

2022-04-06

Un implant électronique réactive les nerfs de la moelle épinière d'un patient atteint d'une maladie neurodégénérative
La stimulation électrique rétablit le contrôle de la tension artérielle pour éviter les évanouissements.

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne



image : Un patient atteint d'atrophie multisystématisée de type parkinsonien (AMS-P) était capable de se tenir debout et de marcher après un an d'alitement.

Une patiente atteinte d'une maladie neurodégénérative invalidante a pu se lever et remarcher après avoir été alitée pendant plus d'un an, grâce à un système innovant développé par une équipe de scientifiques du centre de recherche NeuroRestore dirigé par Jocelyne Bloch, neurochirurgienne à l'Université de Lausanne Hospital (CHUV) et professeur à l'Université de Lausanne UNIL, et Grégoire Courtine, professeur EPFL en neurosciences. Leur système comprend une implantation électronique directement sur la moelle épinière pour réactiver les neurones qui régulent la pression artérielle, évitant ainsi que la patiente ne perde conscience à chaque fois qu'elle se tient debout.

L'implant avait déjà été utilisé pour traiter l'hypotension chez les patients tétraplégiques, mais c'était la première fois qu'il était appliqué à ce type de maladie neurodégénérative, améliorant considérablement la qualité de vie du patient.

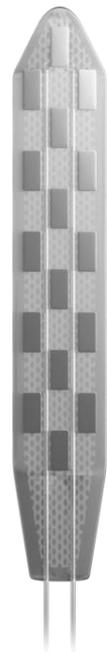
L'étude, intitulée "Système implanté pour l'hypotension orthostatique dans l'atrophie multisystématisée", a été publiée dans le New England Journal of Medicine. Le patient de l'étude souffre d'atrophie

multisystématisée de type parkinsonien (AMS-P), une maladie neurodégénérative qui touche plusieurs parties du système nerveux, dont le système nerveux sympathique. Après avoir été alitée pendant 18 mois, la patiente peut maintenant marcher jusqu'à 250 mètres.

L'AMS-P entraîne la perte des neurones sympathiques qui régulent la pression artérielle, qui a donc tendance à chuter de manière spectaculaire dès que les patients sont en position verticale - un problème connu sous le nom d'hypotension orthostatique - entraînant dans certains cas des évanouissements. Cela les rend plus susceptibles de tomber, limite leur capacité à se tenir debout et à marcher et peut éventuellement raccourcir l'espérance de vie. La qualité de vie des patients est considérablement réduite puisqu'ils doivent rester en position allongée pour éviter de s'évanouir.

L'implant des scientifiques se compose d'électrodes connectées à un générateur d'impulsions électriques couramment utilisé pour traiter la douleur chronique. Après avoir implanté leur dispositif directement sur la moelle épinière du patient, les scientifiques ont constaté une amélioration de la capacité du corps à réguler la tension artérielle, permettant au patient de rester conscient plus longtemps en position verticale et de reprendre la kinésithérapie pour remarcher.

Pour Jocelyne Bloch, cette avancée ouvre la voie à d'importantes avancées cliniques dans le traitement des maladies dégénératives : « Nous avons déjà vu comment ce type de thérapie peut être appliqué à des patients atteints d'une lésion médullaire. Mais maintenant, nous pouvons explorer des applications dans le traitement de déficiences résultant de la neurodégénérescence. C'est la première fois que nous avons été en mesure d'améliorer la régulation de la pression artérielle chez les personnes souffrant d'AMS ». Grégoire Courtine ajoute : « Cette technologie était initialement destinée au soulagement de la douleur, pas à ce type d'application. À l'avenir, nous et notre société Onward Medical prévoyons de développer un système spécifiquement ciblé sur l'hypotension orthostatique qui pourra aider les personnes du monde entier aux prises avec ce problème. »



Médecine : malgré une maladie neurodégénérative, remarcher à l'aide d'un implant électronique

Des équipes suisses ont réussi à réduire chez une patiente de brusques chutes de tension artérielle responsables de syncopes, grâce à une stimulation de la moelle épinière.

Par [Sylvie Logean\("Le Temps"\)](#)

Se redresser quelques petites minutes seulement, puis faire une syncope. C'est ce que vivait Nirina, 48 ans, atteinte depuis 2017 d'une atrophie multisystématisée de type Parkinson. Cette maladie neurodégénérative rare (dont on estime qu'elle touche entre une personne sur 10 000 à 50 000) génère, entre autres symptômes invalidants, une hypotension dite « orthostatique », à savoir une chute brutale de la tension artérielle qui se produit lorsque l'on passe de la position assise ou couchée à la position debout. Durant une année et demie, Nirina n'a pu vivre autrement qu'alitée, jusqu'à ce qu'on lui implante un système électronique sur la moelle épinière lui permettant de se lever, mais aussi de remarcher sur quelques centaines de mètres.

Cette avancée, on la doit à Jocelyne Bloch, professeure à l'université de Lausanne (UNIL) et neurochirurgienne au centre hospitalier universitaire vaudois (Unil-CHUV), et à Grégoire Courtine, professeur de neurosciences à l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) et à l'UNIL, ainsi qu'à leurs équipes du centre de recherche [NeuroRestore](#). [Les résultats de cette étude de cas](#) ont été publiés le 6 avril dans la revue *New England Journal of Medicine*. **Ils font suite à [un précédent travail paru dans Nature](#)** en 2021, qui avait déjà démontré la possibilité de traiter l'hypotension orthostatique chez des patients tétraplégiques grâce à la mise en place d'un implant similaire. C'est la première fois qu'une telle intervention est réalisée sur une personne atteinte d'une pathologie neurodégénérative.

« Nous avons appliqué exactement le même principe que celui que nous avons mis en place pour les individus touchés par une lésion traumatique, explique Jocelyne Bloch. L'objectif étant d'utiliser des stimulations électriques au niveau de la moelle épinière afin de cibler les circuits neuronaux qui régulent la tension artérielle et ainsi réactiver le baroréflexe. » Il s'agit d'un réflexe déclenché naturellement lors de changements de pression sanguine, par exemple lorsque l'on se lève et que le débit sanguin diminue au niveau de la tête et augmente dans les jambes. *« En cas d'hypotension artérielle, nous avons tous un capteur au niveau du cœur et de la carotide, qui va immédiatement indiquer que la pression est trop basse, détaille la professeure. Ce barorécepteur va ensuite envoyer l'ordre au système sympathique de contracter les artères, ce qui va faire remonter la pression. »*

Des cas rares

La maladie touchant Nirina entraîne une perte de neurones sympathiques spécialisés dans la régulation de la pression sanguine et donc une altération du baroréflexe, qui résiste, dans son cas, aux approches

médicamenteuses. Couplé à un capteur de tension, le dispositif utilisé chez cette patiente – des électrodes et un générateur de stimulation électrique généralement utilisé dans le traitement des douleurs chroniques – détecte les baisses de tension anormales et envoie alors une série d'impulsions à un endroit précis de la moelle épinière, ce qui permet d'augmenter immédiatement la pression artérielle au niveau désiré et ainsi de rétablir le système hémodynamique naturel de l'organisme.

Résultats : malgré une maladie qui continue à avancer, Nirina voit rapidement une nette amélioration de sa qualité de vie, pouvant même entreprendre une rééducation à la marche et retrouver une certaine autonomie.

« *C'est une belle performance technique*, observe Olivier Rascol, professeur et coordinateur du [Centre national français de référence de l'atrophie multisystématisée](#) au centre hospitalier universitaire de Toulouse, qui n'a pas participé à l'étude. *Il faut néanmoins savoir que de tels cas sont rares dans une maladie elle-même rare, ce qui laisse penser que cette technique ne sera pas utilisée très couramment.* » D'autant, ajoute-t-il, que « *le mécanisme responsable de cette hypotension n'est pas strictement identique chez les parkinsoniens* ».

Jocelyne Bloch et Grégoire Courtine entendent désormais développer, avec la société Onward Medical, une technologie ciblée sur l'hypotension orthostatique, qui « *pourrait être utilisée par l'ensemble des personnes souffrant de ces troubles à travers le monde* ». « *Nous n'allons jamais parvenir à guérir des patients atteints de maladies neurodégénératives à l'aide de ces implants, cela peut en revanche leur apporter un meilleur confort de vie, ce qui est important*, souligne Jocelyne Bloch. *Par ailleurs, cette technologie est encore loin d'avoir dévoilé tout son potentiel.* »

Sylvie Logean("Le Temps")

Système implanté contre l'hypotension orthostatique dans l'AMS

List of authors.

- Jordan W. Squair, Ph.D.,
- Maxime Berney, M.D.,
- Mayte Castro Jimenez, M.D.,
- Nicolas Hankov, M.Sc.,
- Robin Demesmaeker, Ph.D.,
- Suje Amir, M.Sc.,
- Aurelie Paley, M.Sc.,
- Sergio Hernandez-Charpak, M.Sc.,
- Gregory Dumont, Ph.D.,
- Leonie Asboth, Ph.D.,
- Gilles Allenbach, M.D.,
- Fabio Becce, M.D.,
- Patrick Schoettker, M.D.,
- Gregoire Wuerzner, M.D.,
- Julien F. Bally, M.D.,
- Grégoire Courtine, Ph.D.,
- and Jocelyne Bloch, M.D.

L'hypotension orthostatique est une caractéristique cardinale de l'atrophie multisystématisée. La station debout provoque des épisodes syncopaux qui empêchent les patients de se tenir debout et de marcher plus que de brèves périodes. Nous avons implanté un système pour restaurer la régulation de la pression artérielle et permettre à un patient atteint d'atrophie multisystématisée de se tenir debout et de marcher après avoir perdu ces capacités à cause d'une hypotension orthostatique. Ce système impliquait une stimulation électrique épidurale délivrée sur la moelle épinière thoracique avec des accéléromètres qui détectaient les changements de position du corps. (Financé par la Fondation Defitech.)

L'atrophie multi-systématisée est une maladie neurodégénérative sporadique de l'adulte caractérisée par des caractéristiques parkinsoniennes ou cérébelleuses et une défaillance autonome qui se manifeste par une hypotension orthostatique ou un dérèglement urodynamique. L'hypotension orthostatique augmente le risque de chutes, entrave la position verticale et la marche. Elle est prédictive d'une diminution de l'espérance de vie. Cet aspect de l'atrophie multi-systématisée est causé par la dégénérescence des neurones catécholaminergiques dans la moelle ventrolatérale rostrale et la dégénérescence partielle des neurones préganglionnaires sympathiques dans la moelle épinière thoracique, avec préservation des neurones dans les ganglions sympathiques. Ce modèle de dégénérescence neuronale perturbe la régulation de la pression artérielle et du rythme cardiaque en réponse à une posture droite.

Nous avons récemment développé une **neuroprothèse implantable** qui appliquait une stimulation électrique épидurale sur la moelle épinière thoracique pour activer les neurones préganglionnaires sympathiques chez un patient souffrant d'hypotension orthostatique due à une lésion de la moelle épinière cervicale. Nous rapportons ici l'utilisation de ce système pour traiter l'hypotension orthostatique en stimulant les zones d'entrée de la racine dorsale de la moelle épinière thoracique chez un patient atteint d'atrophie multi-systématisée.

Rapport de cas

Une femme de 48 ans présentait depuis 4 ans une rigidité des membres, des tremblements au repos des deux mains, une bradykinésie et une micrographie. Ces signes moteurs ont initialement conduit à un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique. La lévodopa-bensérazide a partiellement réduit ces signes. Plusieurs mois après le début du traitement, la spasticité des membres, l'hypotension orthostatique, l'hypertension en décubitus dorsal, les vertiges postprandiaux et l'incontinence ont commencé à se développer ; ces signes correspondaient à une atrophie multi-systématisée de type parkinsonien.

Les fonctions motrices et autonomes du patient ont continué à se détériorer. L'imagerie cardiaque a montré la préservation de l'innervation sympathique (Fig. S1A dans l'annexe supplémentaire, disponible avec le texte intégral de cet article sur NEJM.org), un constat compatible avec la préservation des neurones postganglionnaires caractéristique de l'atrophie multi-systématisée. Moins d'un an plus tard, la patiente ne pouvait plus se tenir debout plus de quelques minutes, elle ne pouvait marcher que sur de courtes distances et elle avait un à trois épisodes syncopaux par jour.

En plus de la lévodopa-bensérazide à une dose équivalente de lévodopa de 300 mg (100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide, tous deux administrés trois fois par jour), la patiente a reçu de la fludrocortisone (0,1 mg par jour), de la midodrine (2,5 mg trois fois par jour) et la dompéridone (10 mg trois fois par jour). Une hypertension en décubitus dorsal (pression artérielle, > 200/120 mm Hg) s'est développée et a été attribuée en partie à l'utilisation de la fludrocortisone, qui a ensuite été interrompue. La midodrine a provoqué un prurit du cuir chevelu. Ses doses de médicaments ont été modifiées à 2,5 mg de midodrine deux fois par jour et à 20 mg de dompéridone trois fois par jour, et l'utilisation de la lévodopa-bensérazide a été poursuivie.

Un mois plus tard, alors que la patiente était en position verticale, sa tension artérielle descendait à moins de 75/45 mm Hg, et elle présentait des symptômes de présyncopes lors des tentatives de station debout, ainsi que trois ou quatre épisodes de syncope par jour. Pour réduire les symptômes de parkinsonisme du patient, nous avons augmenté la dose de lévodopa-bensérazide à une dose équivalente de lévodopa de 400 mg (100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide, tous deux administrés quatre fois par jour). Cependant, en raison de l'augmentation de l'hypotension orthostatique, la dose équivalente de lévodopa a ensuite été réduite à 300 mg (100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide, tous deux administrés trois fois par jour).

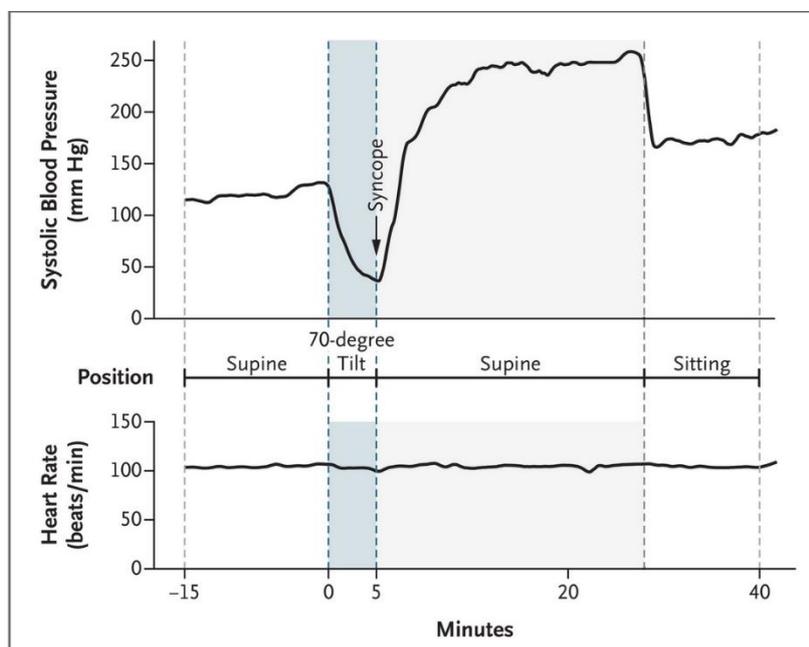
À la suite d'une syncope survenue dans les 60 secondes suivant la position debout, la patiente a dû s'aliter. L'ajout de mesures conservatrices, y compris le croisement des jambes et l'utilisation de bas de contention, n'a pas été suffisant pour prévenir ces épisodes

Méthodes

Étude et normes éthiques

En raison de l'échec des traitements pharmacologiques chez cette patiente, nous avons envisagé l'implantation d'un système pour appliquer une stimulation électrique sur la moelle épinière thoracique afin de gérer l'hypotension orthostatique. Nous avons précédemment utilisé la même approche pour traiter un patient souffrant d'hypotension orthostatique due à une lésion de la moelle épinière. La patiente actuelle a fourni un consentement éclairé écrit pour subir la procédure, et cette étude était conforme aux normes éthiques des comités de recherche institutionnels et nationaux ainsi qu'à la Déclaration d'Helsinki de 1964 et ses amendements.

Évaluations préopératoires



Nous avons mesuré la pression artérielle et la fréquence cardiaque de la patiente de manière non invasive avec une photopléthysmographie des doigts lors de provocations orthostatiques sur une table basculante (Fig. S2A). La pression artérielle et la fréquence cardiaque en position couchée au repos ont été enregistrées en continu pendant 15 minutes jusqu'à ce qu'une pression artérielle systolique stable d'au moins 120 mm Hg soit établie.

Figure 1.

Évaluation préopératoire de l'hypotension orthostatique. (supine = couché)

Nous avons ensuite incliné le patient en position verticale à 70 degrés. En 1 minute, sa tension artérielle systolique est passée de 120 mm Hg ou plus à moins de 50 mm Hg (Figure 1, S2B et S2C). La patiente a déclaré se sentir en présyncope et elle a été remise en position horizontale, avec une résolution des symptômes et une augmentation de la pression artérielle systolique à plus de 250 mm Hg en moins de 5 minutes. Tout au long de ce test, sa fréquence cardiaque est restée à environ 100 battements par minute (Figure 1). Le test de la table basculante a été répété deux fois sur 2 jours différents, avec des résultats similaires.

Système implantable

Nous avons utilisé un générateur d'impulsions implantable qui comprend un accéléromètre à trois axes intégré (Intellis, Medtronic) pour détecter la position du corps, ainsi que la sonde chirurgicale à palettes Spécifier 5-6-5 (Medtronic). Ensemble, le générateur et la sonde à palette sont généralement utilisés comme système de stimulation de la moelle épinière pour traiter la douleur chronique. Le système nécessite une recharge externe sans fil.

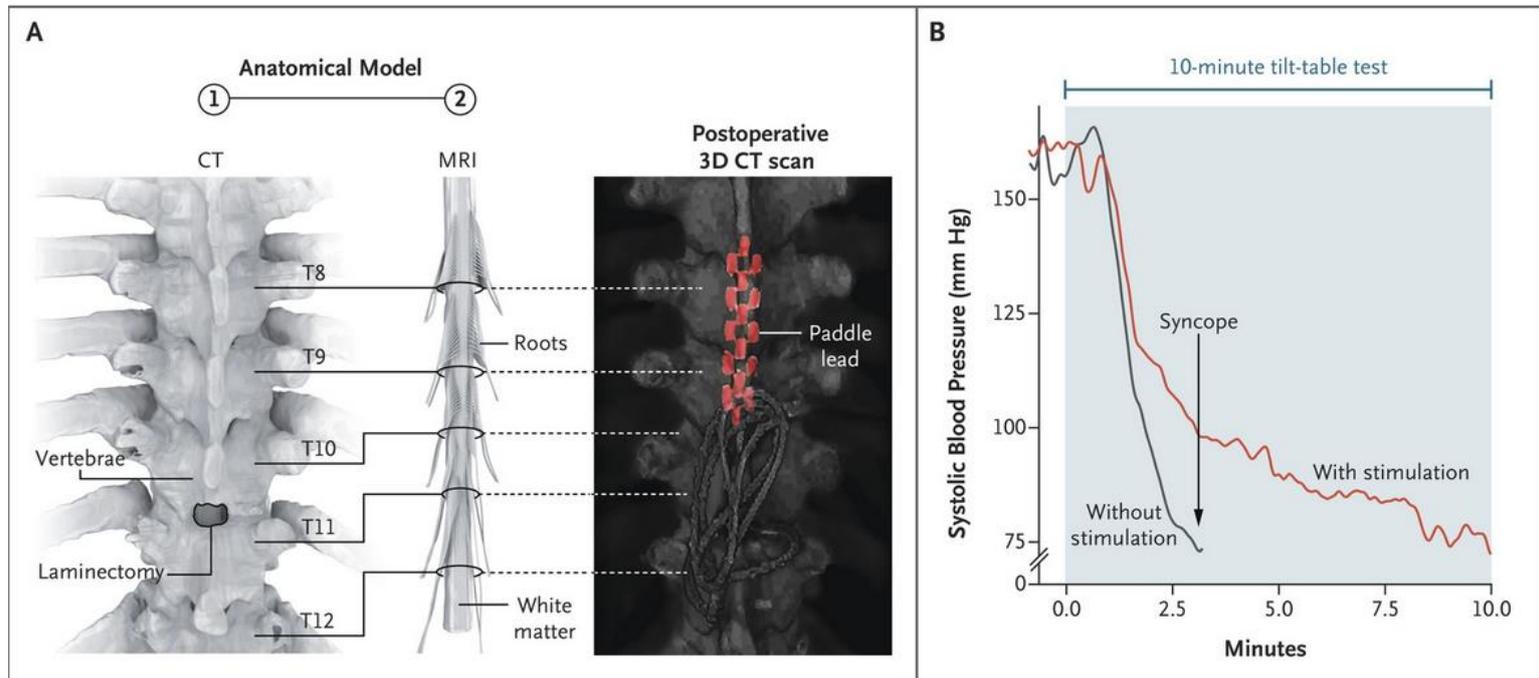


Figure 2. Implantation, configuration et effets du système de stimulation de la moelle épinière.

Nous avons précédemment constaté que les réponses pressives les plus prononcées à la stimulation de la moelle épinière se produisaient chez un patient présentant une lésion de la moelle épinière lorsque la région des zones d'entrée de la racine dorsale innervant les segments spinaux thoraciques inférieurs était stimulée. Nous avons développé une séquence d'imagerie par résonance magnétique qui augmente le contraste entre le liquide céphalo-rachidien et les structures neurales ; cette séquence nous a permis d'identifier la zone cible contenant la zone d'entrée de la racine dorsale des segments vertébraux thoraciques inférieurs chez le patient actuel (figure 2A).

Nous avons effectué une intervention chirurgicale pour implanter le système pendant que le patient était sous anesthésie générale (au propofol) afin de minimiser la dépression de l'activité du système nerveux sympathique. La tension artérielle et la fréquence cardiaque du patient ont été surveillées à l'aide d'un cathéter artériel implanté qui était connecté système de surveillance (IntelliVue X3, Koninklijke Philips). Alors que le patient était en décubitus ventral, une laminectomie inférieure bilatérale a été réalisée au niveau T10 et une flavectomie a été réalisée aux niveaux T10 et T11. Une sonde chirurgicale à palettes à trois colonnes et 16 contacts (5-6-5) (Specify SureScan, Medtronic) a été implantée par voie péri-durale à travers la laminectomie T10-T11 et avancée sur la zone d'entrée de la racine dorsale des segments rachidiens thoraciques inférieurs (Figure 2A). Le stimulateur et l'accéléromètre ont été

implantés en sous-cutané dans la région para-ombilicale et ont été reliés à la palette d'électrodes par des fils sous-cutanés. Il n'y a pas eu de complications postopératoires.

Pour vérifier que la position de la sonde à palette induisait des réponses pressives, nous avons délivré une stimulation continue à une fréquence de 100 Hz pendant 0,5 msec, avec un courant de 0 à 25 milliampères. Cette stimulation a déclenché des réponses pressives qui ont augmenté linéairement avec l'amplitude de la stimulation, atteignant une augmentation maximale de la pression artérielle systolique de 20 mm Hg (Fig. S3). Les configurations de stimulation qui ne ciblaient pas les racines dorsales induisaient des réponses pressives d'amplitudes limitées. L'emplacement final du fil de palette est illustré à la *figure 2A*.

Paramètres de stimulation

Les formes d'onde de stimulation ont été configurées à l'aide du programmeur CT900 Clinician Tablet (application logicielle modèle A710 Intellis, Medtronic). Le système a été configuré 1 jour après la chirurgie avec l'utilisation du cathéter artériel à demeure qui a été placé pendant la chirurgie pour mesurer la pression artérielle. Des ajustements mineurs des formes d'onde de stimulation ont été effectués à des moments ultérieurs. Ces séances de configuration, qui ont été réalisées alors que le patient était en décubitus dorsal, assis et postural, se sont déroulées sur une période de 7 jours, avec une durée moyenne de 2 heures pour chaque séance.

Des augmentations de la tension artérielle du patient se produisaient lorsque toute la gamme des zones d'entrée de la racine dorsale accessibles dans la moelle épinière thoracique était ciblée. Nous avons ainsi configuré trois combinaisons d'anodes et de cathodes ciblant toutes les zones d'entrée de la racine dorsale, des deux côtés (Fig. S4A). L'amplitude et la fréquence de la stimulation ont été ajustées afin que le patient puisse maintenir une position verticale pendant au moins 5 minutes tout en évitant l'inconfort lié à la contraction musculaire ou à la paresthésie due à la stimulation locale. Des protocoles de stimulation ont ensuite été créés en combinant trois formes d'onde ciblant les zones d'entrée de la racine dorsale thoracique inférieure, comme décrit précédemment.

Les réponses de l'accéléromètre et du stimulateur aux positions debout, assise et couchée ont été sélectionnées à l'aide d'un programmeur externe. La détection de ces orientations posturales a conduit à un ajustement automatisé de l'amplitude de stimulation selon un protocole de stimulation pré-spécifié, dépendant de la position et défini par le patient et le clinicien. Cet ajustement en boucle fermée des amplitudes a adapté le système au défi orthostatique (Fig. S5). Afin de mesurer l'activation sympathique avec stimulation, l'activité efférente sudomotrice a été quantifiée avec le dispositif Sudoscan (Impeto Medical) sur la base de mesures de la conductance des chlorures dans les pieds et les mains du patient. L'évaluation de l'activité efférente sudomotrice a été réalisée sans stimulation et avec stimulation.

Résultats

Évaluation après implantation

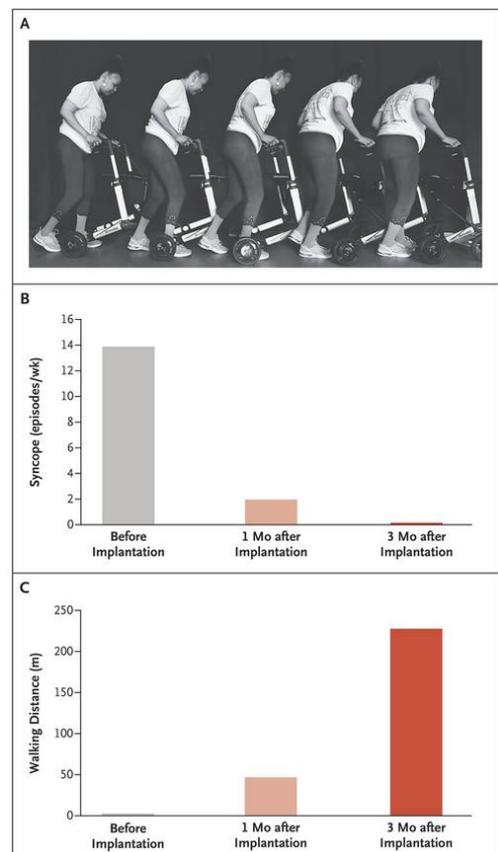
Nous avons effectué 20 tests sur table basculante sur une période de 7 jours après l'implantation chirurgicale du système de stimulation de la moelle épinière (Fig. S6). Lorsque le système est éteint, l'inclinaison de la patiente en position verticale induit une diminution de la pression artérielle systolique de 160 mm Hg à 75 mm Hg en moins de 3 minutes, après quoi le test est terminé et la patiente est remise en position horizontale (Figure 2B, S7A et S7B). Avec le système allumé, l'inclinaison de la patiente a entraîné une baisse plus lente de la pression artérielle systolique de 160 mm Hg à 75 mm Hg sur une période de 10 minutes. Ainsi, la patiente a pu effectuer un test de table basculante de 10 minutes sans symptômes présyncopaux (Figure 2B). De plus, il y avait une augmentation de la fonction sudomotrice dans les pieds du patient (Fig. S8).

Au cours des 3 semaines suivantes, pendant 3 jours consécutifs chaque semaine, la patiente a subi une rééducation neurovégétative à l'hôpital (Fig. S9). Chaque session consistait en environ 5 tests répétés de table basculante avec le système allumé. Dans ces conditions, la pression artérielle systolique de la patiente est restée supérieure à 80 mm Hg, de sorte qu'elle a pu effectuer un test de table basculante de 10 minutes sans présyncope. Après chacune de ces sessions, le système était éteint.

Au cours de ces 3 premières semaines de neuroéducation, la patiente a signalé des épisodes de syncope post-mictionnelle alors qu'elle était à la maison avec le système éteint. Ces épisodes se produisaient une fois par semaine, après 3 jours sans stimulation. Par la suite, nous avons offert à la patiente la possibilité d'utiliser le système à domicile avec la configuration de programmation préalablement déterminée. Après 3 semaines supplémentaires de neuroéducation autonome et d'utilisation continue du système allumé à domicile pendant la journée alors que la patiente était debout, elle n'avait plus d'épisodes syncopaux ou de symptômes prodromiques présyncopaux tels que des bourdonnements ou des bourdonnements dans les oreilles et des étourdissements en se tenant debout ou en urinant.

Figure 3. Effet fonctionnel du système de stimulation de la moelle épinière sur la capacité du patient à se tenir debout et à marcher.

Avant la chirurgie, les symptômes prodromiques sont apparus si rapidement que la patiente était incapable de marcher plus de 5 m avant de revenir en décubitus dorsal. Lorsque le système a été activé lors d'une utilisation à domicile, elle a retrouvé la capacité de marcher jusqu'à 50 m en utilisant uniquement un déambulateur à quatre roues pour la stabilité (Figure 3A et



Vidéo 1). Elle a également retrouvé la capacité de se tenir debout de manière autonome et de se recoucher sans aide (Fig. S10 et Vidéo 1).

Évaluations à 3 mois et plus

Trois mois après l'implantation du système de stimulation de la moelle épinière, la pression artérielle systolique de la patiente est restée supérieure à 75 mm Hg, un niveau suffisant pour lui permettre de terminer l'ensemble du test de 10 minutes sur table basculante lorsque le système était allumé. Après cette période de 3 mois, lorsque le système a été allumé, la patiente n'a signalé presque aucune syncope lorsqu'elle était en position verticale à la maison (Figure 3B). Une surveillance continue de sa tension artérielle sur une période de 2 jours consécutifs a confirmé que le système entraînait une augmentation de la pression artérielle systolique au repos de 112 mm Hg à 125 mm Hg et réduisait la variabilité de la pression artérielle de 18 % (Fig. S11). À 3 mois, lorsque le système a été activé, elle pouvait marcher plus de 250 m en utilisant un déambulateur à la maison (Figure 3C). Le patient a également signalé une amélioration générale de son bien-être (Vidéo 1). Lors d'une séance de suivi 8 mois après l'implantation du système, la patiente a signalé qu'elle utilisait encore la stimulation toute la journée et qu'elle n'avait plus de syncope.

Discussion

Nous rapportons le cas d'une patiente qui avait une hypotension orthostatique invalidante due à une atrophie multi-systématisée de type parkinsonien. Pendant une période de 18 mois, elle n'avait pu marcher que 5 m ou moins sans symptômes syncopaux ou présyncopaux. Nous avons implanté un système de stimulation de la moelle épinière qui atténuait une baisse de la tension artérielle lorsqu'elle adoptait une posture droite, et à 3 mois, elle était capable de marcher plus de 250 m. Le système a ralenti et retardé le développement de l'hypotension après que le patient se soit levé, permettant peut-être à l'autorégulation cérébrale de s'adapter à la pression artérielle réduite.

Bien que la patiente ait subi une rééducation approfondie avant l'intervention chirurgicale, il reste possible que la combinaison de tests répétés sur table basculante et de tentatives de marche ait été en partie responsable des améliorations observées. Cependant, la stimulation devait être activée pour qu'elle parcoure de longues distances, ce qui suggère un rôle essentiel du système dans la médiation de l'amélioration clinique.

Étant donné que les risques associés à cette intervention neurochirurgicale semblent limités et sont similaires à ceux associés à l'utilisation du système pour la gestion de la douleur, cette approche peut être envisagée pour le soutien de la stabilité hémodynamique chez les personnes atteintes d'atrophie multi-systématisée. Chez le patient actuel, le système a principalement ralenti la baisse de la pression artérielle lors de provocations orthostatiques, et les résultats ont été limités à 8 mois de suivi. Au moment d'écrire ces lignes, le patient a fait l'objet de 10 mois de suivi. Malgré les améliorations de la qualité de vie rapportées par ce patient, les risques d'implantation du système doivent être mis en balance avec l'efficacité à plus long terme du traitement chez les patients atteints d'une maladie neurodégénérative évolutive.

Soutenu par la Fondation Defitech.

<https://www.eurekalert.org/news-releases/948436>

Electronic implant reactivates spinal-cord nerves of a patient with neurodegenerative disease

Electrical stimulation restores the control of blood pressure to avoid fainting.

Reports and Proceedings

Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

image: Patient with multiple system atrophy-parkinsonian type (MSA-P) was able to stand and walk after one year of being bedridden. [view more](#)

Credit: EPFL / Jimmy Ravier

A patient suffering from a debilitating neurodegenerative disease was able to get up and walk again after being bedridden for over a year, thanks to an innovative system developed by a team of scientists at the NeuroRestore research center headed by Jocelyne Bloch, a neurosurgeon at Lausanne University Hospital (CHUV) and Professor at University of Lausanne UNIL, and Grégoire Courtine, an EPFL professor in neuroscience. Their system includes electronics implanted directly on the spinal cord to reactivate the neurons that regulate blood pressure, thereby preventing the patient from losing consciousness every time she's in an upright position.

The implant had already been used to treat low blood pressure in tetraplegic patients, but this was the first time it was applied to this kind of neurodegenerative disease, substantially improving the patient's quality of life.

The study, titled "Implanted System for Orthostatic Hypotension in Multiple System Atrophy", [was published in The New England Journal of Medicine](#). The patient in the study suffers from multiple system atrophy-parkinsonian type (MSA-P), a neurodegenerative disease that afflicts several parts of the nervous system, including the sympathetic nervous system. After being bedridden for 18 months, the patient can now walk up to 250 meters.

MSA-P leads to the loss of sympathetic neurons that regulate blood pressure, which tends therefore to drop dramatically as soon as patients are in an upright position – a problem known as orthostatic hypotension – in some cases causing them to faint. This makes them more likely to fall, limits their ability to stand and walk around, and can eventually shorten life expectancy. Patients' quality of life is reduced considerably since they must remain in a reclined position to avoid passing out.

The scientists' implant consists of electrodes connected to an electrical-impulse generator that's commonly used to treat chronic pain. After implanting their device directly on the patient's spinal cord, the scientists found an improvement in the body's capacity to regulate blood pressure, enabling the patient to remain conscious for longer periods in an upright position and to begin physical therapy to walk again.

For Jocelyne Bloch, this advance paves the way to important clinical breakthroughs in treating degenerative diseases: "We've already seen how this type of therapy can be applied to patients with a spinal-cord injury. But now, we can explore applications in treating deficiencies resulting from neurodegeneration. This is the first time we've been able to improve blood-pressure regulation in people

suffering from MSA." Grégoire Courtine adds: "This technology was initially intended for pain relief, not for this kind of application. Going forward, we and our company [Onward Medical](#) plan to develop a system targeted specifically to orthostatic hypotension that can help people around the world struggling with this disorder."

Soft electronic implant designed to fit the dura mater. (IMAGE)

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2112809>

2022-04-07 - New England Journal of Medicine

Implanted System for Orthostatic Hypotension in Multiple-System Atrophy

List of authors.

- Jordan W. Squair, Ph.D.,
- Maxime Berney, M.D.,
- Mayte Castro Jimenez, M.D.,
- Nicolas Hankov, M.Sc.,
- Robin Demesmaeker, Ph.D.,
- Suje Amir, M.Sc.,
- Aurelie Paley, M.Sc.,
- Sergio Hernandez-Charpak, M.Sc.,
- Gregory Dumont, Ph.D.,
- Leonie Asboth, Ph.D.,
- Gilles Allenbach, M.D.,
- Fabio Becce, M.D.,
- Patrick Schoettker, M.D.,
- Gregoire Wuerzner, M.D.,
- Julien F. Bally, M.D.,
- Grégoire Courtine, Ph.D.,
- and Jocelyne Bloch, M.D.
-

Orthostatic hypotension is a cardinal feature of multiple-system atrophy. The upright posture provokes syncopal episodes that prevent patients from standing and walking for more than brief periods. We implanted a system to restore regulation of blood pressure and enable a patient with multiple-system atrophy to stand and walk after having lost these abilities because of orthostatic hypotension. This system involved epidural electrical stimulation delivered over the thoracic spinal cord with accelerometers that detected changes in body position. (Funded by the Defitech Foundation.)

Multiple-system atrophy is an adult-onset, sporadic, neurodegenerative disorder characterized by parkinsonian or cerebellar features^{1,2} and autonomic failure that manifests as orthostatic hypotension or urodynamic dysregulation.¹ Orthostatic hypotension increases the risk of falls,³ impedes upright positions and walking,⁴ and is predictive of a decreased life expectancy.^{5,6} This aspect of multiple-system atrophy is caused by degeneration of catecholaminergic neurons in the rostral ventrolateral

medulla and partial degeneration of sympathetic preganglionic neurons in the thoracic spinal cord, with preservation of neurons in the sympathetic ganglia.⁷⁻¹¹ This pattern of neuronal degeneration disrupts the regulation of blood pressure and heart rate in response to an upright posture.

We recently developed an implantable neuroprosthesis that applied epidural electrical stimulation over the thoracic spinal cord to activate sympathetic preganglionic neurons in a patient with orthostatic hypotension due to cervical spinal cord injury.¹² Here, we report the use of this system to treat orthostatic hypotension by stimulating the dorsal-root entry zones of the thoracic spinal cord in a patient with multiple-system atrophy.

Case Report

A 48-year-old woman had a 4-year history of limb rigidity, resting tremor in both hands, bradykinesia, and micrographia. These motor signs initially led to a diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. Levodopa–benserazide partially reduced these signs. Several months after the initiation of treatment, limb spasticity, orthostatic hypotension, supine hypertension, postprandial vertigo, and incontinence began to develop; these signs were consistent with multiple-system atrophy of the parkinsonian type.

The patient's motor and autonomic functions continued to deteriorate. Cardiac imaging showed preservation of sympathetic innervation (Fig. S1A in the [Supplementary Appendix](#), available with the full text of this article at NEJM.org), a finding consistent with the sparing of postganglionic neurons that is characteristic of multiple-system atrophy. Less than 1 year later, the patient could no longer stand for more than a few minutes, she could not walk farther than short distances, and she was having one to three syncopal episodes per day.

In addition to levodopa–benserazide at a levodopa-equivalent dose of 300 mg (100 mg of levodopa and 25 mg of benserazide, both administered three times per day), the patient received fludrocortisone (0.1 mg per day), midodrine (2.5 mg three times per day), and domperidone (10 mg three times per day). Supine hypertension (blood pressure, >200/120 mm Hg) developed and was attributed in part to the use of fludrocortisone, which was then discontinued. Midodrine caused scalp pruritus. Her medication doses were changed to 2.5 mg of midodrine twice per day and 20 mg of domperidone three times per day, and the use of levodopa–benserazide was continued.

One month later, when the patient was in an upright position, her blood pressure dropped to less than 75/45 mm Hg, and she had presyncopal symptoms during attempts to stand, as well as three or four episodes of syncope per day. To reduce the patient's symptoms of parkinsonism, we increased the dose of levodopa–benserazide to a levodopa-equivalent dose of 400 mg (100 mg of levodopa and 25 mg of benserazide, both administered four times per day). However, because of increasing orthostatic hypotension, the levodopa-equivalent dose was later reduced to 300 mg (100 mg of levodopa and 25 mg of benserazide, both administered three times per day).

As a result of syncope that occurred within 60 seconds after standing, the patient became bedridden. The addition of conservative measures, including leg crossing and the use of compression stockings, was not sufficient to prevent these episodes.

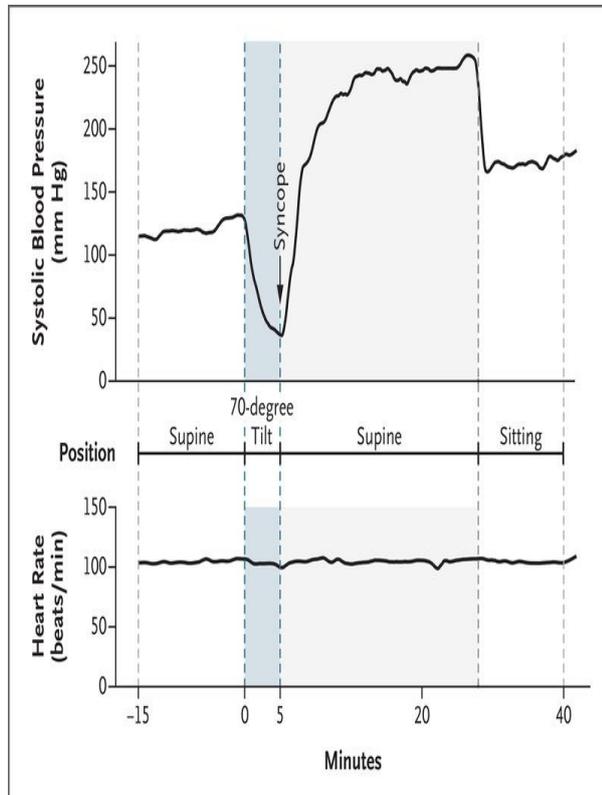
Methods

Study Patient and Ethical Standards

Because of the failure of pharmacologic treatments in this patient, we considered implantation of a system to apply electrical stimulation over the thoracic spinal cord in order to manage orthostatic

hypotension.¹² We had previously used the same approach to treat a patient with orthostatic hypotension due to a spinal cord injury.¹² The current patient provided written informed consent to undergo the procedure, and this study conformed to the ethical standards of the institutional and national research committees as well as the Declaration of Helsinki of 1964 and its amendments.

Preoperative Assessments



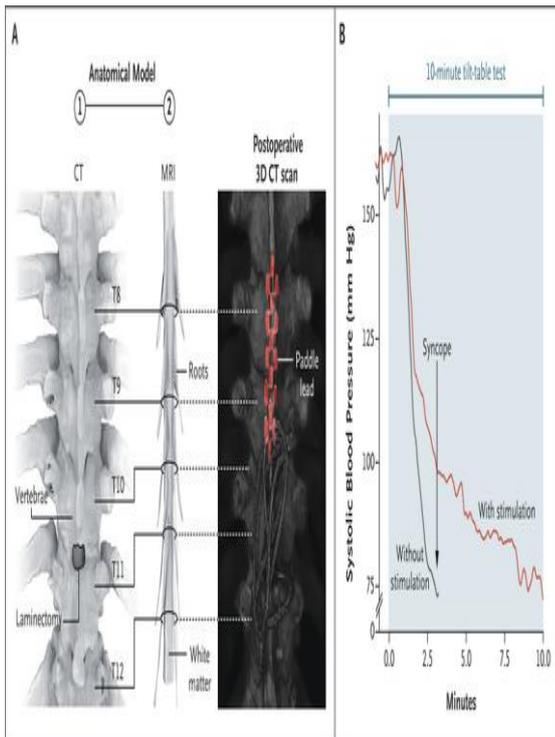
We measured the patient's arterial blood pressure and heart rate noninvasively with finger photoplethysmography during orthostatic challenges on a tilt table (Fig. S2A). The resting supine blood pressure and heart rate were recorded continuously for 15 minutes until a stable systolic blood pressure of at least 120 mm Hg was established.

Figure 1. Preoperative Assessment of Orthostatic Hypotension.

We then tilted the patient to a 70-degree upright posture. Within 1 minute, her systolic blood pressure decreased from 120 mm Hg or higher to less than 50 mm Hg (Figure 1, S2B, and S2C). The patient reported feeling presyncopal, and she was returned to the horizontal position, with resolution of the symptoms and an increase in systolic blood

pressure to more than 250 mm Hg in less than 5 minutes. Throughout this challenge, her heart rate remained approximately 100 beats per minute (Figure 1). The tilt-table test was repeated twice on 2 separate days, with similar results.

Implantable System



We used an implantable pulse generator that includes an embedded three-axis accelerometer (Intellis, Medtronic) to detect body position, as well as the Specify 5-6-5 paddle surgical lead (Medtronic). Together, the generator and paddle lead are typically used as a spinal cord stimulation system to treat chronic pain.¹³ The system requires external wireless recharging.

Figure 2. Implantation, Configuration, and Effects of the Spinal Cord Stimulation System.

We previously found that the most pronounced pressor responses to spinal cord stimulation occurred in a patient with a spinal cord injury when the region of the dorsal-root entry zones innervating the lower thoracic spinal segments was stimulated.¹² We developed a magnetic resonance imaging sequence that increases the contrast between the cerebrospinal fluid and neural structures¹⁴; this sequence enabled us to identify the target area containing the dorsal-root entry zone of the

lower thoracic spinal segments in the current patient (Figure 2A).

We performed surgery to implant the system while the patient was under general anesthesia (with propofol) to minimize depression of sympathetic nervous system activity.¹² The patient's blood pressure and heart rate were monitored with the use of an implanted arterial catheter that was connected to a monitoring system (IntelliVue X3, Koninklijke Philips). While the patient was in a prone position, a bilateral inferior laminectomy was performed at the T10 level and a flavectomy was performed at the T10 and T11 levels. A three-column, 16-contact (5-6-5) paddle surgical lead (Specify SureScan, Medtronic) was implanted epidurally through the T10–T11 laminectomy and advanced over the dorsal-root entry zone of the lower thoracic spinal segments (Figure 2A). The stimulator and accelerometer were implanted subcutaneously in the paraumbilical region and were connected to the electrode paddle by subcutaneous wires. There were no postoperative complications.

To verify that the position of the paddle lead induced pressor responses, we delivered continuous stimulation at a frequency of 100 Hz for 0.5 msec, with a current of 0 to 25 milliamperes. This stimulation triggered pressor responses that increased linearly with the amplitude of stimulation, reaching a maximum increase in systolic blood pressure of 20 mm Hg (Fig. S3). Stimulation configurations that did not target the dorsal roots induced pressor responses of limited amplitudes. The final location of the paddle lead is shown in Figure 2A.

Stimulation Settings

Stimulation waveforms were configured with the use of the CT900 Clinician Tablet Programmer (Model A710 Intellis software application, Medtronic). The system was configured 1 day after surgery with the use of the indwelling arterial catheter that was placed during surgery to measure blood pressure. Minor adjustments in stimulation waveforms were made at later time points. These configuration sessions, which were conducted while the patient was in the supine, sitting, and upright postural positions, occurred over a period of 7 days, with an average duration of 2 hours for each session.

Increases in the patient's blood pressure occurred when the entire range of accessible dorsal-root entry zones in the thoracic spinal cord was targeted. We thus configured three combinations of anodes and cathodes that targeted all the dorsal-root entry zones, from both sides (Fig. S4A). The amplitude and frequency of stimulation were fine-tuned so that the patient could maintain an upright position for at least 5 minutes while avoiding discomfort from muscle contraction or paresthesia due to local stimulation. Stimulation protocols were then created by combining three waveforms targeting the lower thoracic dorsal-root entry zones, as described previously.¹²

Accelerometer and stimulator responses to the upright, sitting, and supine positions were selected with the use of an external programmer. Detection of these postural orientations led to automated adjustment of the stimulation amplitude according to a prespecified, position-dependent stimulation protocol that had been defined by the patient and clinician. This closed-loop adjustment of the amplitudes adapted the system to the orthostatic challenge (Fig. S5). In order to measure sympathetic activation with stimulation, sudomotor efferent activity was quantified with the Sudoscan device (Impeto Medical) on the basis of measurements of chloride conductance in the patient's feet and hands. The assessment of sudomotor efferent activity was conducted without stimulation and with stimulation.

Results

Evaluation after Implantation

We performed 20 tilt-table tests over a period of 7 days after the surgical implantation of the spinal cord stimulation system (Fig. S6). With the system turned off, tilting the patient to an upright position induced a decrease in systolic blood pressure from 160 mm Hg to 75 mm Hg in less than 3 minutes, after which the test was terminated and the patient was returned to the horizontal position (Figure 2B, S7A, and S7B). With the system turned on, tilting the patient led to a slower decline in systolic blood pressure from 160 mm Hg to 75 mm Hg over a period of 10 minutes. Thus, the patient was able to complete a 10-minute tilt-table test without presyncopal symptoms (Figure 2B). Moreover, there was an increase in sudomotor function in the patient's feet (Fig. S8).

During the next 3 weeks, for 3 consecutive days every week, the patient underwent autonomic neurorehabilitation in the hospital (Fig. S9). Each session consisted of approximately 5 repeated tilt-table tests with the system turned on. Under these conditions, the patient's systolic blood pressure remained above 80 mm Hg, so that she was able to complete a 10-minute tilt-table test without presyncope. After each of these sessions, the system was turned off.

During these first 3 weeks of neurorehabilitation, the patient reported episodes of postvoiding syncope while at home with the system turned off. These episodes occurred once per week, after 3 days without stimulation. Subsequently, we provided the patient with the opportunity to use the system at home with the previously determined programming configuration. After 3 additional weeks of autonomic neurorehabilitation and continuous use of the system turned on at home during the day while the patient was standing, she no longer had syncopal episodes or presyncopal prodromal symptoms such as ringing or buzzing in the ears and dizziness while standing or urinating.

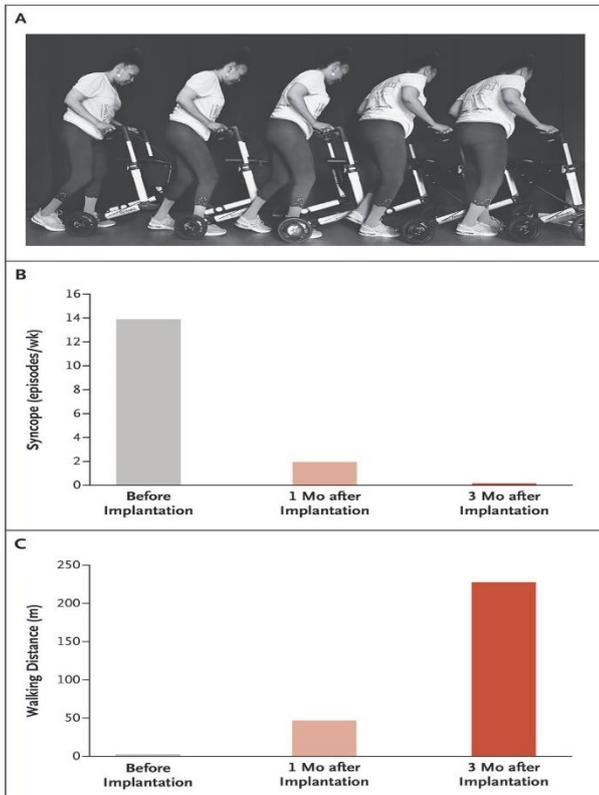


Figure 3. Functional Effect of the Spinal Cord Stimulation System on the Patient's Ability to Stand and Walk.

Before surgery, the prodromal symptoms occurred so rapidly that the patient was unable to walk farther than 5 m before returning to a supine position. When the system was turned on during at-home use, she regained the ability to walk up to 50 m using only a four-wheeled walker for stability (Figure 3A and Video 1). She also regained the ability to stand independently and return to bed without assistance (Fig. S10 and Video 1).

Evaluations at 3 Months and Later

Three months after implantation of the spinal cord stimulation system, the patient's systolic blood pressure remained above 75 mm Hg, a level that was sufficient to enable her to complete the entire 10-minute tilt-table test when the system was turned on. After this 3-month period, when the system was turned on, the patient reported almost no syncope when she was in an upright position at home (Figure 3B). Continuous monitoring of

her blood pressure over a period of 2 consecutive days confirmed that the system mediated an increase in the resting systolic blood pressure from 112 mm Hg to 125 mm Hg and reduced the variability of blood pressure by 18% (Fig. S11). At 3 months, when the system was turned on, she could walk more than 250 m using a walker at home (Figure 3C). The patient also reported a general improvement in well-being (Video 1). During a follow-up session 8 months after implantation of the system, the patient reported that she was still using stimulation all day and that she no longer had syncope.

Discussion

We report on a patient who had debilitating orthostatic hypotension due to multiple-system atrophy of the parkinsonian type. For an 18-month period, she had been able to walk only 5 m or less without syncopal or presyncopal symptoms. We implanted a spinal cord stimulation system that ameliorated a drop in blood pressure when she assumed an upright posture, and at 3 months she was able to walk more than 250 m. The system slowed and delayed the development of hypotension after the patient stood, possibly allowing cerebral autoregulation to accommodate the reduced blood pressure.

Although the patient had undergone extensive rehabilitation before the surgical intervention, it remains possible that the combination of repeated tilt-table tests and walking attempts was partially responsible for the observed improvements. However, the stimulation had to be turned on in order for her to walk long distances, which suggests an essential role for the system in mediating clinical improvement.

Since the risks associated with this neurosurgical intervention appear to be limited and are similar to those associated with the use of the system for pain management, this approach may be considered for the support of hemodynamic stability in persons with multiple-system atrophy. In the current patient, the system mainly slowed the decline in blood pressure during orthostatic challenges, and the results were restricted to 8 months of follow-up. As of this writing, the patient has undergone 10 months of follow-up. In spite of the improvements in quality of life reported by this patient, the risks of implantation of the

system should be balanced with the longer-term effectiveness of the treatment in patients with a progressive neurodegenerative disease.

Supported by the Defitech Foundation.

[Disclosure forms](#) provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Drs. Squair and Berney and Drs. Courtine and Bloch contributed equally to this article.

We thank the patient and her husband for their willingness to allow their experience to be shared.

Author Affiliations

From the Center for Neuroprosthetics and the Brain Mind Institute, School of Life Sciences, Swiss Federal Institute of Technology (EPFL) (J.W.S., N.H., R.D., S.A., A.P., S.H.-C., G.D., L.A., G.C., J.B.), the Department of Clinical Neuroscience (J.W.S., N.H., R.D., S.A., A.P., S.H.-C., G.D., L.A., G.C., J.B.), the Service of Neurosurgery (J.W.S., G.C., J.B.), the Service of Nephrology and Hypertension (M.B., G.W.), the Service of Neurology (M.C.J., J.F.B.), the Department of Diagnostic and Interventional Radiology (F.B.), and the Service of Anesthesiology (P.S.), Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Defitech Center for Interventional Neurotherapies (NeuroRestore), EPFL–CHUV–UNIL (J.W.S., M.B., N.H., R.D., S.A., A.P., S.H.-C., G.D., L.A., G.C., J.B.), and the Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, CHUV (G.A.) — all in Lausanne, Switzerland.

Dr. Bloch can be contacted at jocelyne.bloch@chuv.ch or at the Department of Clinical Neuroscience, Service of Neurosurgery, BH08–633, Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne, Switzerland. Dr. Courtine can be contacted at gregoire.courtine@epfl.ch or at the Brain Mind Institute, Swiss Federal Institute of Technology, Center for Neuroprosthetics (B3.3), 9, Chemin des Mines, CH-1202 Geneva, Switzerland.