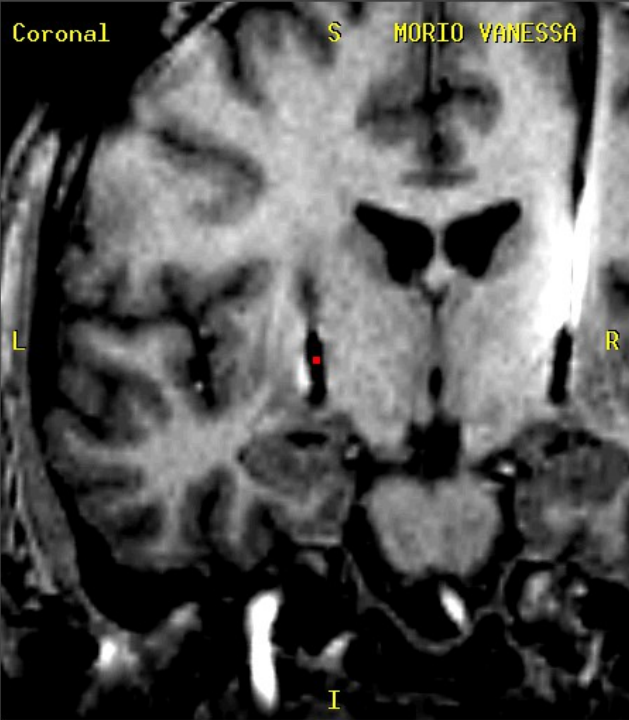


# Matérialisation de la trajectoire théorique

Sur une coupe de l'Atlas de Schaltenbrand et Wahren :  
(méthode papier – crayon)

- dimensions et échelle millimétrique
- coordonnées stéréotaxiques ligne Ca-Cp
- coordonnées latérales (largeur 3ème ventricule)
- angles descentes

Tenir compte de l'inclinaison du cadre dans les 3 axes



Medtronic StealthStation®

Prep **Plan** Setup Nav End

Identify Frame  
 Reformat Exam  
 Planning  
 Frame Settings

Mark the target and entry points.

Plan 1 Edit...

.0

Set Entry Set Target

AC-PC Coordinate

Lat =	-19.7	=	-0.65	x	30.12
A-P =	2.37	=	0.08	x	30.12
Vert =	2.88	=	0.10	x	30.12

Current Frame Coordinate

Lat:	+119.3	A-P:	+98.1	Vert:	+104.1
------	--------	------	-------	-------	--------

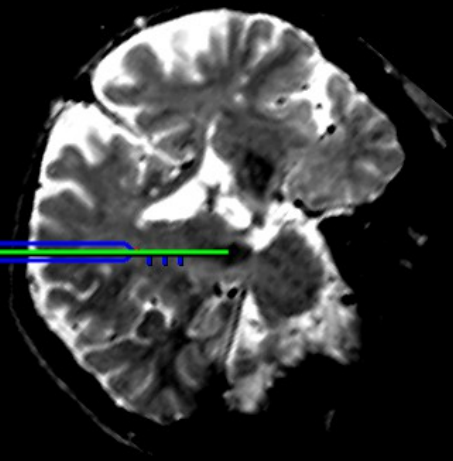
Target Selection

User Defined  Left  Right

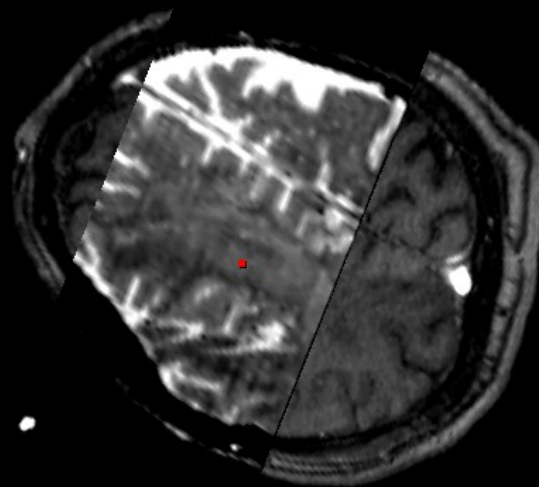
Back Next



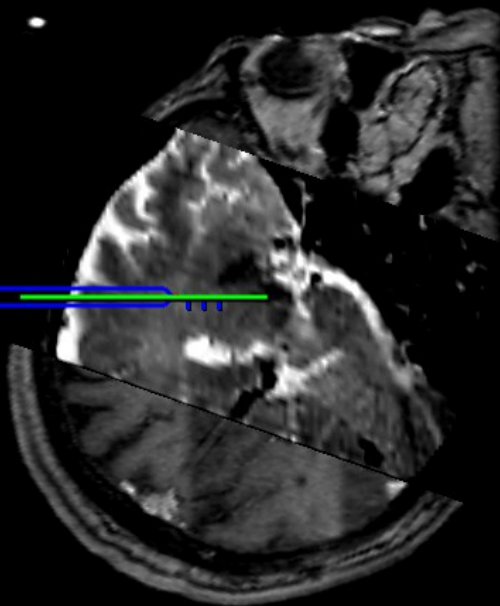
Traj. View 1



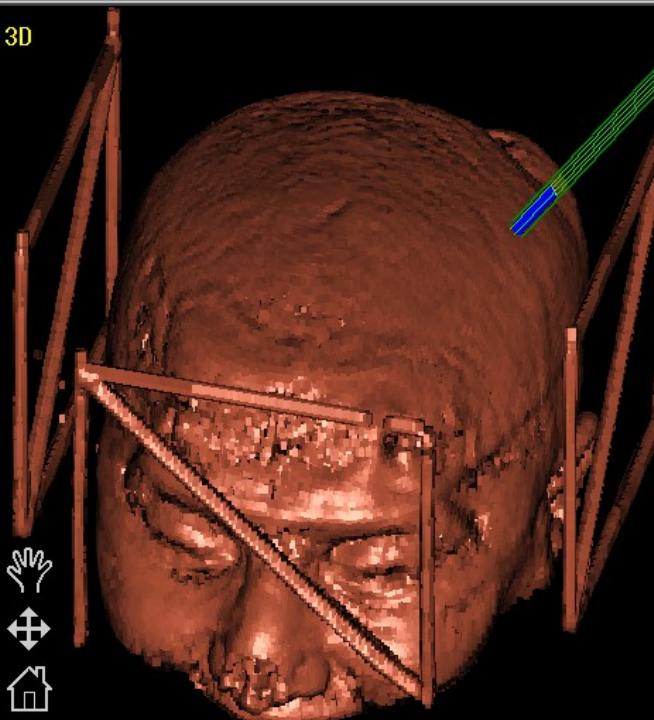
Probe's Eye



Traj. View 2



3D



Prep **Plan** Setup Nav End

- Identify Frame
- Reformat Exam
- Planning
- Frame Settings

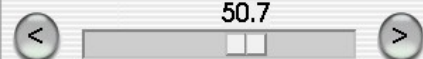
Select a plan and read the frame settings.



I str

Edit...

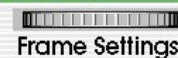
50.7



Set Entry

Set Target

31.3 mm to target  
0.0 mm off plan



Frame Settings

Lat (x): +107.0 +/- (x)

A-P (y): +102.6 +/- (y)

Vert (z): +124.6

Ring: 110.7 **New Track**

Arc: 124.4

Current Frame Coordinate

Lat: +124.7 A-P: +93.5 Vert: +100.5

Back

Next



# Neurophysiologie Stéréotaxique per-opératoire

## **Buts :**

- localiser les limites du noyau subthalamique (NST) avec la meilleure précision (< 1 mm) ;
- déterminer la zone fonctionnelle du NST assurant la meilleure efficacité clinique sur les symptômes parkinsoniens : akinésie, rigidité, tremblement;
- minimiser les effets indésirables de la stimulation

## **Moyens :**

- Enregistrements cellulaires par microélectrodes
- Evaluation clinique de la stimulation per opératoire

## **Résultats :**

- Identification d'une cible fonctionnelle pour l'implantation d'une sonde de stimulation cérébrale profonde permanente (pace maker).
- Amélioration clinique 75% - réduction des médicaments 75%
- Coût de l'intervention et du matériel amortis en 3 ans.





# Matérialisation de la trajectoire

Sur une station de neuronavigation :

- trajectoire théorique
  - résolution spatiale de l'examen IRM
  - pas de données contractuelles, sauf si connexion  
au dispositif de déplacement de l'électrode
- fausse sécurité... si absence de capteur pour  
actualisation des données réelles

# Nécessité de l'électrophysiologie ?

Implanter l'électrode de stimulation sans autre repérage que radiologique ?

- Si repérage par ventriculographie : 50% de chances d'être bien placé.
- Si repérage IRM : 80% de chances.

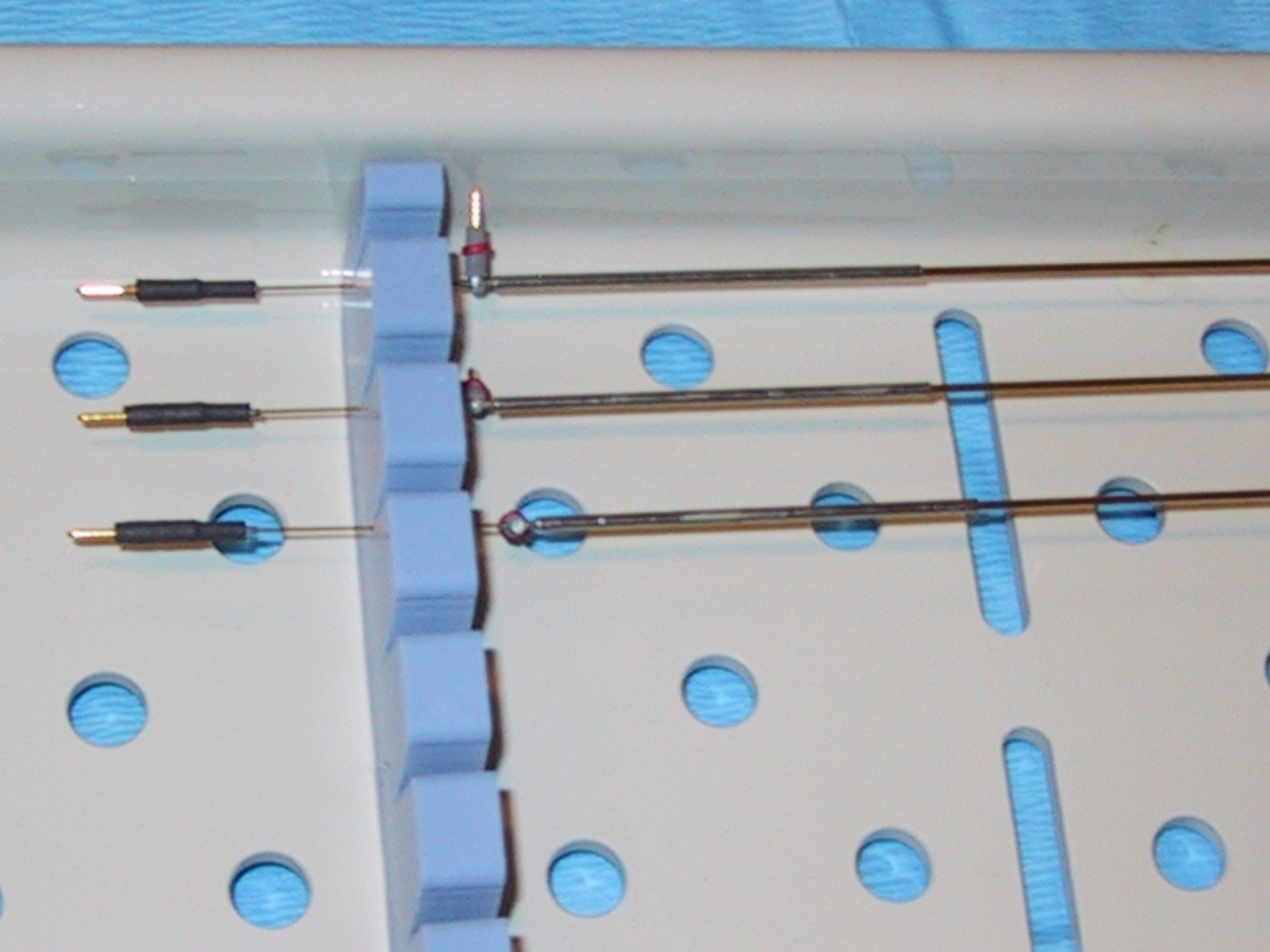


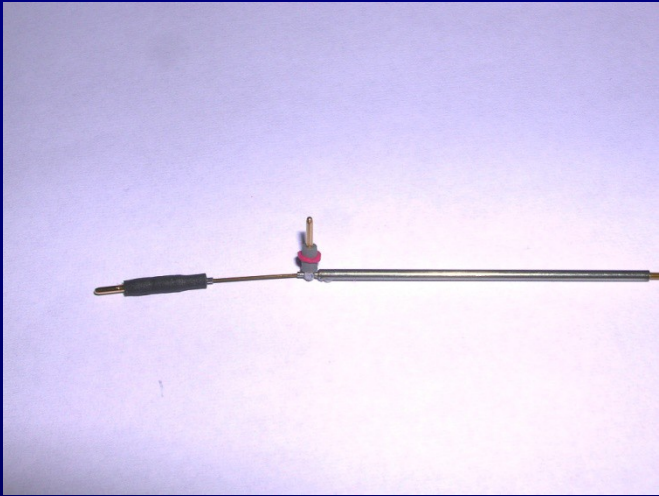
# Apport des micro enregistrements uni ou multi unitaires des neurones :

- délimitation substance blanche - noyaux
- identification signatures électriques
- précision sub millimétrique
- comparaison des profils d'activité électrique si multiples trajectoires simultanées

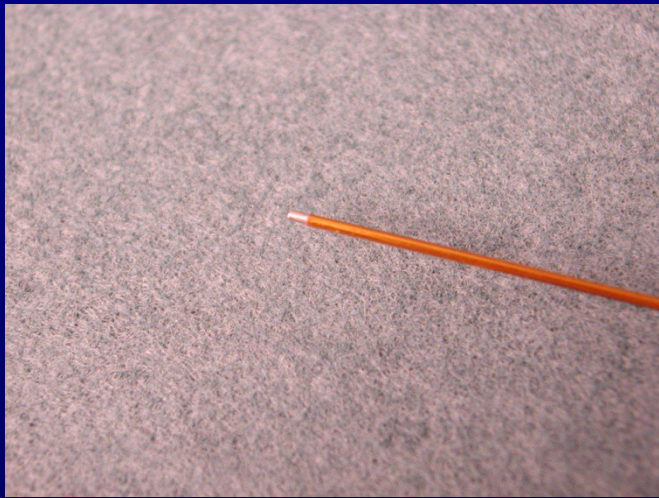
# Méthodes d'exploration

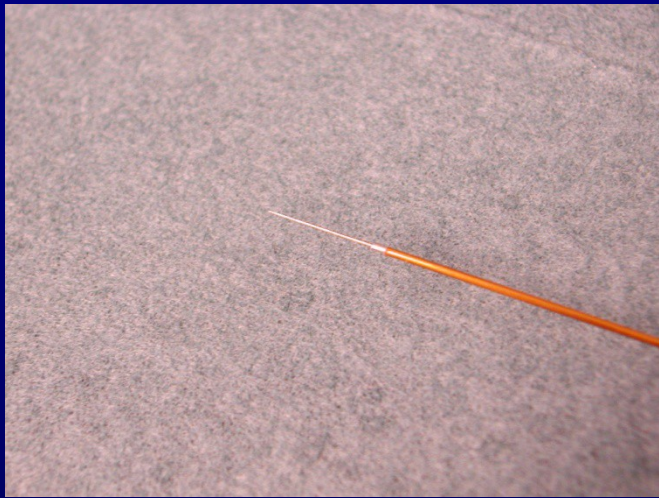
- Enregistrement bipolaire par semi microélectrodes concentriques (FHC, USA)  $Z=10$  MégOhms;
- Déplacement par micro positionneur hydraulique (KOPF, USA) (par pas de  $10\ \mu\text{m}$ ) entre 5 mm avant et 10 mm après la cible théorique;
- Cinq trajectoires en parallèle espacées de 2,3 mm, guidées par tubes rigides de diamètre 1,5mm;
- Quatre voies d'amplification simultanées;
- Stimulation monopolaire ( $i = 0-8$  mA;  $60\ \mu\text{s}$ ; 135 Hz)



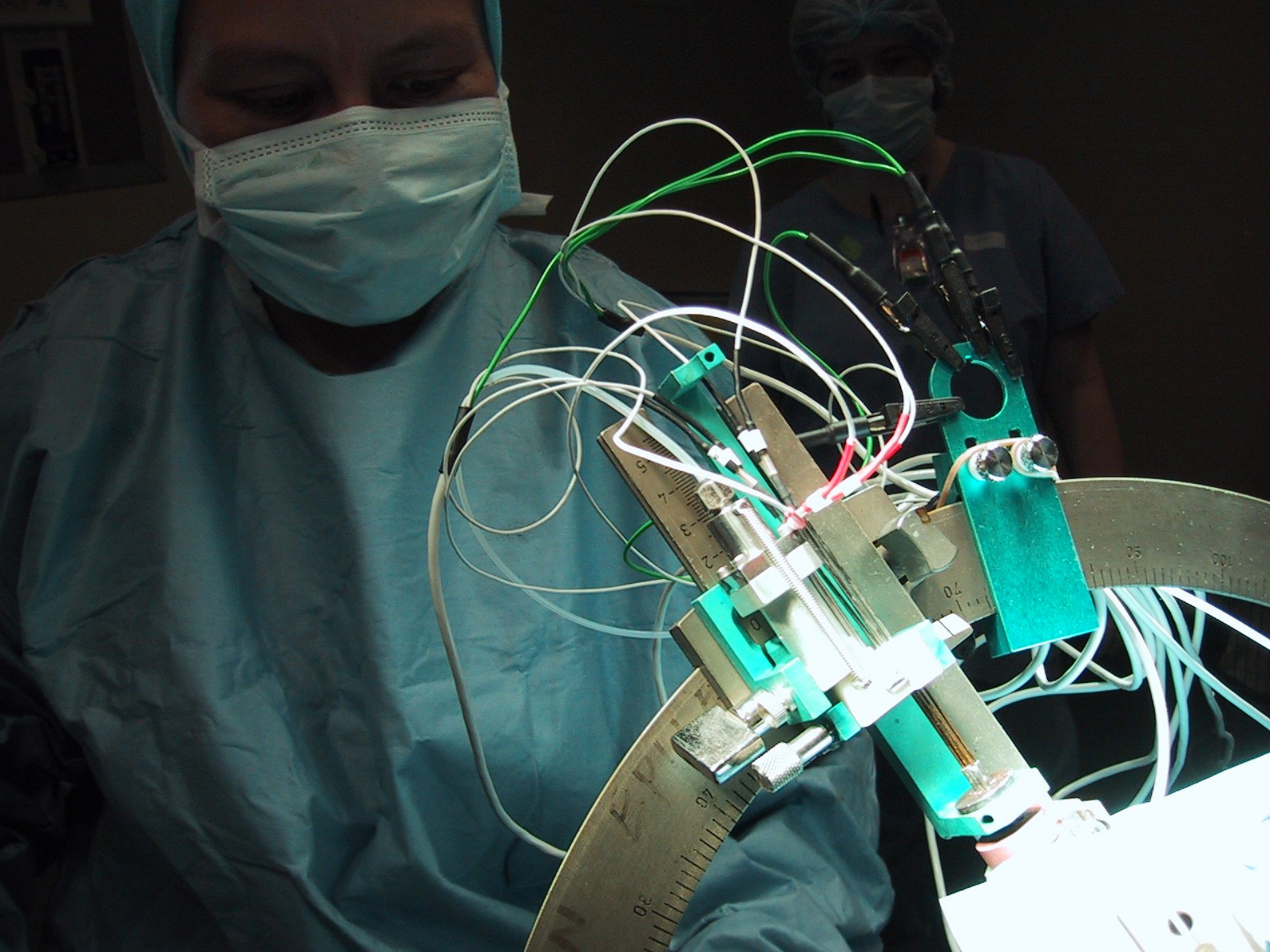




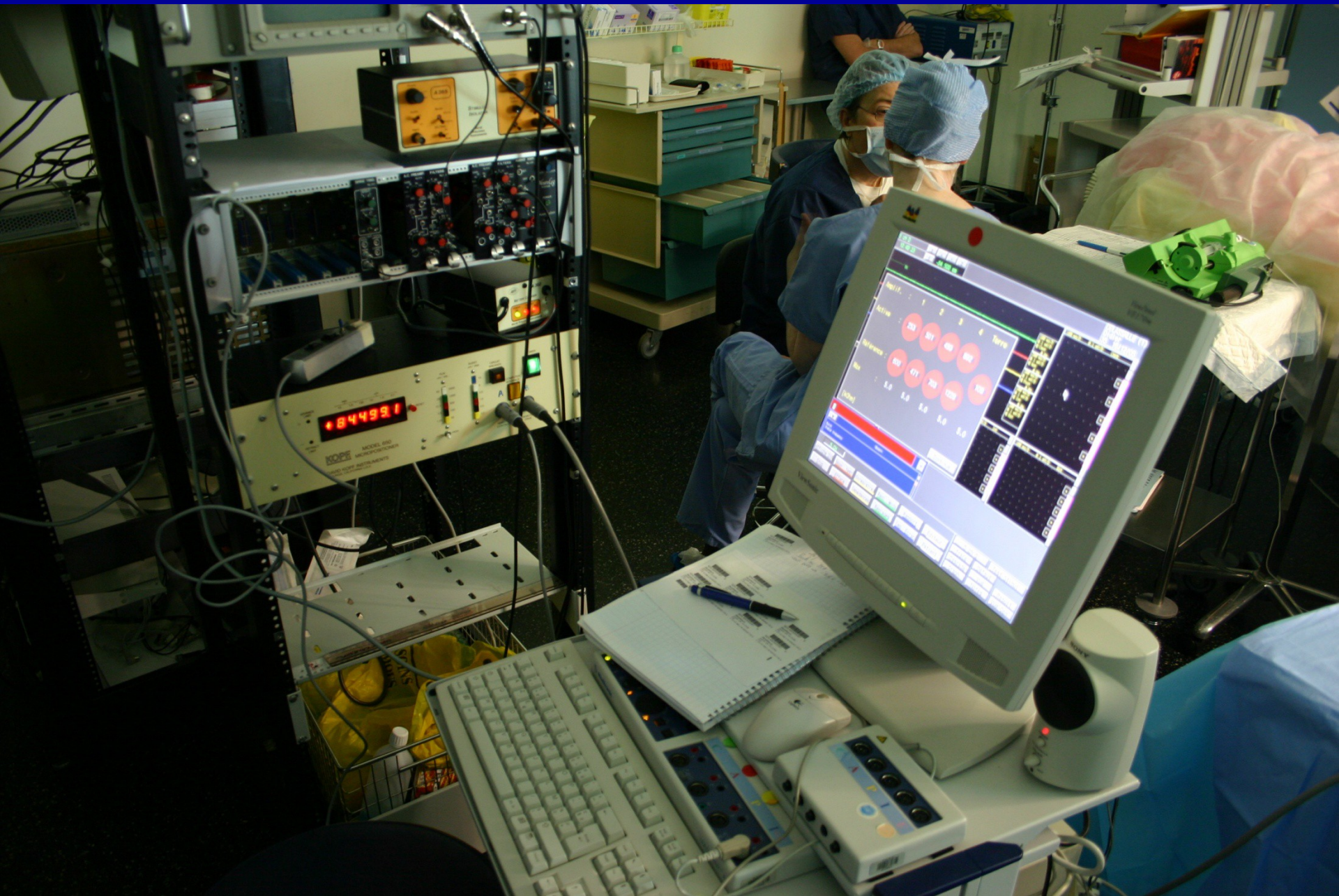












# Contrôle radiologique per opératoire

But :

- détecter erreurs ou incidents éventuels
- suivre la trajectoire des électrodes
- vérifier la position en profondeur
- évaluer la distance à la cible

Moyens :

- IRM interventionnelle, neuronavigation asservie
- amplificateur de brillance
- radiologie en condition stéréotaxique

# Radiologie per opératoire en conditions stéréotaxiques

Cadre radiologique :

- Echelles millimétriques X,Y,Z
- Face, profil

Projections sur plaque radiographique :

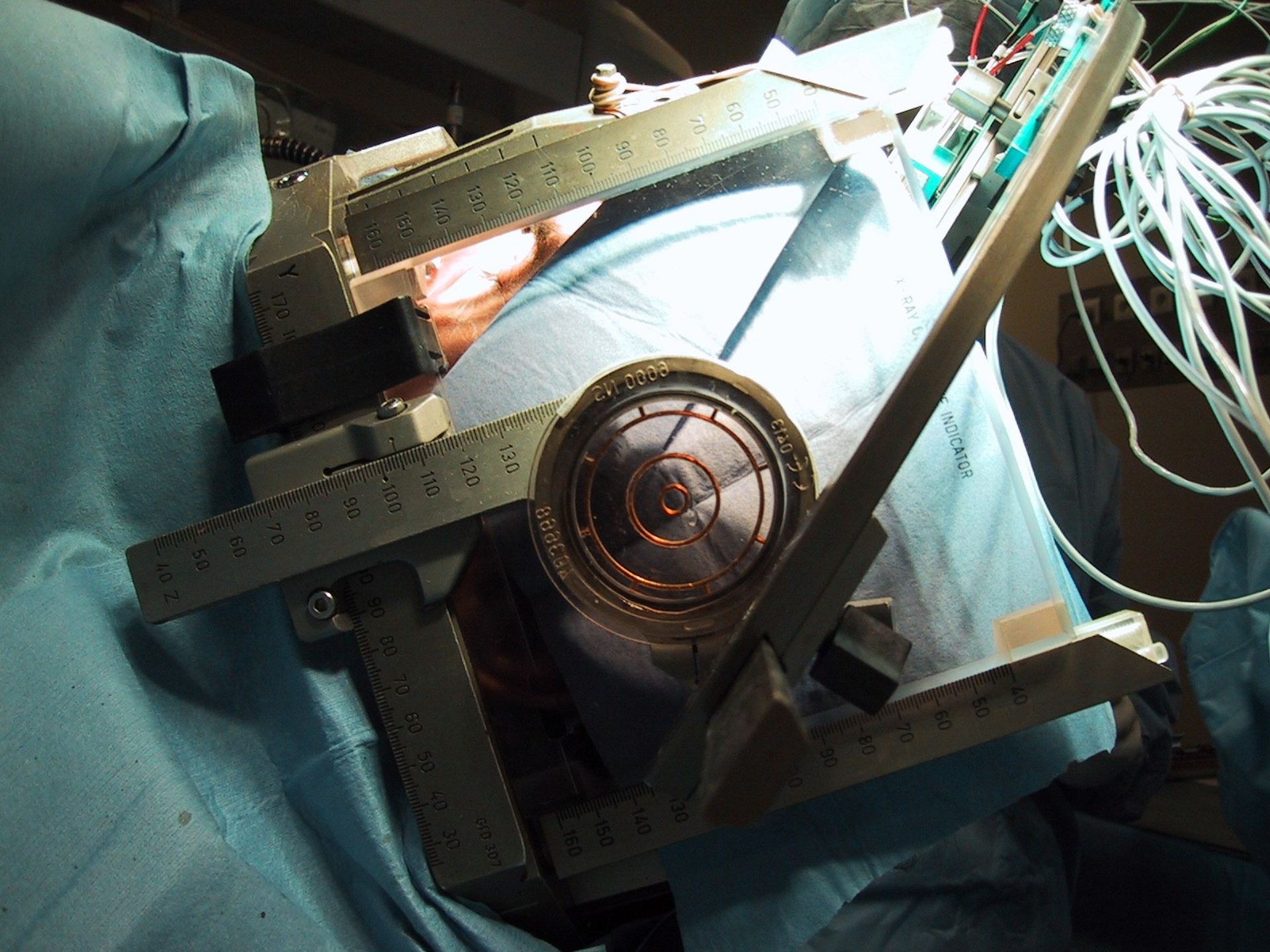
- agrandissement différent des échelles proximale et distale
  - le Z réel dépend de la latéralité de descente
    - > distance à la plaque radio
- (lecture sur diagramme ELEKTA ou par logiciel)



Ry u<sup>o</sup>g

2 = 121  
= Plot ①





Y  
170  
160  
150  
140  
130  
120  
110  
100  
90  
80  
70  
60  
50

Z  
140  
130  
120  
110  
100  
90  
80  
70  
60  
50

130  
120  
110  
100  
90  
80  
70  
60  
50  
40  
30  
20  
10  
0

160  
150  
140  
130

6000 12  
6140 3  
633333

X-RAY C

INDICATOR

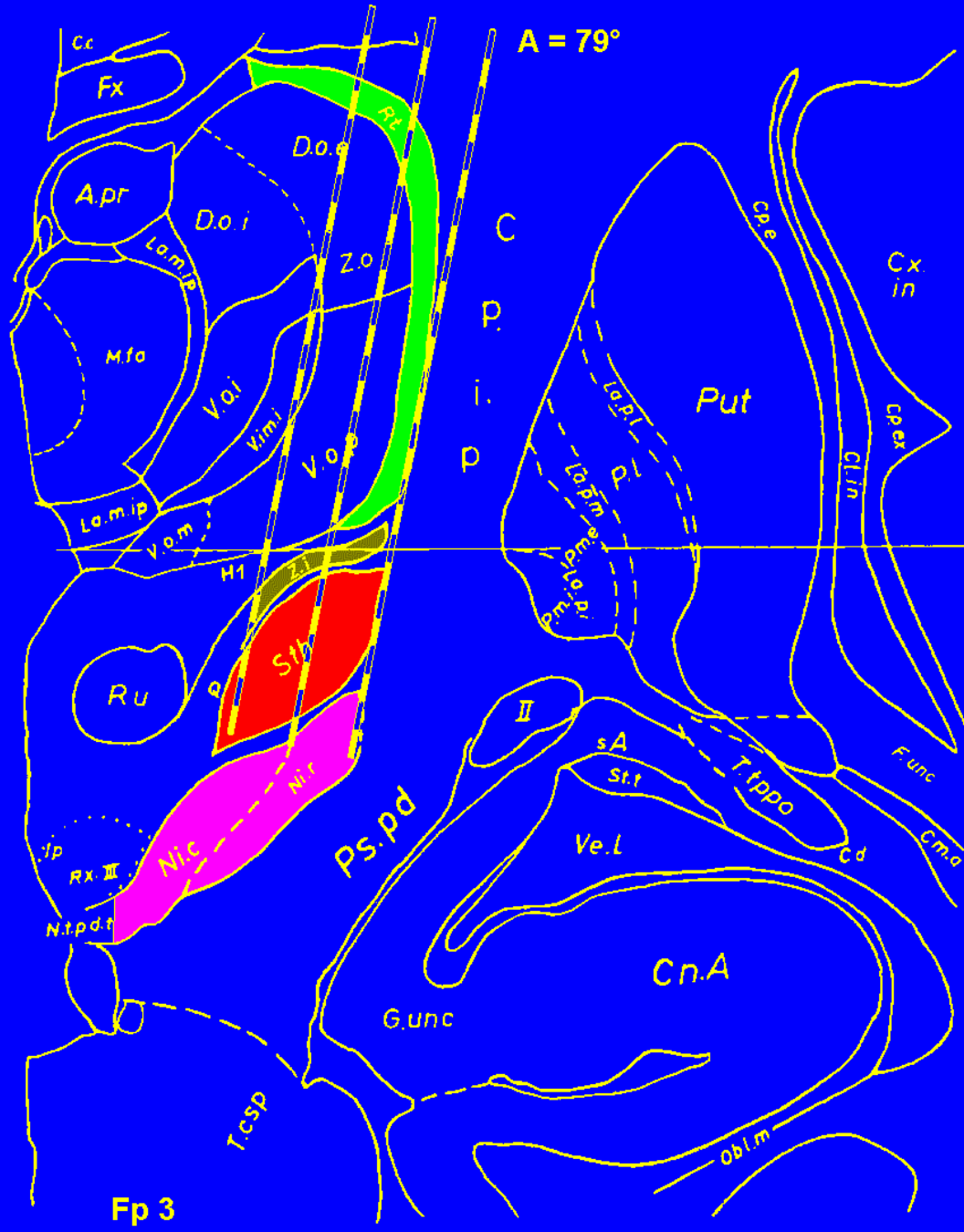




# Electrophysiologie des Ganglions de la Base

Structures explorées au cours de l'exploration  
pour maladie de Parkinson :

- Thalamus (Vop – Vim – Vc)
- Pallidum (Gpe – Gpi)
- Noyau Sub Thalamique (NST)
- Substance Noire (SNr)

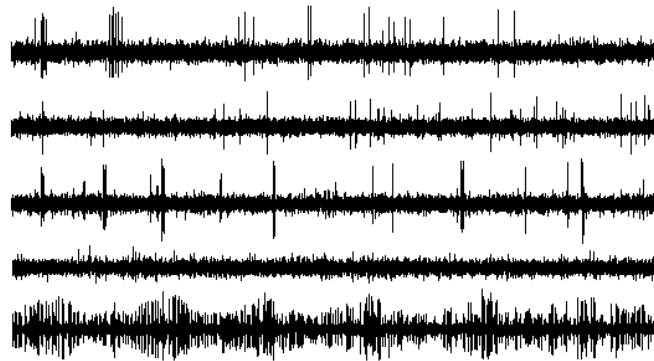
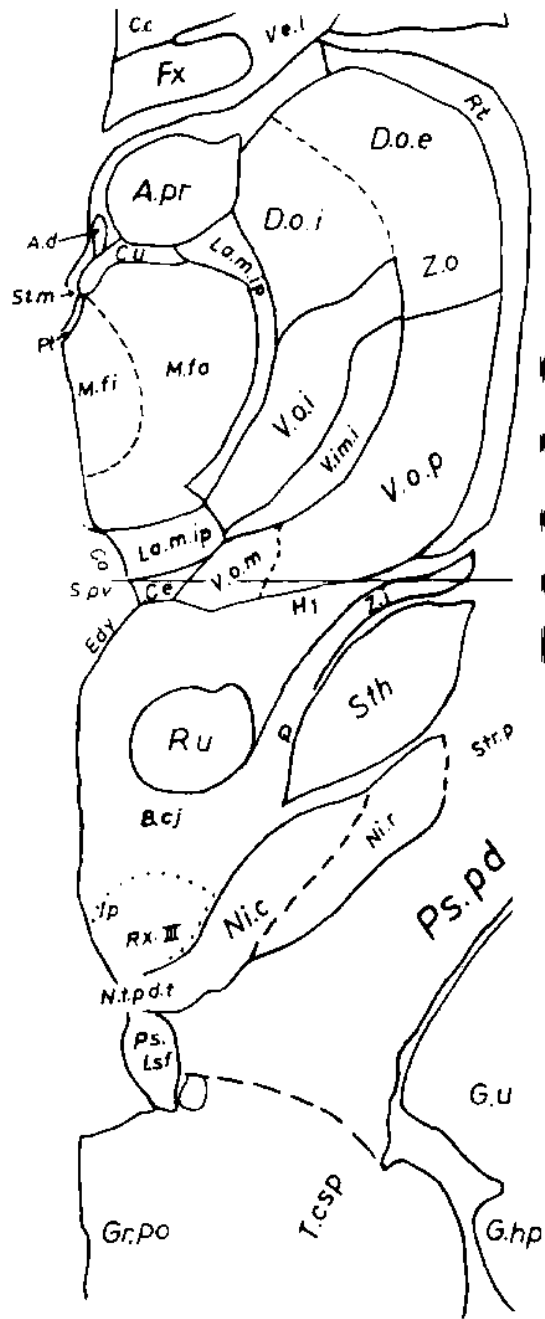






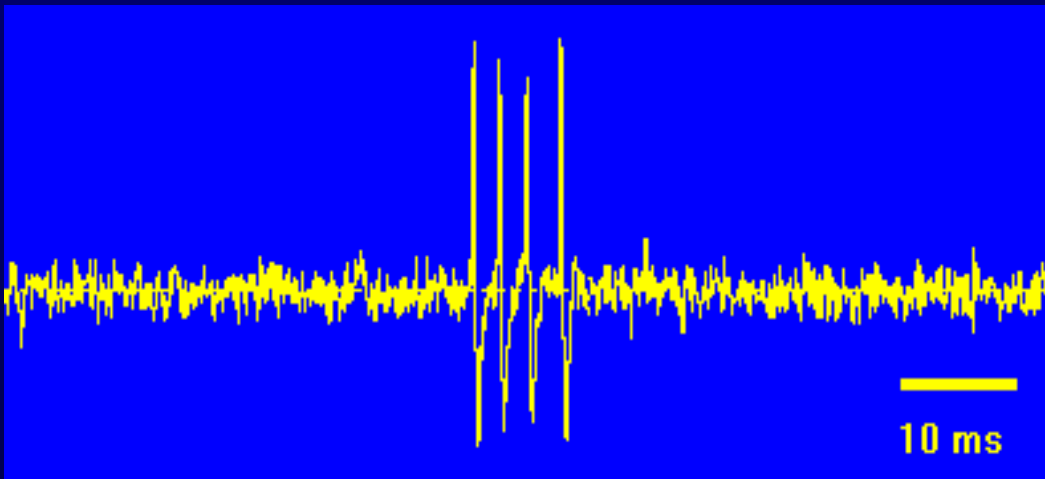
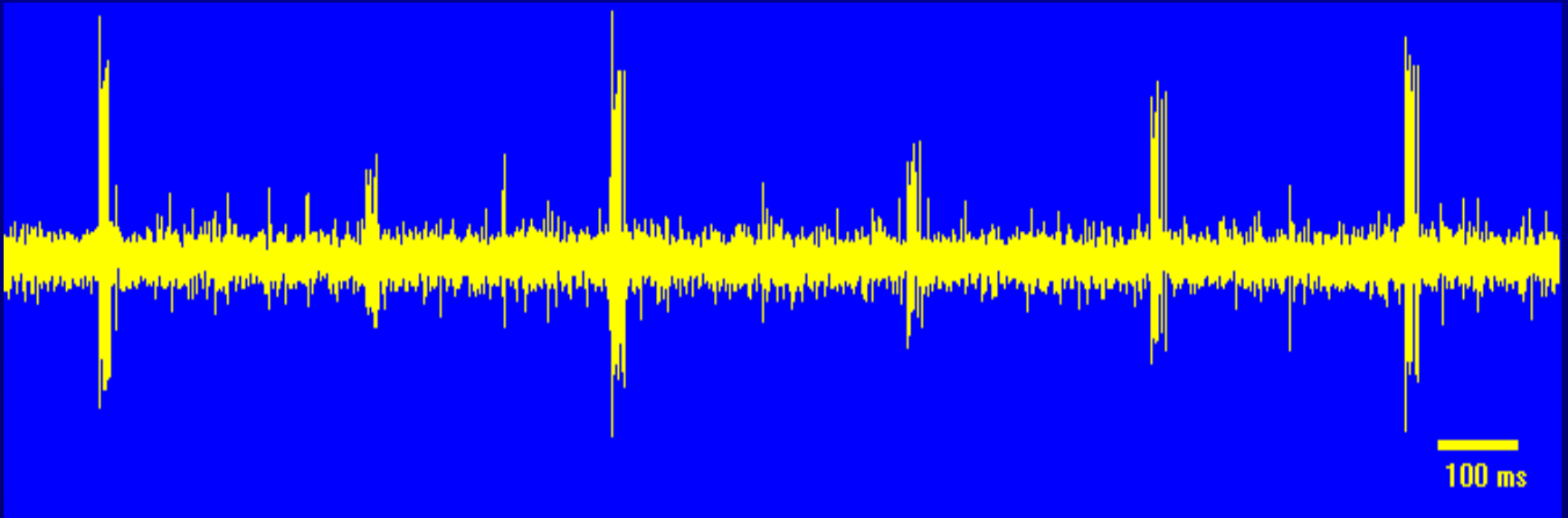






500  $\mu$ V | 1 sec

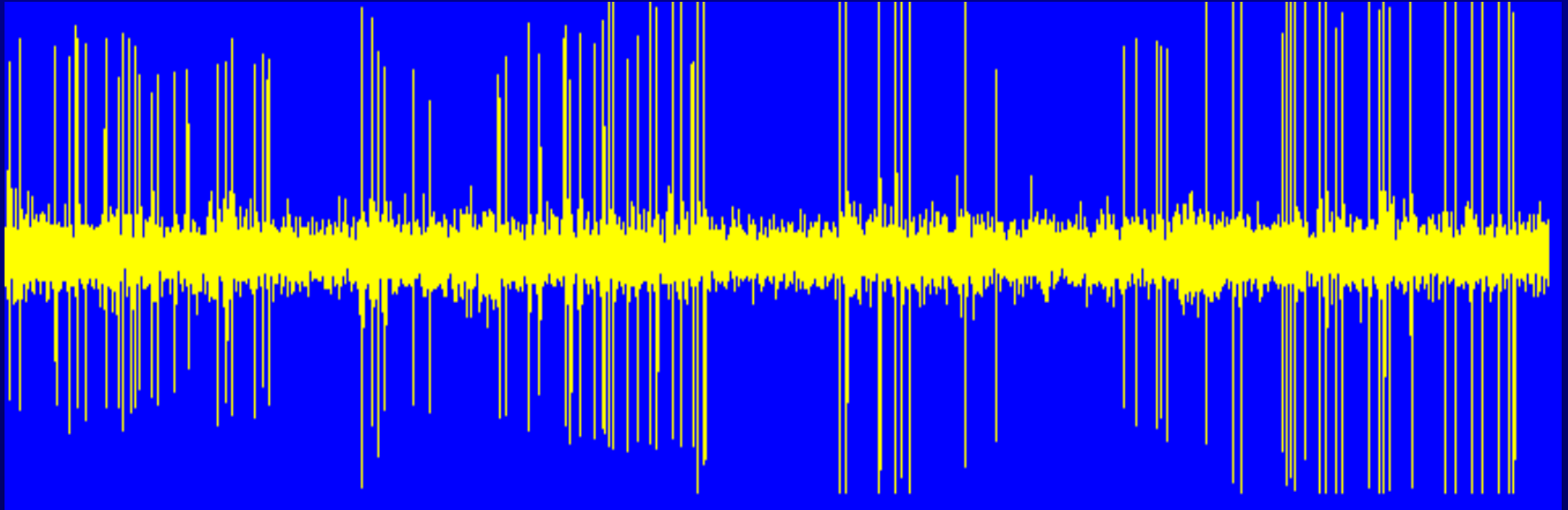
# Noyau réticulaire du Thalamus



Neurone type B  
Raeva et al. 1991



# Activité cellulaire du Noyau subthalamique

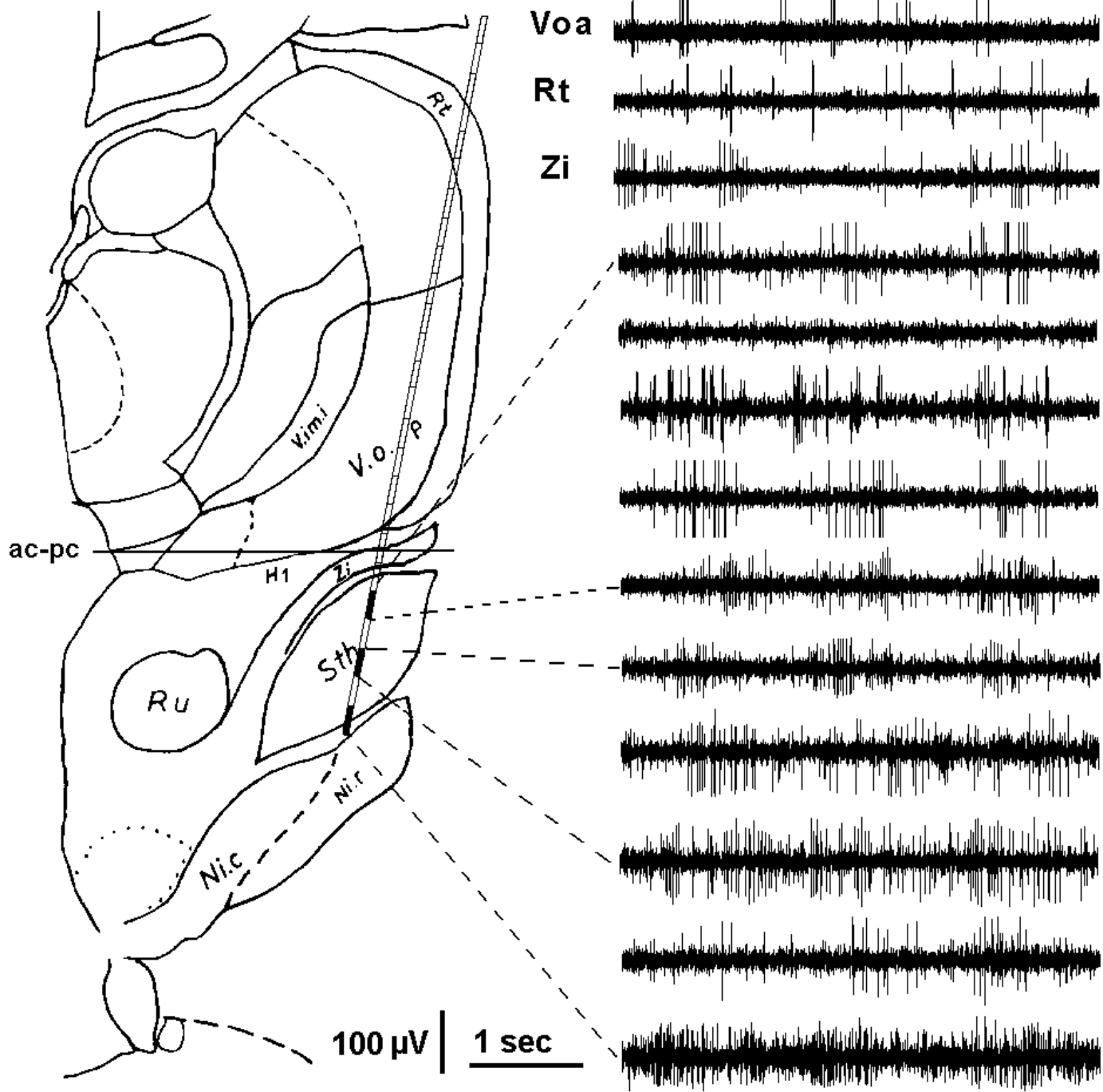


Fréquence décharges = 73 spikes / sec

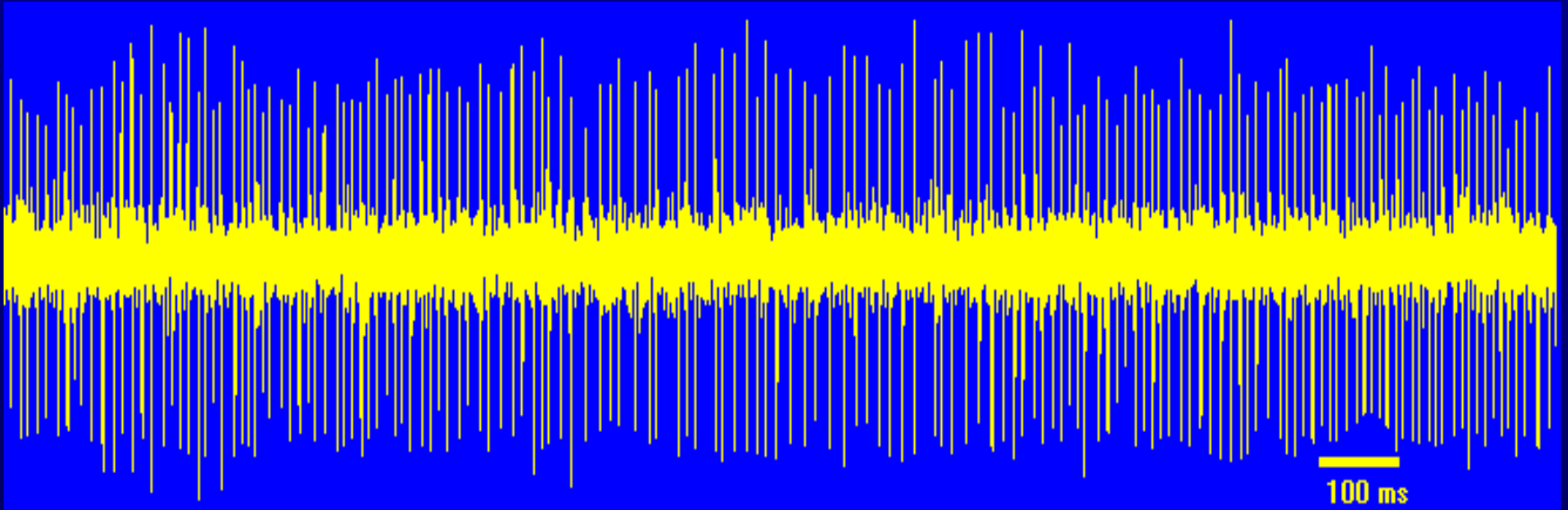
Burst Index = 0,45

Pause Ratio = 0,21





# Neurone de la Substance Noire



Fréquence décharges = 91 spikes / sec

Burst Index = 0,58

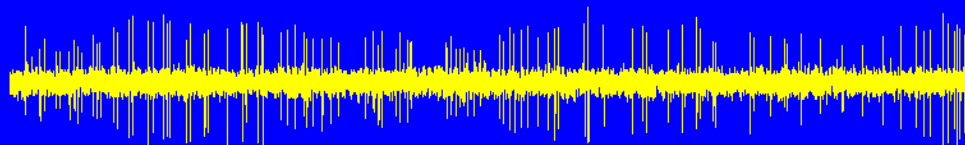
Pause Ratio = 0





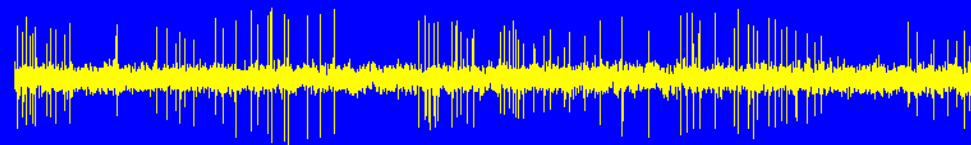
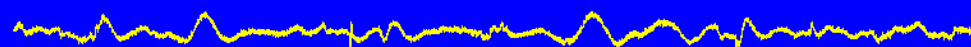
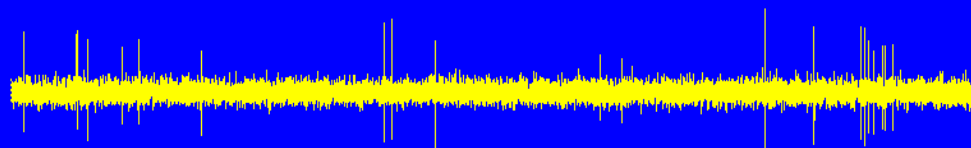
# Subthalamic Nucleus

spontaneous activity

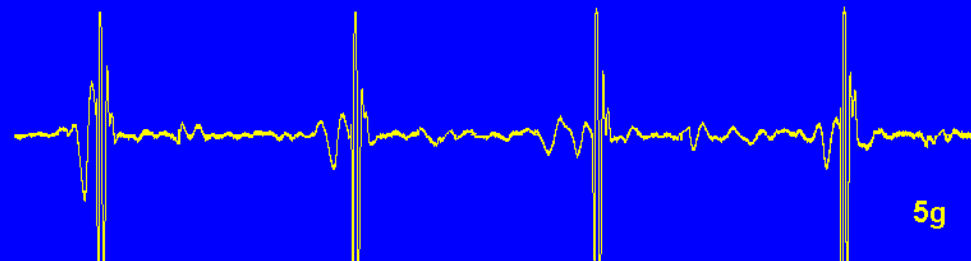


100  $\mu$ V

passive movement



finger active movement



accelerometer

5g

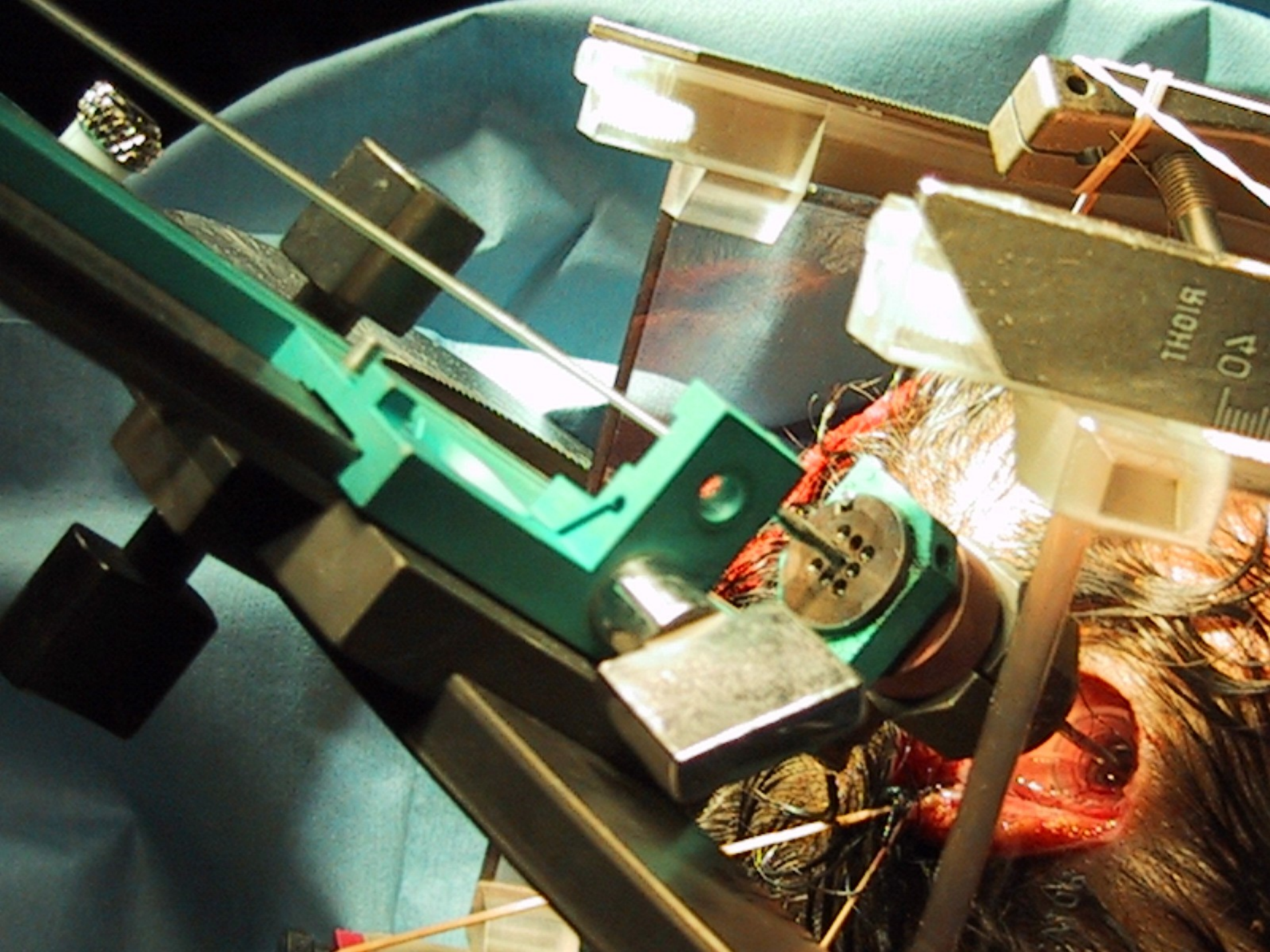
500 msec

# Résultats de l'enregistrement

- selon les trajectoires, on peut enregistrer les activités des neurones du thalamus (noyau Vop ou réticulaire); la zona incerta; le Noyau SubThalamique et la Substance Noire;
- des zones de silence séparent les zones nucléaires « actives »
- dans les meilleures trajectoires, les activités cellulaires (potentiels d'action) sont recueillies sur 5 à 6 mm dans le NST.
- l'enregistrement du NST traduit une activité cellulaire riche, hyperactive, irrégulière.

# Résultats de l'enregistrement (2)

- le noyau Voa du thalamus présente une activité riche et rapide;
- le noyau réticulaire du Thalamus est le siège de bouffées à basse fréquence de 4 à 6 potentiels d'actions (« burst »);
- la zona incerta est pauvre en potentiels d'actions;
- l'activité du NST est souvent modulable par les mouvements;
- les neurones de la Substance Noire sont généralement plus rapides et très réguliers.







M1

Z=120

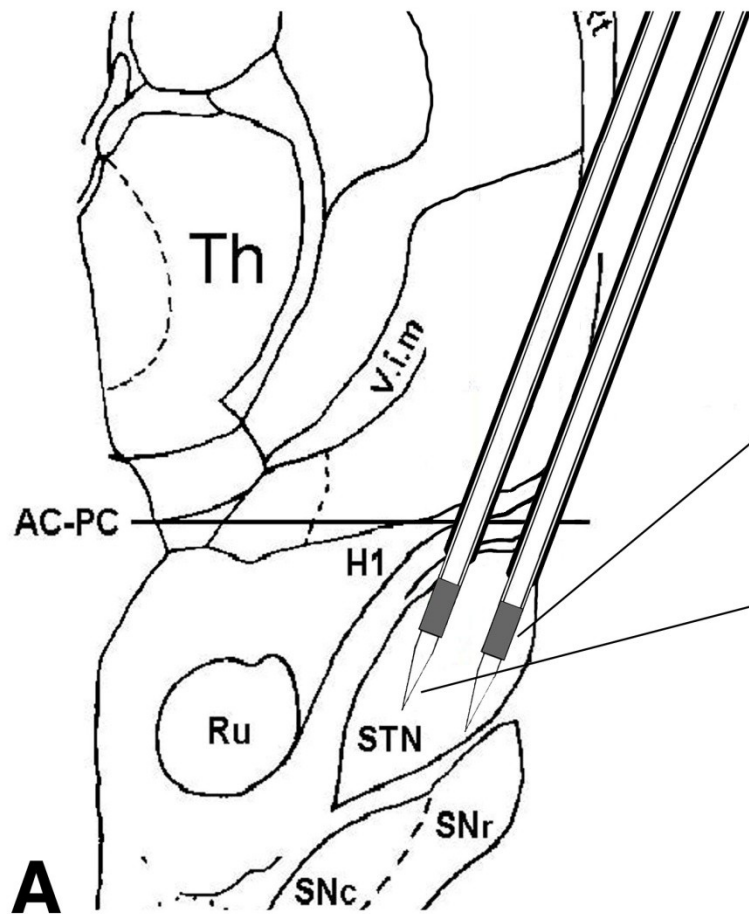


(12)

Z=119



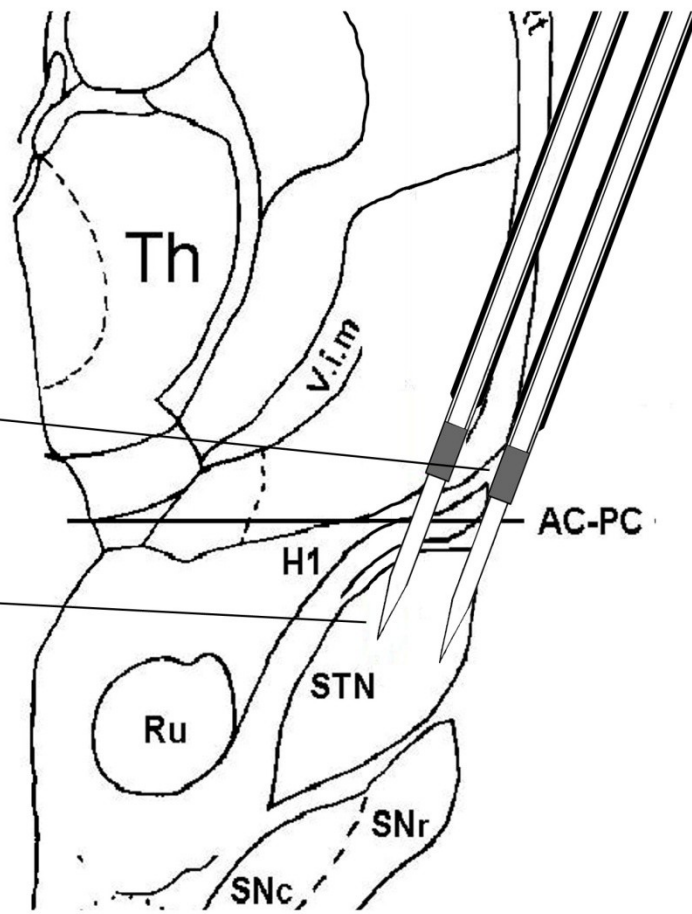




**A**

Stimulation

Recording



**B**

AC-PC

STN

SNr

SNc

Th

V.i.m

H1

Ru



**Stimulation-induced effects:**

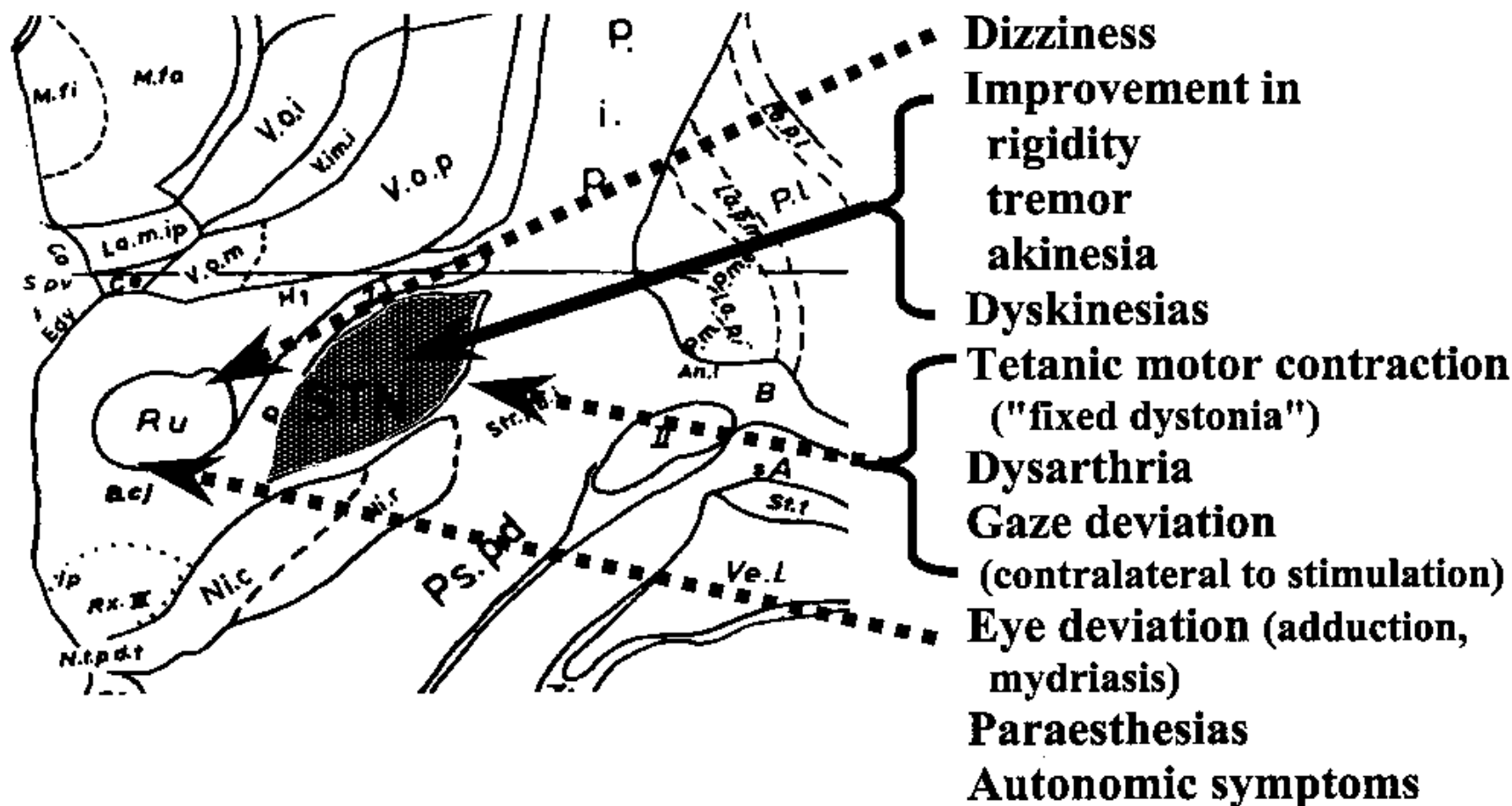
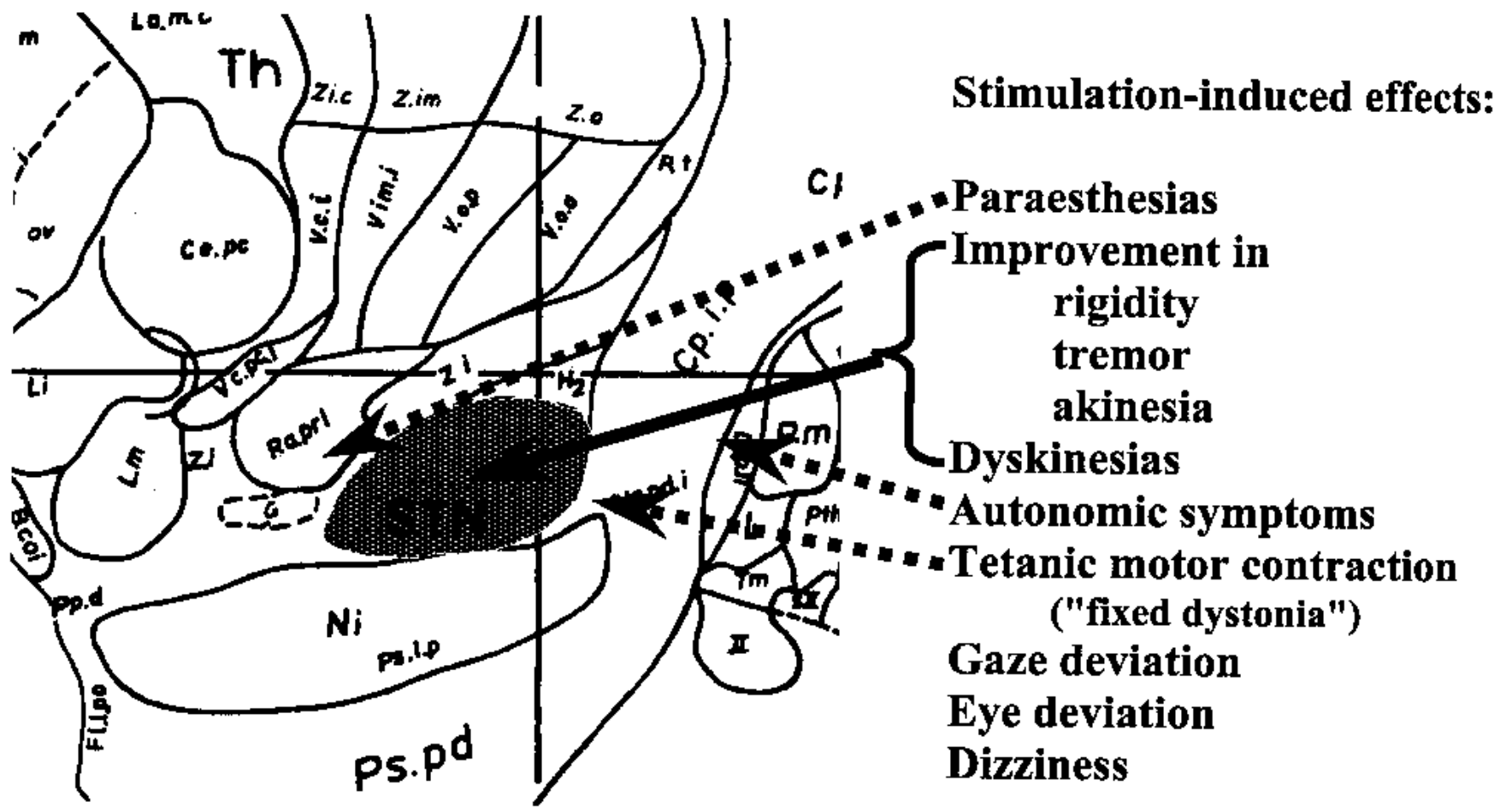


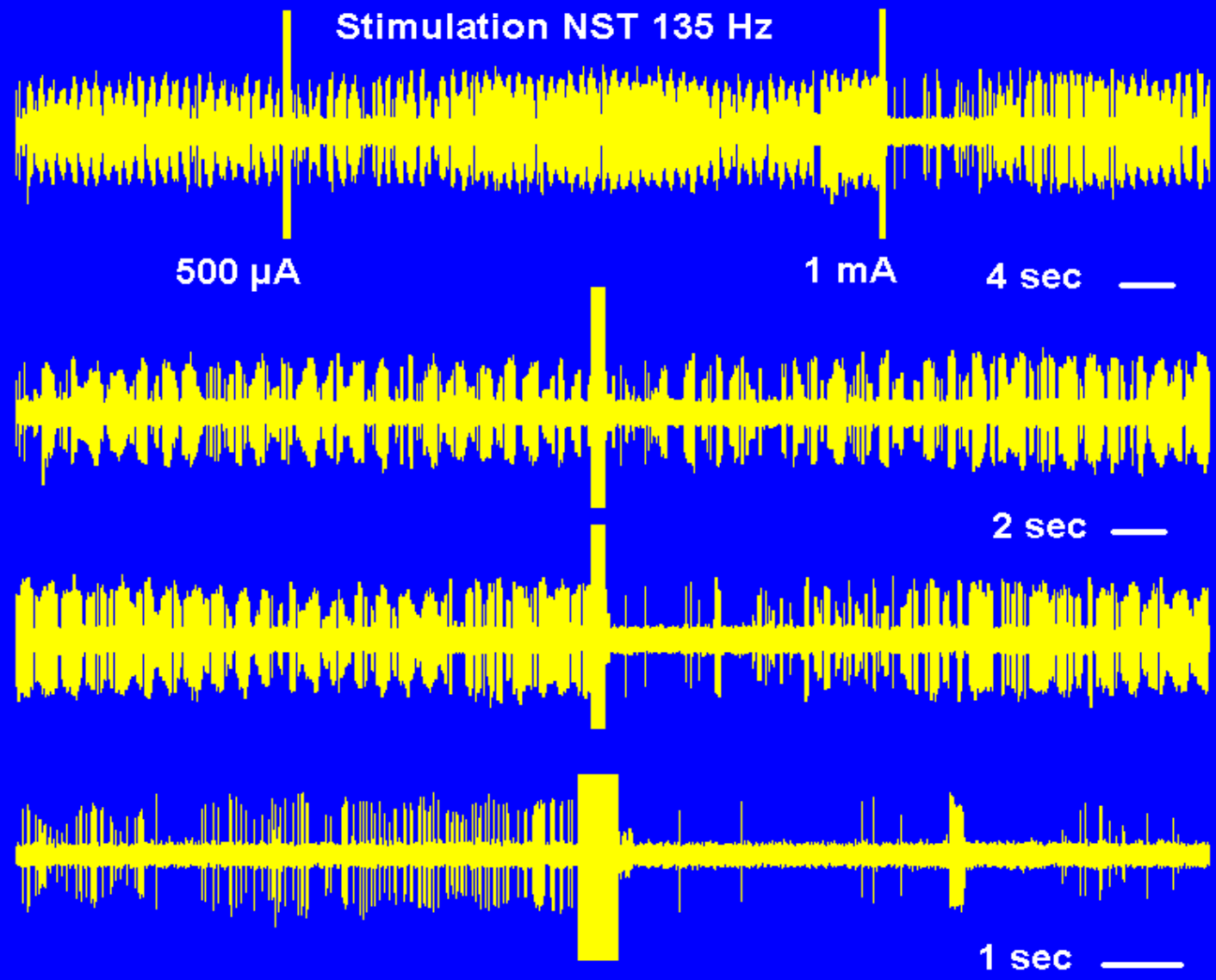
FIG. 2. Sites of stimulation-induced effects in the subthalamic nucleus region on a coronal view at 3 mm posterior to the mid-bicommissural line (from Schaltenbrand's atlas). STN, subthalamic nucleus. The site for paraesthesias is more posterior. The site for autonomic symptoms is more anterior.



**FIG. 1.** Sites of stimulation-induced effects in the subthalamic nucleus region on a sagittal view at 12 mm of laterality (from Schaltenbrand's atlas) STN, subthalamic nucleus. The site for gaze deviation is imprecise. The sites for eye deviation and dizziness are more medial.



Stimulation NST 135 Hz



500  $\mu$ A

1 mA

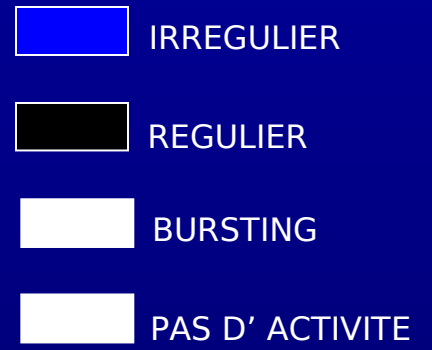
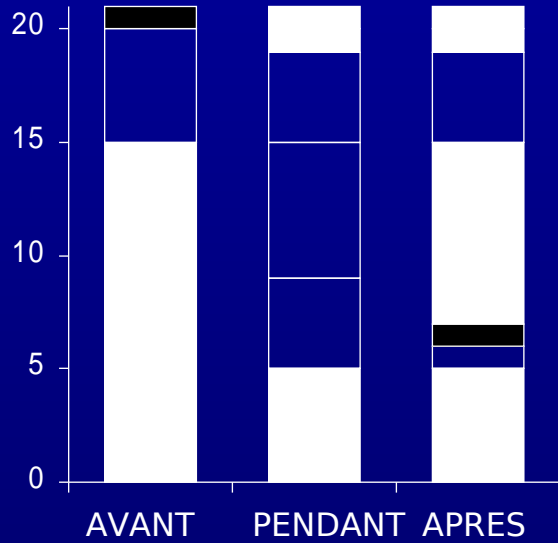
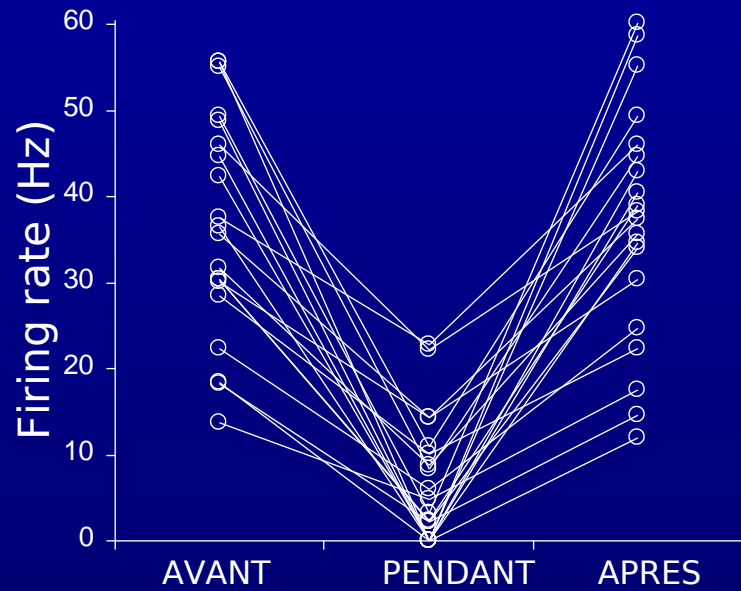
4 sec

2 sec

1 sec

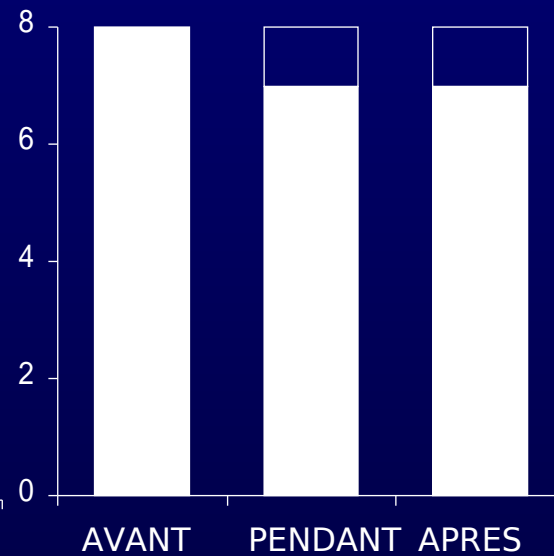
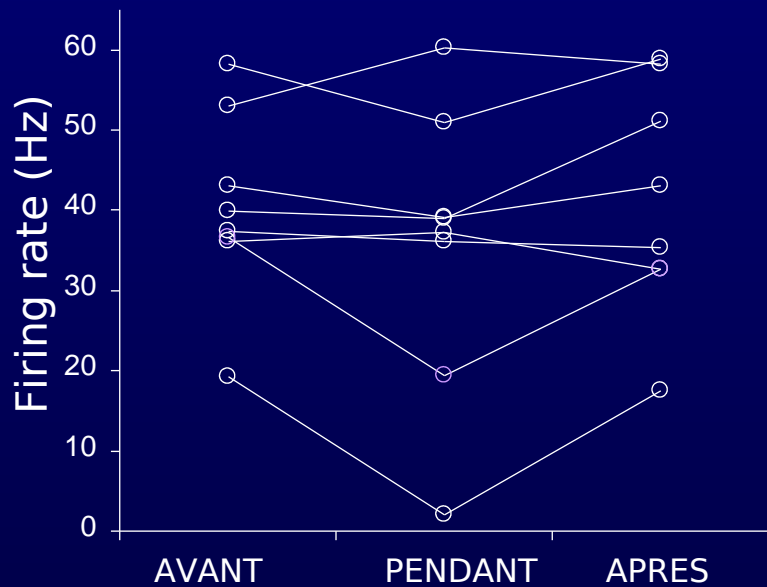
# Stimulation HF homolatérale

**A**



# Procedure 'Placebo'

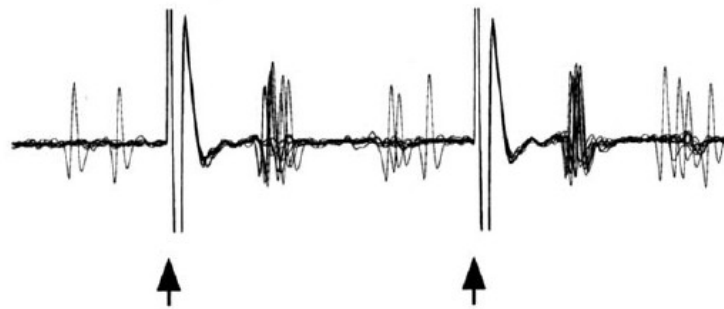
**B**



A: STN single stim. 0.7 mA

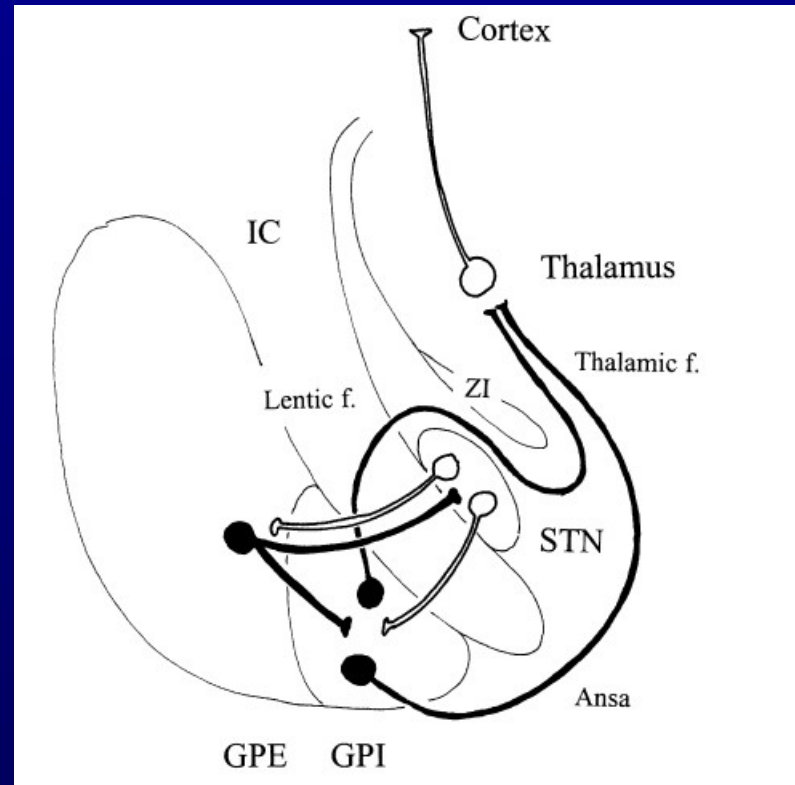


B: STN double stim. 0.7 mA



**Figure 1.** *A, B*, Responses of a GPe neuron to single stimulation (stim.; *A*) and double stimulation (stim.; *B*) of the STN. Ten overlapped traces show that single or double stimulation of the STN (marked by arrows) induced highly synchronized spiking  $\sim 3.5$  ms after each stimulus. The second spikes following the initial short-latency spikes were also synchronized. Stimulus arti-

STN stim  $\rightarrow$  GPe recordings



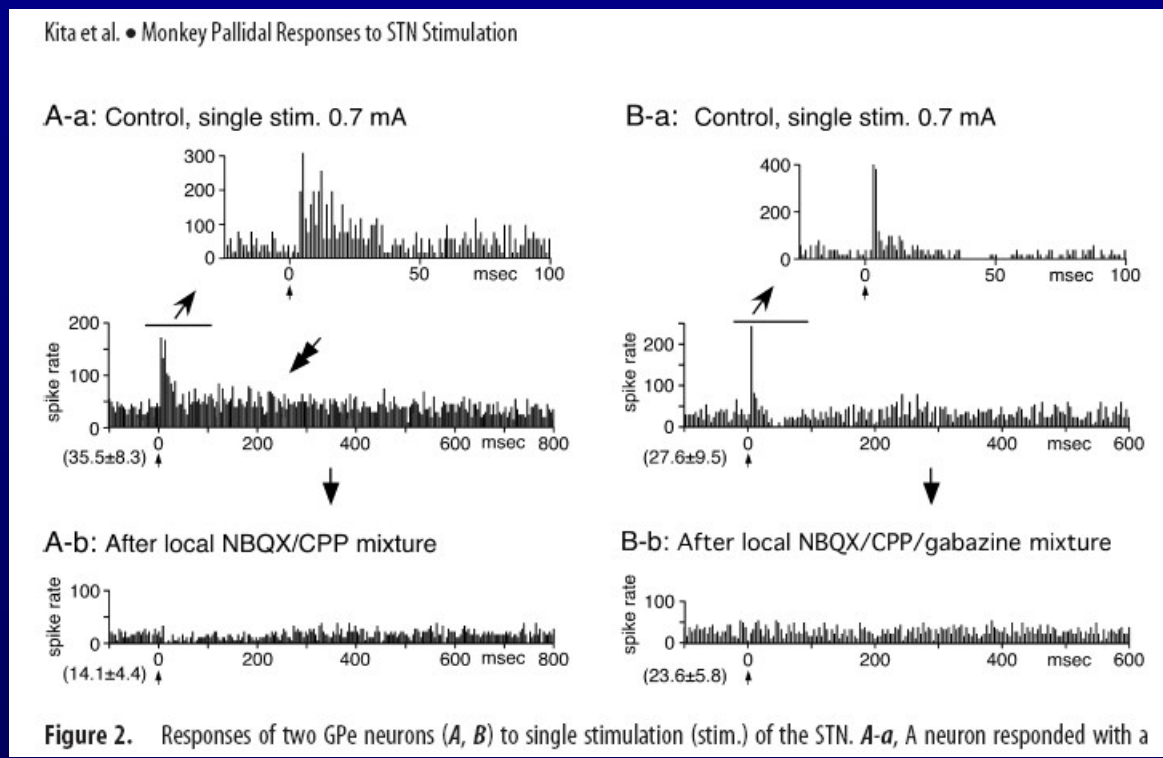
Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S.

Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory response of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.* 2005; 21:8611-8619.

# Single stimulus STN stimulation → GPe monosynaptic response (Glu)

## Short latency excitation

GLU  
blockers  
blocks  
STN-GPe  
excitation →



Glu + GABA  
blockers  
←

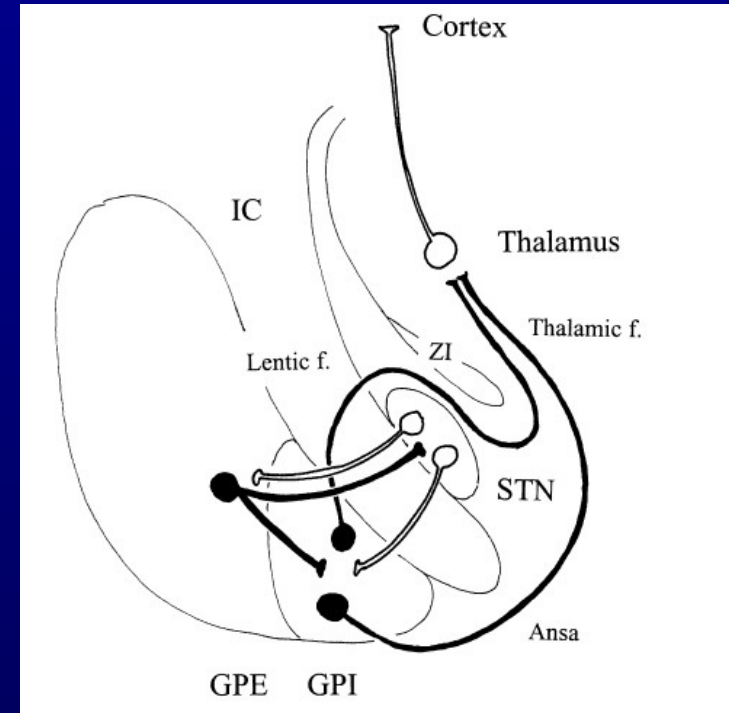
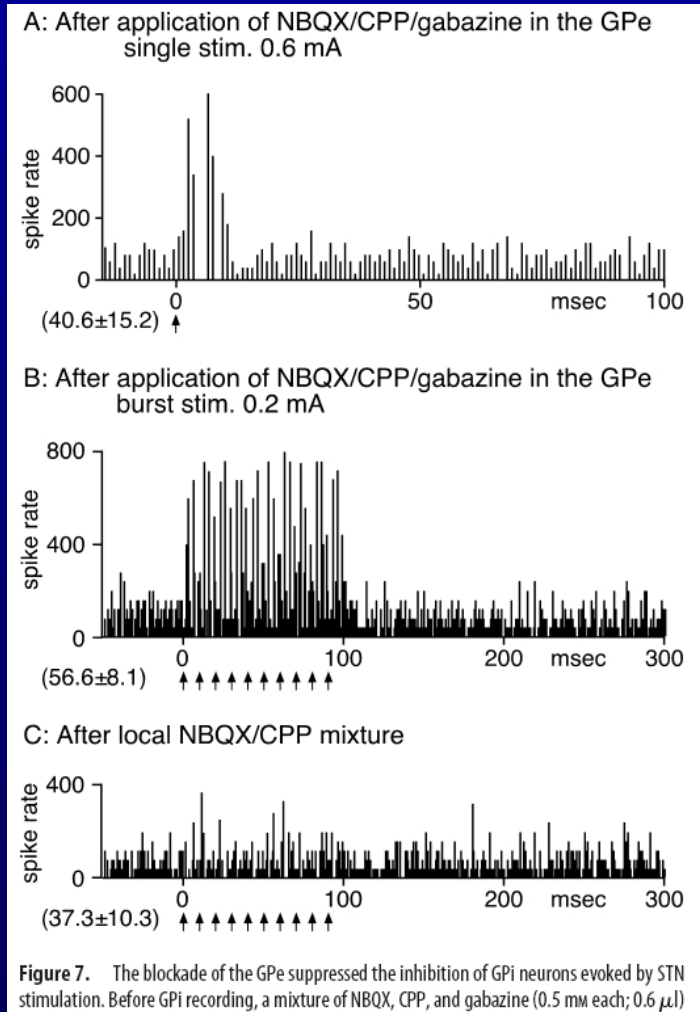
Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S.

Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory response of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.* 2005; 21:8611-8619.

# STN stimulation → GPi recordings

**Suppressed GPi inhibition** by GPe blockade with GLU & GABA blockers →

**Suppressed GPi excitation** after GPi application of GLU & GABA blockers →



Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S.

Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory response of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.* 2005; 21:8611-8619.



# Authors conclusion

STN HFS might inhibit the majority of the neurons in the GPi

due to the fact that STN-GPe-GPi inhibitory response dominates over the STN-GPi excitatory response in GPi

(however) « there may be also a disruption by HFS of the abnormal discharge patterns in the GPi »

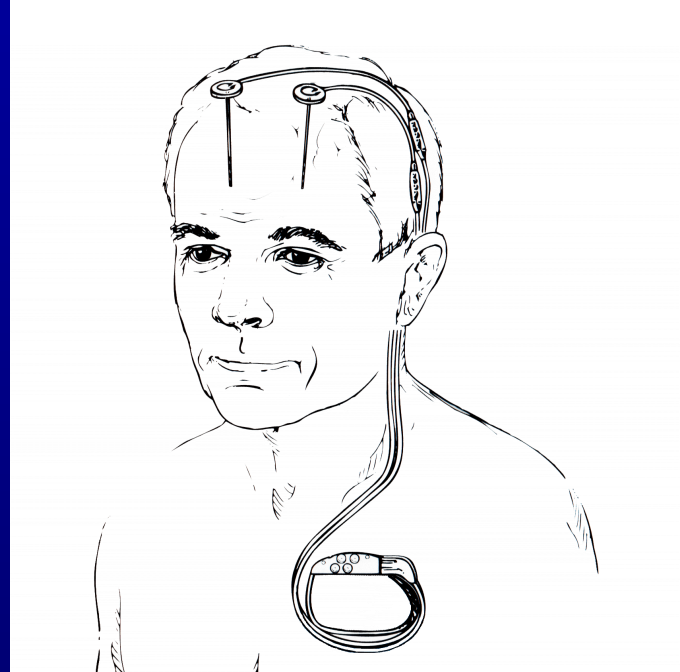
Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL.  
Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 2003 Mar 1;23(5):1916-23

Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S.

Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory response of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J. Neurosci.* 2005; 21:8611-8619.

# Position du plot de stimulation et corrélation anatomo- clinique

- Repérage IRM préopératoire
- Mise en place d'électrode de stimulation dans la cible STN
- IRM T1 postopératoire



Corrélations entre l'électrophysiologie  
et  
l'histo-radiologie

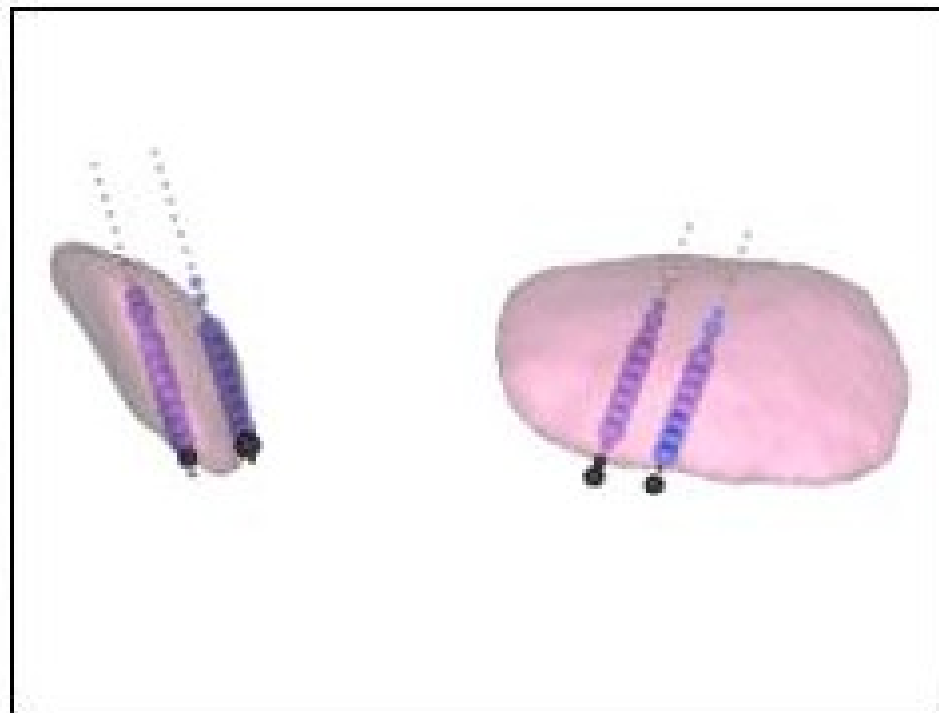
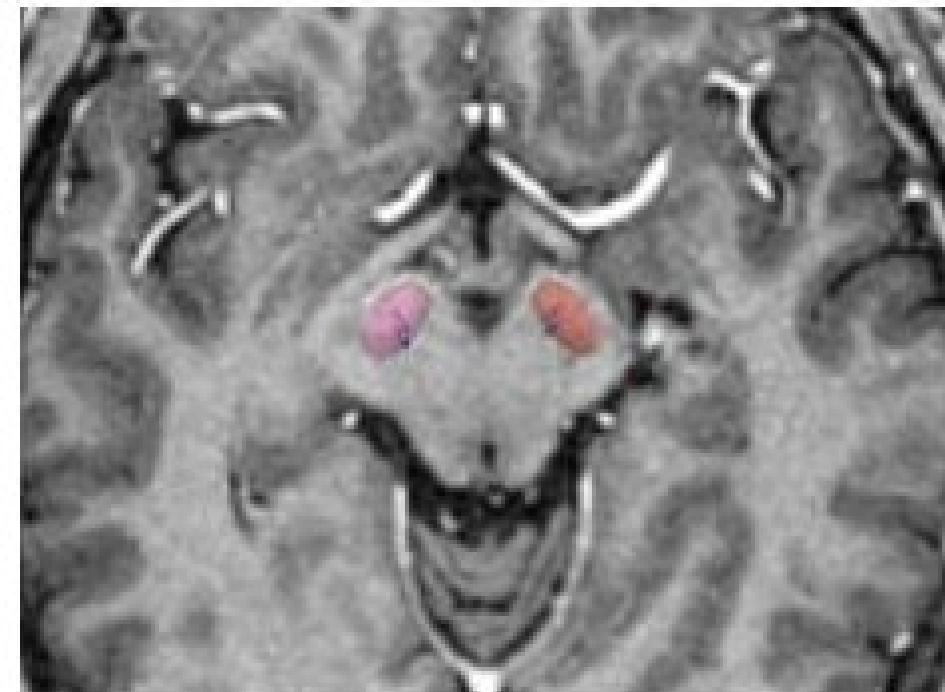
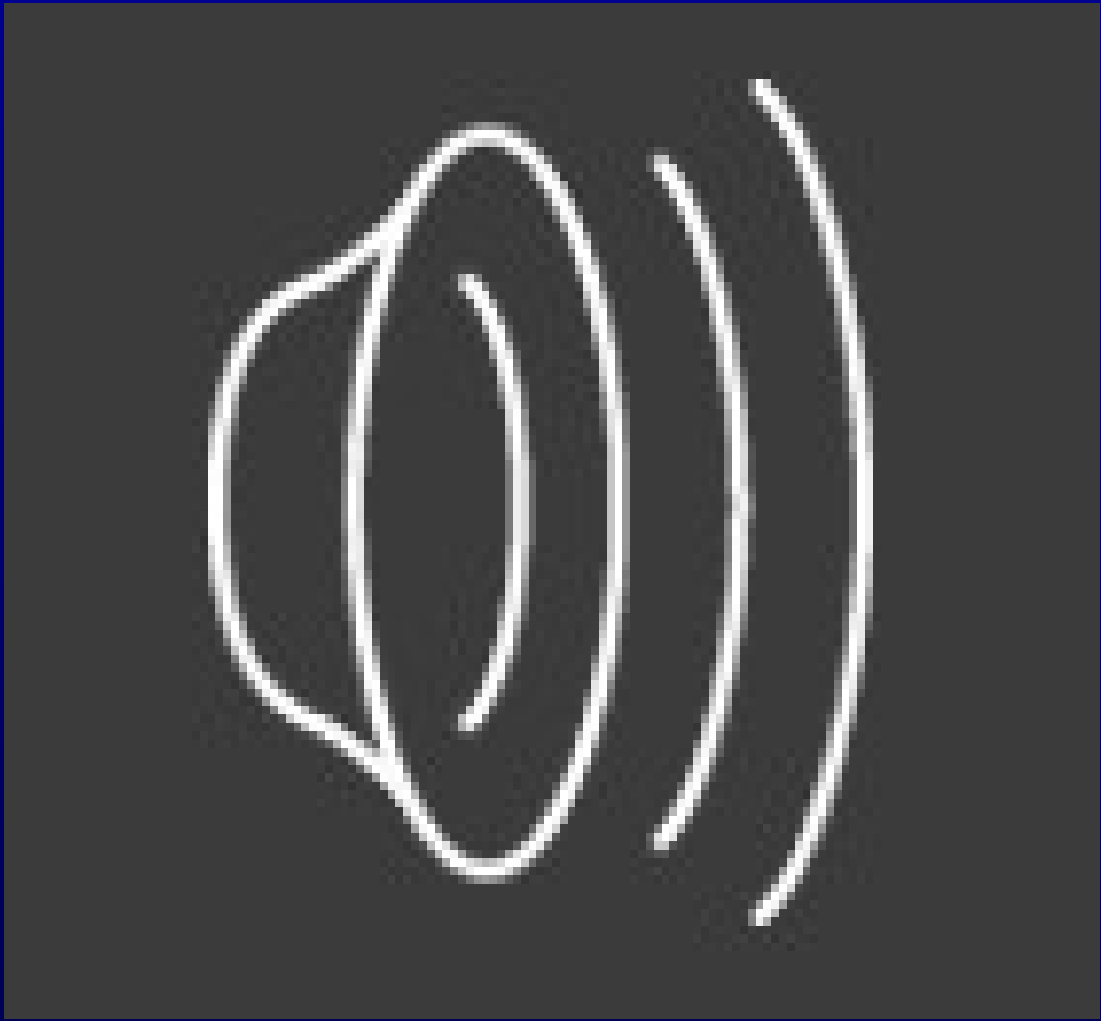
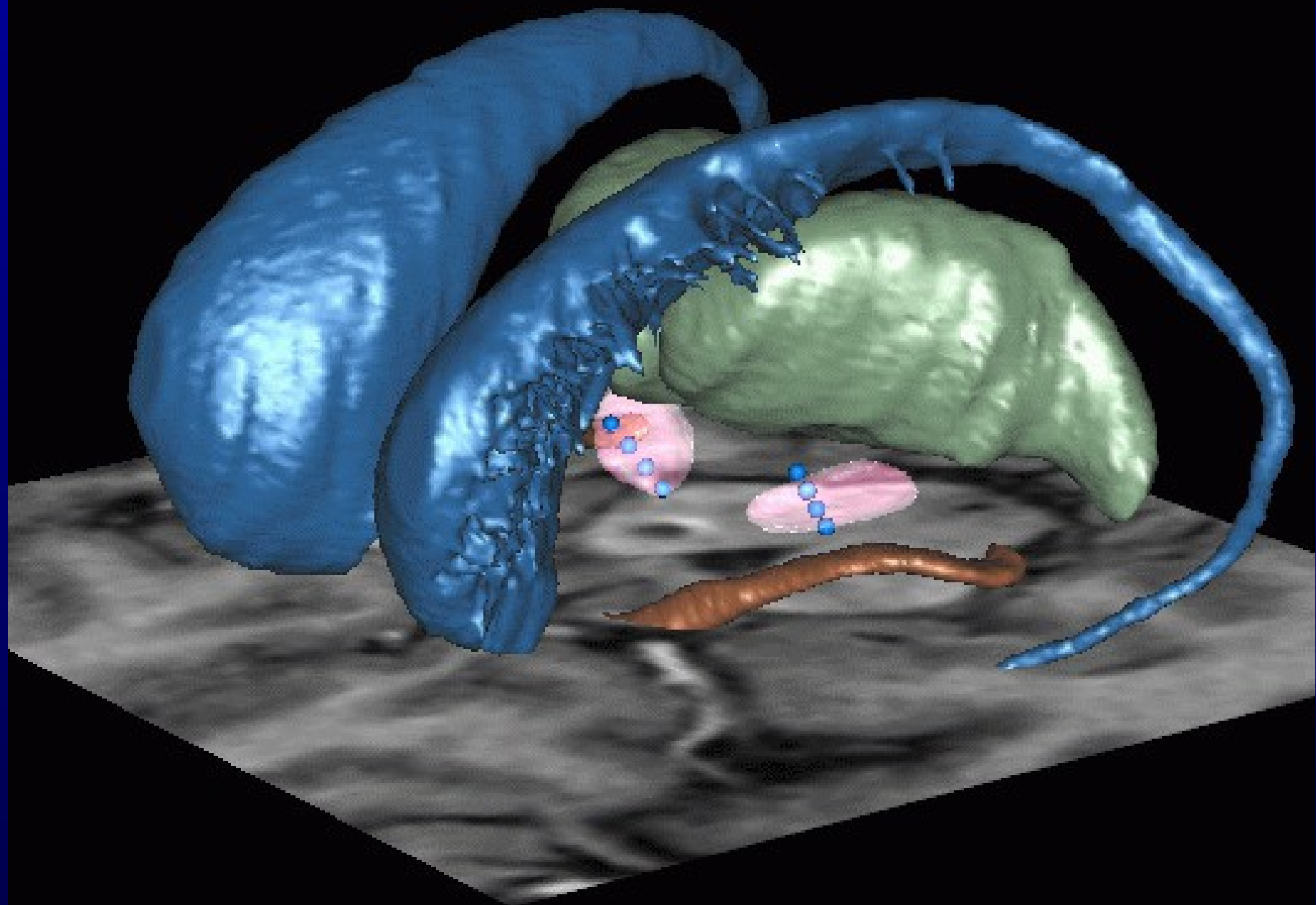


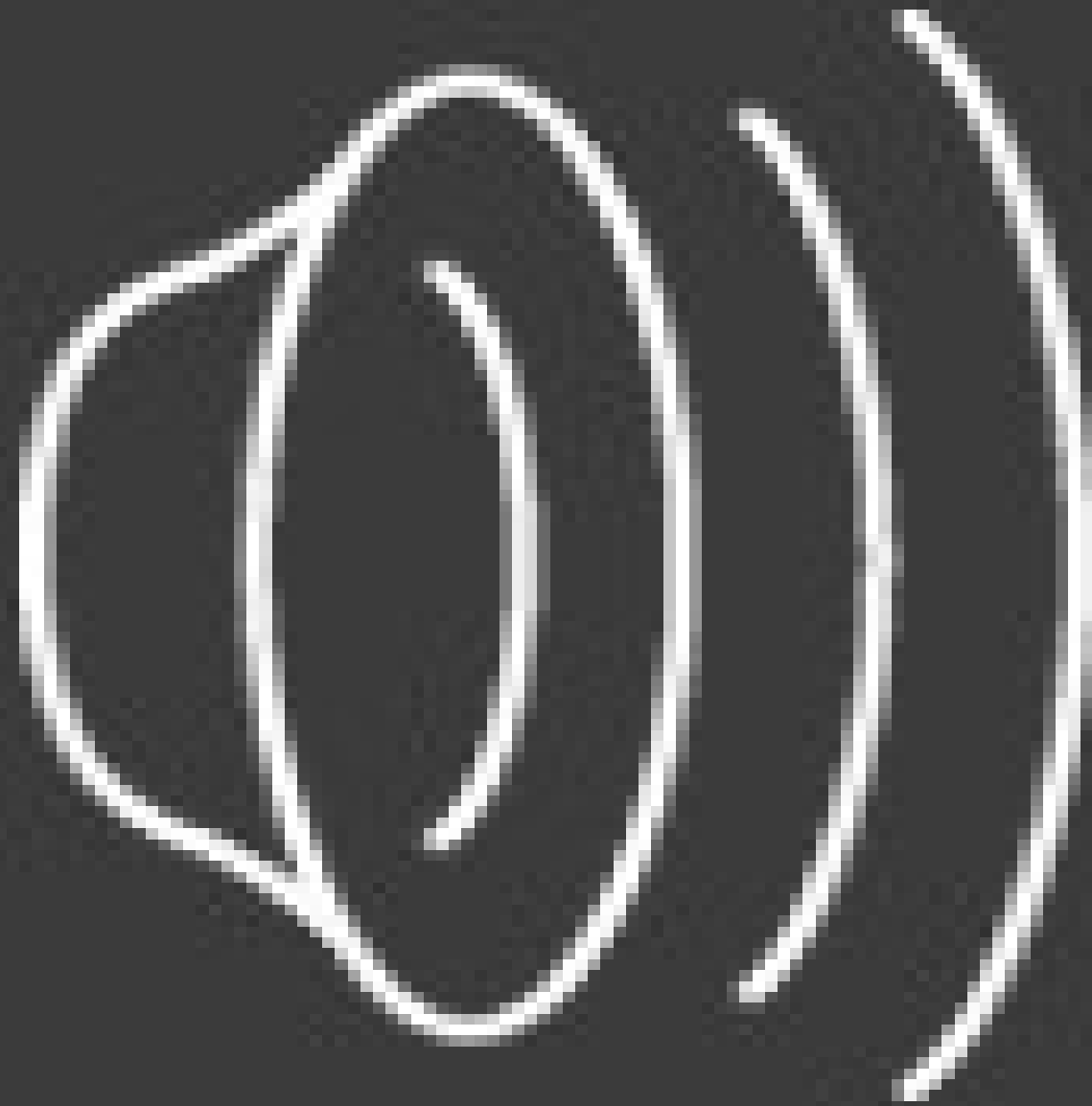
Fig.4. Confrontation of the atlas structures and electrophysiological per-operative recordings in the patient's pre-operative MRI. The blue spheres represent the recordings of two microelectrodes by hemisphere identified as being within the STN by the electrophysiologist. Interval distance between two successive spheres is 0.5 mm.















ASSISTANCE  
PUBLIQUE HOPITAUX  
DE PARIS

*Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière*



Département de neurophysiologie clinique et

Laboratoire de Physiologie

<http://www.physio.chups.jussieu.fr>