



ORIGINAL

Bloqueos de la marcha sin respuesta al estímulo dopaminérgico con apomorfina en pacientes parkinsonianos graves

J. Vaamonde Gamo*, J.P. Cabello, M.J. Gallardo Alcañiz, J.M. Flores Barragan, S. Carrasco García de León y R.E. Ibañez Alonso

Servicio de Neurología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 12 de enero de 2009; aceptado el 1 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Parkinson;
Bloqueos de la marcha;
Apomorfina

Resumen

Introducción: Los episodios de congelación de la marcha (CDM) normalmente aparecen durante el "off" y en general mejoran con tratamiento dopaminérgico a la par que mejoran otros síntomas parkinsonianos.

Pacientes y métodos: Presentamos un grupo de 10 pacientes con enfermedad de Parkinson de larga evolución con episodios de CDM. Todos los pacientes presentaban las complicaciones motrices habituales tras años de enfermedad y tratamiento. En todos los pacientes, el síntoma más incapacitante era la aparición de episodios de CDM (*freezing*) durante el "on". Los pacientes fueron sometidos a un test agudo de apomorfina por vía subcutánea; se consideró dosis eficaz la que inducía la reducción de al menos un 60% en la escala de motricidad de la UPDRS.

Resultados: La UPDRS-III basal fue de $61,3 \pm 4,7$, que se reducía a $21 \pm 4,3$ tras la inyección de apomorfina s.c. a una dosis media de 5,5 mg (intervalo, 3-7 mg). Durante el "on" inducido por la inyección s.c. de apomorfina mejoraron los parámetros de la marcha relacionados con la bradicinesia, así como el *tapping*, también en extremidades inferiores, pero los episodios de CDM no variaron de forma significativa.

Conclusiones: Presentamos un grupo de 10 pacientes con enfermedad de Parkinson de larga evolución con episodios de CDM que persistían durante el "on", sin respuesta al estímulo dopaminérgico.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juliavaamonde@hotmail.com (J. Vaamonde).

KEYWORDS

Parkinson's disease;
Freezing;
Apomorphine

Freezing of gait unresponsive to dopaminergic stimulation in patients with severe Parkinsonism

Abstract

Introduction: Freezing of gait unresponsive to dopaminergic stimulation in patients with severe Parkinsonism. The freezing of gait episodes (FOG) normally appear during the "off" period and generally improve with dopaminergic stimulus, at the same time as improving other Parkinsonian symptoms.

Patients and methods: We report a group of 10 patients with severe Parkinson's disease. All patients suffered motor fluctuations, dyskinesias and episodes of FOG during the "on" and "off" state. The patients received a subcutaneous apomorphine bolus, without other dopaminergic medication; an effective dose of apomorphine was considered as one that induced a reduction of at least a 60% in the UPDRS motor scale.

Results: The baseline motor UPDRS was 61.3 ± 4.7 , which dropped to 21 ± 4.3 after the apomorphine injection. The mean dose of apomorphine was 5.5 mg (3-7 mg). The bolus of apomorphine improved the parameters of the gait related to bradykinesia and the tapping tests of the limbs, but the episodes of FOG did not vary significantly between the "off" and "on" state.

Conclusions: We present a group of 10 patients with freezing of gait episodes that did not improve with treatment and persisted during the "on" period induced by dopaminergic stimulus with apomorphine.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La marcha y la estabilidad son dos aspectos que condicionan considerablemente la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP)¹. En el control de la marcha, en general se considera que intervienen tres niveles funcionales que actúan de manera integrada: sistema osteomuscular y neuromuscular, estructuras subcorticales del sistema nervioso central y estructuras corticales (sistemas aferente, integrativo y eferente)². El sistema nervioso central utiliza e integra la información que recibe a través del sistema aferente y establece los planes motores necesarios para mantener la estabilidad y la postura y para desarrollar la marcha con un patrón motor y una velocidad adecuados, para lo que son fundamentales estructuras subcorticales como ganglios basales y cerebelo y las conexiones entre lóbulo frontal y estructuras subcorticales³. La alteración de estructuras subcorticales origina los trastornos de la marcha en la EP; así, la escasez de movimientos, pasos cortos, disminución o ausencia del braceo, anteflexión del tronco, etc., configuran la típica marcha parkinsoniana^{4,6}. La alteración de la marcha en la EP que llamamos *freezing*, bloqueo de la marcha o congelación de la marcha (CDM) empezó a describirse de forma más explícita a partir de 1970, cuando el beneficio motor conseguido con la levodopa en otros síntomas de la EP no era tan evidente para este peculiar trastorno⁷. Los episodios de congelación de la marcha, en los que el paciente tiene la sensación de "quedar con los pies pegados en el suelo", se caracterizan por su aparición episódica (al inicio de la marcha, con los obstáculos, con el giro, etc.) y su breve duración⁸. Con frecuencia, aunque no siempre, se asocian a festinación de la marcha con pasos

sucesivamente más rápidos y cortos, con desplazamiento anterógrado incontrolado del centro de gravedad^{9,10}. Los bloqueos de la marcha pueden ocurrir al inicio de la EP, pero siempre de forma leve; tanto es así que, en caso contrario, si son intensos de forma precoz, cuestionan el diagnóstico de EP idiopática y se debería considerar otro tipo de parkinsonismos^{11,12}. En la mayoría de los enfermos observamos este fenómeno tras años de enfermedad y tratamiento, cuando sufren también complicaciones motrices tras el tratamiento crónico, como fluctuaciones motrices y discinesias¹³. Los bloqueos de la marcha suelen aparecer durante el "off" coincidiendo con el empeoramiento de otros síntomas motores, pero pueden aparecer también durante el "on", cuando el paciente tiene una movilidad aceptable¹⁴. Curiosamente, no siempre la severidad de otros síntomas parkinsonianos se corresponde con la severidad de los bloqueos de la marcha¹⁵.

Presentamos un grupo de 10 pacientes con EP de larga evolución, con episodios muy incapacitantes de bloqueos de la marcha que no se modificaron tras estímulo dopaminérgico pese a la evidencia de mejoría de la acinesia en extremidades inferiores tras dicho estímulo.

Pacientes y método

Las características de los pacientes se recogen en la tabla 1. Estudiamos a 10 pacientes con una media de edad de $60,2 \pm 4,5$ años y una EP de larga evolución ($13,4 \pm 3,2$ años), tratados con levodopa (LD) durante una media de $12,1 \pm 2,1$ años. Los pacientes estaban también en tratamiento con bromocriptina, pramipexol o ropinirol, y en 4 de ellos

Tabla 1 Características de los pacientes

Pacientes, n	10
Edad (años)	60,2 ± 4,5
Duración de la enfermedad (años)	13,4 ± 3,2
Tratamiento con levodopa (años)	12,1 ± 2,1
Fluctuaciones	10
Discinesias	
Corea	10
Distonía "off"	4
Bifásicas	3

se combinaban con rasagilina. Todos los pacientes presentaban las complicaciones motrices habituales tras años de enfermedad y tratamiento, en forma de fluctuaciones motrices (8 pacientes, deterioros de fin de dosis y 2 fluctuaciones más complejas *on-off*) y discinesias (los 10 pacientes sufrían corea de beneficio de dosis, 4 distonía *off* y 3 discinesias bifásicas). En todos los pacientes el síntoma más incapacitante era la aparición de episodios de CDM (*freezing*) durante el "on". Ninguno de los pacientes presentaba anomalías significativas en la RM craneal.

Tras el correspondiente consentimiento de los pacientes para participar en el estudio, éstos fueron sometidos a un test agudo de apomorfina por vía subcutánea; recibieron la dosis de apomorfina a primera hora de la mañana en situación "off", después de transcurrida la noche sin haber tomado medicación, y se consideró dosis eficaz la que inducía la reducción de al menos un 60% en la escala de motricidad de la UPDRS. El test se repitió en días sucesivos hasta obtener la dosis eficaz para cada paciente. Durante los 3 días previos al estudio, los pacientes recibieron domperidona por vía oral, 30 mg/día en tres dosis.

Los pacientes cuantificaban el tiempo "on" y "off" durante 1 semana antes del estudio rellenando las correspondientes fichas diarias de tiempo "on" y "off" (mejor y peor movilidad). Durante el estudio, para la valoración de los pacientes se utilizó la parte motora de la UPDRS (puntuando extremidades derechas e izquierdas, siendo 108 la máxima puntuación) y un *tapping test* (tiempo requerido para tocar 50 veces dos puntos separados 50 cm en las extremidades superiores y 25 cm en las extremidades inferiores). El *freezing* se cuantificó de 0 (ausente) a 4 (severa interferencia con la marcha). Esta valoración de la motricidad se hizo en situación basal y después durante el beneficio motor inducido por la inyección de apomorfina por vía subcutánea.

Para el estudio de la significación estadística de los resultados ($p \leq 0,05$) se utilizó la prueba de la t de Student.

Resultados

Los pacientes tenían una media de 4,5 ± 1,3 h "off" entre las 8.00 y las 22.00 con su medicación habitual. Los resultados del estudio quedan recogidos en la tabla 2.

La UPDRS-III basal fue de 61,3 ± 4,7, que se reducía a 21 ± 4,3 tras la inyección de apomorfina s.c. a una dosis media de 5,5 (intervalo, 3-7) mg. El *tapping* también mejoró signi-

Tabla 2 Respuesta al tratamiento

	"Off"	"On"
UPDRS-motricidad	61,3 ± 4,7	21 ± 4,3
<i>Tapping</i> , extremidades superiores (s)	128 ± 12,6	46,3 ± 4,2
<i>Tapping</i> , extremidades inferiores (s)	83,9 ± 11,7	42,8 ± 8,3
<i>Freezing</i> (sin cambios)	3,7 ± 1,6	3,2 ± 1,4

Tapping: tiempo (s) requeridos para tocar 50 veces dos puntos separados 50 cm en las extremidades superiores y 25 cm para las inferiores; UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale.

ficativamente ($p < 0,001$) en las extremidades superiores (de 128 ± 12,6 a 46,3 ± 4,2 s) e inferiores (de 83,9 ± 11,7 a 42,8 ± 8,3 s). Durante el "on" inducido por la inyección s.c. de apomorfina mejoraron los parámetros de la marcha relacionados con la bradicinesia (incorporación de la silla, amplitud del paso, braceo, etc.), pero los episodios de CDM no variaron de forma significativa entre el "off" y el "on" (*freezing*, 3,2 ± 1,4 en el "off"; 3,7 ± 1,6 en el "on").

Discusión

Presentamos un grupo de 10 pacientes con EP de larga evolución con episodios de CDM que persistían durante el "on", sin respuesta al estímulo dopaminérgico. Los episodios de CDM son frecuentes en pacientes con EP de larga evolución. Lamberti et al¹³ observaron este fenómeno en 60 pacientes de 100 parkinsonianos evaluados, y la duración de la enfermedad fue el principal factor determinante para su aparición. Del mismo modo, Giladi et al¹⁶ estudiaron consecutivamente a 172 pacientes con EP, todos ellos con un tiempo de evolución de la enfermedad de más de 5 años, y en el 53% eran evidentes los episodios de CDM. La levodopaterapia crónica y la existencia de otras complicaciones motrices (fluctuaciones y discinesias) también son factores de riesgo de que aparezca. Los episodios de CDM que aparecen durante el "off" pueden mejorar con tratamiento dopaminérgico, a la par que mejoran otros síntomas parkinsonianos, pero hay pacientes, como el grupo referido en este trabajo, en que la mejoría de la bradicinesia no se acompaña de mejoría en los episodios de congelación de la marcha. Hay autores que señalan la discordancia entre la severidad de la bradicinesia y los episodios de CDM¹⁵; de hecho, en nuestros pacientes la mejoría de la acinesia tras el estímulo dopaminérgico con apomorfina s.c. no se acompañó de mejoría en los episodios de CDM. Hace años, cuando se utilizaban dosis muy altas de LD en pacientes con EP avanzada, se observaba una mejoría de los episodios de bloqueo durante el "on" al disminuir la dosis de LD, y se consideraba que la sobrestimulación dopaminérgica era en gran medida la causa de la CDM durante el "on" en estos pacientes^{7,17}. No es el caso de los enfermos descritos en este trabajo, que recibían una dosis de LD en ningún caso > 750 mg/día y en los que el estudio se realizó tras más de 12 h de haber tomado la última dosis de LD.

No se conoce bien la fisiopatología de la CDM. Aunque se asocia a la EP, la afección de la vía nigroestriada no es condición imprescindible para su aparición; así, hay una forma primaria de CDM en la que no se añaden otros síntomas o signos parkinsonianos^{18,19}. Hay autores que señalan que los pacientes parkinsonianos en que aparece CDM tienen de fondo una alteración general en cuanto a secuencias, ritmo y simetría de movimientos durante la marcha, mucho más severa que los pacientes parkinsonianos sin este problema, y que los episodios de bloqueo son una exacerbación de este fenómeno ante determinados estímulos (inicio de la marcha, obstáculos, giros, etc.)²⁰; el lóbulo frontal estaría muy implicado en su aparición²¹. Los estudios de neuroimagen funcional (tomografía por emisión positrónica [PET], resonancia magnética [RM] funcional), parecen apuntar a una afección de las vías frontocaudales predominantemente en el hemisferio derecho²², y algunos estudios implican también al lóbulo parietal, de lo que se deduce afección de la integración sensitivomotriz como parte de la génesis del problema^{22,23}.

Durante los últimos años se está estudiando la posible implicación de la degeneración de las neuronas colinérgicas y glutamatérgicas del núcleo pedúnculo pontino, en estadios avanzados de la EP, como causa al menos parcial de los trastornos posturales y de la marcha que observamos en fases avanzadas de la EP y que no responden al tratamiento dopaminérgico²⁴. Kuo et al²⁵ han descrito recientemente a un paciente con infartos en ambos núcleos pedunculopontinos con CDM (*freezing*) como síntoma predominante.

Los estudios a nivel periférico también objetivan un patrón anómalo en la secuencia de contracción de músculos agonistas y antagonistas en las extremidades inferiores²⁶.

Un fenómeno fascinante es la mejoría que experimentan los enfermos si utilizan pistas externas, habitualmente visuales o auditivas, para controlar los episodios de bloqueo de la marcha. En este sentido, Stern et al²⁷ recogieron los trucos motores utilizados por 61 pacientes parkinsonianos con CDM. Los más frecuentes eran los de tipo verbal o auditivo, como marchas militares, o de tipo visual, como llegar al pie de otra persona colocada delante. Uno de nuestros pacientes era capaz de caminar por la casa al haber colocado líneas de color en el suelo e ir pisándolas. Hallett²⁸ señala una pérdida en los automatismos motores y una alteración en los movimientos internamente inducidos en la EP en general y en el fenómeno de la CDM en particular, lo que explicaría la mejoría con las claves o señales externas^{27,29}. Por otro lado, esta pérdida del automatismo explicaría también el empeoramiento de los bloqueos de la marcha cuando se pide al paciente que realice otra tarea simultáneamente, como contar de 7 en 7. Camicioni et al³⁰ exploraron la marcha (tiempo necesario para caminar una distancia) en pacientes parkinsonianos con y sin CDM mientras realizaban tareas verbales, y el empeoramiento de la marcha fue mucho más acusado en pacientes parkinsonianos con CDM.

Lo que sí parece claro es que los episodios de CDM no son una mera consecuencia de la acinesia o la rigidez y, por lo tanto, la respuesta al tratamiento dopaminérgico puede no ser la misma. El conocimiento de la fisiopatología que subyace a este trastorno, fundamentalmente durante el "on", podrá orientar el enfoque terapéutico de momento muy poco gratificante desde el punto de vista farmacológico^{7,8}.

En este sentido, estudios previos parecen indicar que el desarrollo de CDM es más frecuente en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos que en los tratados con LD^{31,32} y que la selegilina y la rasagilina podrían tener un cierto efecto beneficioso en los episodios de bloqueo de la marcha^{33,34}. Se ha considerado que el sistema noradrenérgico podría estar implicado en los trastornos de la marcha en la EP, y hay estudios que indican que el tratamiento crónico con dosis altas de metilfenidato podría beneficiar los parámetros de la marcha, incluida la CDM, en pacientes con EP avanzada³⁵. También se ha referido un beneficio con cafeína, que actuaría como un antagonista de los receptores A₂ de adenosina³⁶. El beneficio referido inicialmente en un estudio abierto con la inyección de toxina botulínica en gemelos no se confirmó posteriormente en un estudio a doble ciego, incluso hubo más caídas en el grupo de pacientes parkinsonianos con CDM tratados con la toxina, al parecer por añadirse la debilidad muscular que este tratamiento produce³⁷. La estimulación cerebral profunda en las dianas habituales no parece que mejore los episodios de CDM que aparecen durante el "on"³⁸. Ya hay algún resultado esperanzador con la estimulación cerebral profunda en núcleo pedúnculo pontino³⁹. Actualmente la rehabilitación de la marcha con la búsqueda de claves externas, con diversas estrategias adaptadas al entorno habitual del paciente, puede ser una alternativa terapéutica válida⁴⁰.

Presentaciones

Este trabajo se ha presentado parcialmente en la reunión anual de la Movement Disorders Society de 2008.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Giladi N, Hausdorff JM, Balash Y. Episodic and continuous gait disturbances in Parkinson's disease. En: Galvez-Jiménez N, editor. The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease. Lancaster: Parthenon; 2004.
- Nutt JG, Marsden D, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders particularly in the elderly. *Neurology*. 1993;43:268-79.
- Marsden CD, Thompson PD. Toward a nosology of gait disorders: descriptive classification. En: Masdeu J, Surdarsky L, Wolfson L, editores. Gait disorders of aging. Falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 135-46.
- Wichmann T, DeLong MR. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2003;91:9-18.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
- Koller WC. A essay on the shaking palsy: James Parkinson's description compared to current concepts. *Neurology*. 1983;33 Suppl:150.
- Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation —a side effect of long term levodopatherapy. *N Engl J Med*. 1973;288:1113-5.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the

- response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003;10:391-8.
9. Giladi N, Shabthai H, Rozenberg E, Shabthai E. Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;7:135-8.
 10. Bloem B, Van Vught J, Beckley D. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2001;87:209-23.
 11. Selby G. The long term prognosis of Parkinson's disease. *Clin Exp Neurol.* 1984;20:1-25.
 12. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 1997;12:302-5.
 13. Lamberti P, Armenise S, Castaldo, Vde Mari M, Iliceto G, Tronci P, et al. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1997;38:297-301.
 14. Okuma Y, Yanagisawa N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl:426-30.
 15. Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationships between freezing of gait (FOG) and others features of Parkinson's disease. FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci.* 2003;10:584-8.
 16. Giladi N, Treves TA, Simon SE, Shabthai H, Orlov Y. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Trasm.* 2001;108:53-61.
 17. Barbeau A. Six years of high-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol.* 1976;33:333-8.
 18. Factor S, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol.* 2002;59:1778-83.
 19. Imai H. Syndrome of pure akinesia or freezing phenomenon without rigidity and tremor and with no effect of L-Dopa therapy. *Adv Neurol Res (Tokyo).* 1980;24:838-48.
 20. Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 2:S444-50.
 21. Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248:173-6.
 22. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamaura A. Three-dimensional stereotactic surgace projection study of freezing of gait and perfusion image in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20:1272-7.
 23. Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2007;34:714-23.
 24. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123:1767-83.
 25. Kuo SH, Jankovic KC. Bilateral pedunclopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord.* 2008;23:616-9.
 26. Nieuwboer A, Domn R, De Weerd W, Desloovere K, Janssens L, Stijin V. Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2004;127:1650-60.
 27. Stern GM, Lander CM, Lees AJ. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1980;16 Suppl:137-41.
 28. Hallet M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Mov Disord.* 2008;22 Suppl:S439-43.
 29. Sacco K, Cauda F, Cerliani L, Mate D, Duca S, Germiniani GC. Motor imagery of walking following training in locomotor attention. The effect of "the tango lesson". *Neuroimage.* 2006; 32:1441-9.
 30. Camicioli R, Oken BS, Sexton O, Kaye JA, Nutt JG. Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998;11:181-5.
 31. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, DeDeyn PP, Clarke CE, Lang AE. The 056 study group. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2003; 342:1484-91.
 32. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61:1044-53.
 33. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski J. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001;56:1712-21.
 34. Elmer LW, Bertoni JM. The increasing role of monoamine oxidase type B inhibitors in Parkinson's disease therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:2759-72.
 35. Auriel E, Hausdorff JM, Herman T, Simon ES, Giladi N. Effects of methylphenidate on cognitive function and gait in patients with Parkinson's disease. A pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:15-7.
 36. Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:710-2.
 37. Wieler M, Camicioli R, Jones CA, Martin WR. Botulinum toxin injections do not improve freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurology.* 2005;65:626-8.
 38. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349:1925-34.
 39. Pahapill P, Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123:1767-83.
 40. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, Van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:134-40.