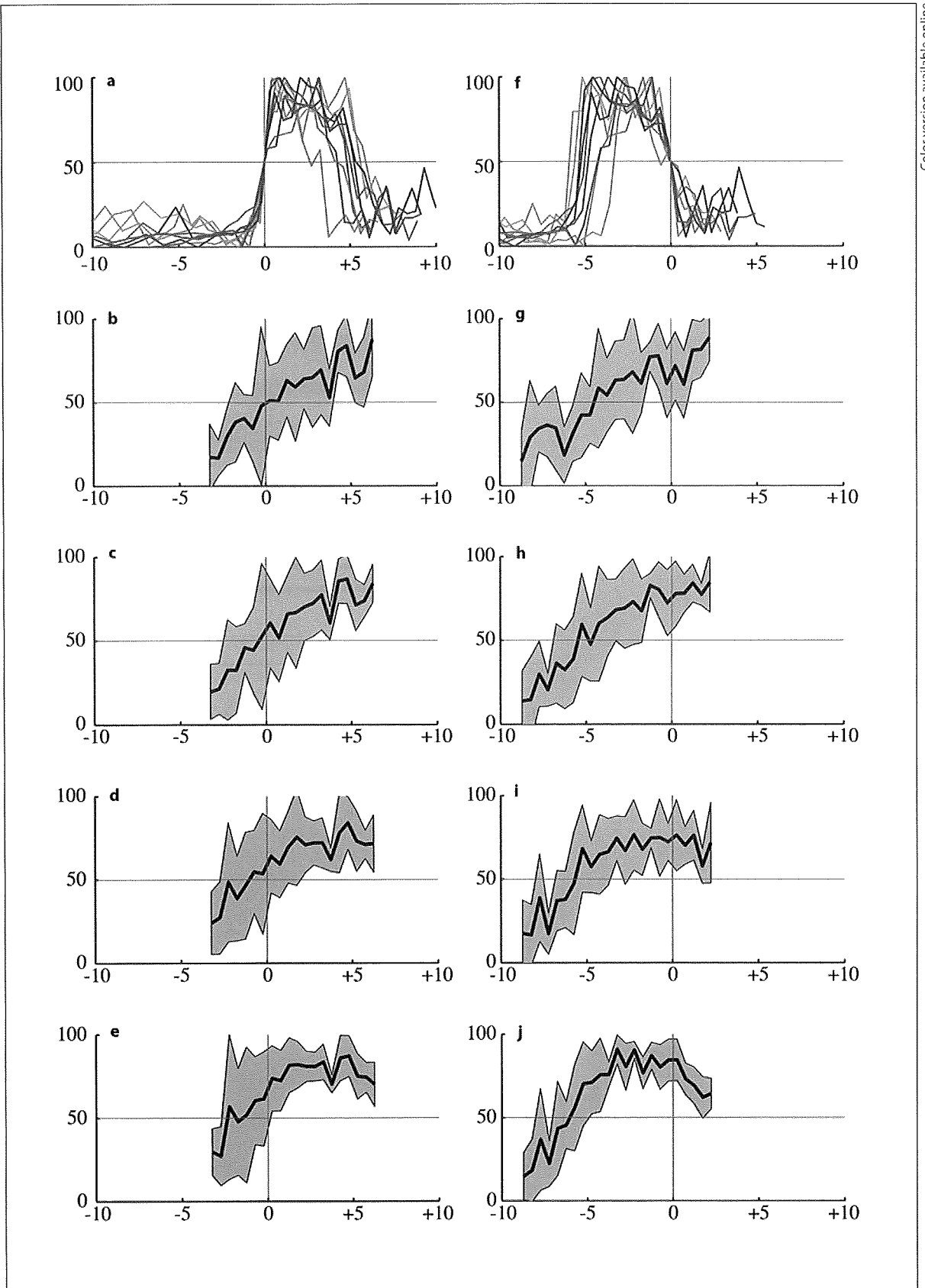


**Fig. 2.** An example of PSD of local field potential around the STN recorded by DBS electrode. **a** Raw data of MER and LFP obtained from a 65-year-old patient. LFP was obtained during advancing DBS lead after MER. **b** The relationship between the depth and PSD. The image was constructed by offline analysis using MATLAB (The MathWorks, Inc., Mass., USA). The x-axis indicates the frequency in Hertz and the y-axis indicates the depth of the bipolar center of the lowermost contacts of the DBS electrode, advancing from 15 mm dorsal to 5 mm ventral to the tentative target (depth 0 mm) through the STN. A color bar on the right represents power in square microvolt/Hertz.



cells were distributed in the dorsal STN [5]. Since these LFP analyses were performed by tetrode or multiple microelectrodes, the LFP signals were interpreted to originate from an area narrow enough to localize the borders of the STN. However, the DBS electrode in the present study may have received the oscillatory LFP extensively from the surrounding structures other than the STN, especially the SNr. Therefore, the  $\beta$ -power recorded by DBS electrode did not show any clear distribution dominant in the dorsal area of the STN as explained in previous physiological studies [3, 5] and anatomical research [17]. Moreover, the increase in LFP power was not specific to  $\beta$ -band frequency in the present study, which did not agree with the microelectrode study by Trottenberg et al. [4].

Furthermore, the thickness of the DBS electrode (1.27-mm diameter with a blunt tip) will cause a microlesion or microedema during insertion which is usually recognized as a transitory improvement of parkinsonian motor symptom (microlesioning effect) [18]. So, it is probable that the low-frequency oscillatory activity might have been considerably influenced by the intraoperative microlesioning effect of the DBS lead itself, as compared with MER [3–5] or the DBS electrode recording several days postoperatively [9].

STN DBS is now accepted as a powerful surgical approach for advanced PD with intractable motor fluctuation [19]. An image-guided anatomical targeting and physiological verification of the nucleus with MER is crucial to achieve an accurate implantation of a DBS electrode in the sensorimotor part (dorsolateral region) of the STN, which is commonly assumed to be the most directly related to the development of cardinal motor fluctua-

tion in PD and therefore the best surgical target for DBS [20, 21]. In particular, the physiologically determined width of the STN larger than 4 mm is considered to be one of the reliable determinants of an effective trajectory for STN DBS [10, 11, 14]. The preliminary results from this study suggest that the dorsal border of the STN can be estimated by the increase in low-frequency powers recorded with the DBS electrode and a decline in high  $\beta$ -power may indicate the ventral border. However, further physiological techniques for detecting the range of the sensorimotor area of the STN would be needed, such as synchronization or desynchronization of neuronal activity in response to motor task or stimulation [15], to replace the role of MER by DBS electrode recording.

## Conclusion

In addition to MER study, a spectral power analysis of LFP recorded by DBS electrode is useful for the final confirmation of the physiological borders of the STN in DBS implantation surgery. Further physiological studies and online data analyses are required to define the exact borders of the sensorimotor STN, if subthalamic LFPs substitute the role of MER.

## Acknowledgement

We thank Ms. Nancy Venarske and Dr. Daniel Venarske for their kind assistance in preparing this manuscript. This study was supported by Aihara Complexity Modelling Project, ERATO, Japan Science and Technology Agency.

## References

- ▶ 1 Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P: Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006;23:1956–1960.
- ▶ 2 Brown P, Williams D: Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2510–2519.
- ▶ 3 Kühn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P: The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005;194:212–220.
- ▶ 4 Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Brown P, Kühn AA: Frequency-dependent distribution of local field potential activity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007;205:287–291.

**Fig. 3.** Summary of offline analysis of the background MER activity and low-frequency LFP power around the STN. **a** The background activities in MER from 9 STNs were realigned in reference to the dorsal border (0 mm) of the STN, which was defined as a point of 50% increase of the maximum SD from the baseline. **f** Similarly, the background activities in MER from 9 STNs were realigned in reference to the ventral border (0 mm) of the STN, which was defined as a point of 50% decrease from the maximum value. **b–e, g–j** The relationships between the depth along the trajectory and LFP power of low-frequency band. The data were expressed as means (thick line)  $\pm$  SD (grey zone). Changes in LFP powers were realigned in reference to the dorsal border (**b–e**) and the ventral border (**g–j**). **b, g**  $\theta$ -Band, 4–7 Hz. **c, h**  $\alpha$ -Band, 8–13 Hz. **d, i** Low  $\beta$ -band, 14–20 Hz. **e, j** High  $\beta$ -band, 21–35 Hz. The negative and positive values in depth mean dorsal and ventral to the border (0 mm), respectively.

- 5 Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, Lang AE, Dostrovsky JO: Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006;96:3248–3256.
- 6 Chen CC, Pogosyan A, Zrinzo LU, Tisch S, Limousin P, Ashkan K, Yousry T, Hariz MI, Brown P: Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. *Exp Neurol* 2006;198:214–221.
- 7 Poffani G, Ardolino G, Egidio M, Caputo E, Bossi B, Priori A: Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2006;69:123–130.
- 8 Liu X, Ford-Dunn HL, Hayward GN, Nandi D, Miall RC, Aziz TZ, Stein JF: The oscillatory activity in the parkinsonian subthalamic nucleus investigated using the macro-electrodes for deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1667–1672.
- 9 Kempf F, Kühn AA, Kupsch A, Brücke C, Weise L, Schneider GH, Brown P: Premovement activities in the subthalamic area of patients with Parkinson's disease and their dependence on task. *Eur J Neurosci* 2007;25:3137–3145.
- 10 Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LC, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Mikulis DJ, Abosch A, Sime E, Lang AE, Lozano AM: Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002;97:1152–1166.
- 11 Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezai AR, Kiproviski K, Kelly PJ, Beric A: Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2002;50:58–67; discussion 67–59.
- 12 Miyagi Y, Shima F, Sasaki T: Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *J Neurosurg* 2007;107:989–997.
- 13 Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL: Intraoperative micro-recordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(suppl 3):S145–S149.
- 14 McClelland S 3rd, Kim B, Winfield LM, Ford B, Edwards TA, Pullman SL, Yu Q, McKhann GM 2nd, Goodman RR: Microelectrode-recording-determined subthalamic nucleus length not predictive of stimulation-induced side effects. *Neurosurg Focus* 2005;19:E13.
- 15 Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P: Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735–746.
- 16 Welch PD: The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoust* 1967;15:70–73.
- 17 Lévesque J-C, Parent A: GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2005;20:574–584.
- 18 Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez-Oroz MC, Tamma F, Tröster AI, Vitek JL, Volkmann J, Voon V: Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(suppl 14):S219–S237.
- 19 Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925–1934.
- 20 Godinho F, Thobois S, Magnin M, Guenot M, Polo G, Benatru I, Xie J, Salvetti A, Garcia-Larrea L, Broussolle E, Mertens P: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: anatomical and electrophysiological localization of active contacts. *J Neurol* 2006;253:1347–1355.
- 21 Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Tanaka T, Yokota N, Ohta S, Uemura K: Neural activity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:1287–1290.



特集 ■ 大脳基底核—分子基盤から臨床まで

## パーキンソン病とジストニアに対する 脳深部刺激療法

Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia

横地 房子\*

Fusako Yokochi\*

### Abstract

Deep brain stimulation (DBS) has proved highly effective in the treatment for Parkinson's disease and dystonia. Presently, many types of dopamine agonists, monoamine oxidase B (MAOB) inhibitors, catechol-*O*-methyltransferase (COMT) inhibitor or other antiparkinsonian drugs are being developed. However, it is still very difficult to medically treat motor complications associated with levodopa therapy. Surgical intervention using DBS was possible to stimulate the subthalamic nucleus as the treatment of Parkinson's disease. Stimulation of the subthalamic nucleus improves the cardinal parkinsonian symptoms and motor complication associated with levodopa treatment. DBS is a reversible treatment and the original status could be observed by turning off the stimulation. This procedure enables the observation of clinical outcomes or brain mechanisms under both the conditions of turned on and turned off stimulations. On the other hand, dystonia is heterogeneous and refractory and hence, it has been difficult to medically treat it. Since there was no effective treatment available for patients with generalized dystonia, these patients became disabled. However, recently, bilateral pallidal DBS has been shown to markedly improve the conditions of patients with generalized dystonia, and it has proven to be a reliable treatment. There are two characteristic clinical effects of pallidal DBS on dystonia. It improves primary hereditary generalized dystonia, particularly DYT 1, more prominently than secondary dystonia and its beneficial effects are observed over a period of time course. The beneficial effects of pallidal DBS in patients with dystonia are not immediate but progress over weeks to months. The brain mechanism underlying the improvement of pallidal DBS in dystonia has been unclear. Many studies on DBS in Parkinson's disease and dystonia have been carried out to elucidate the clinical outcomes and/or the underlying neurophysiological mechanisms. In this review, the clinical outcomes of DBS for Parkinson's disease and dystonia will be focused on.

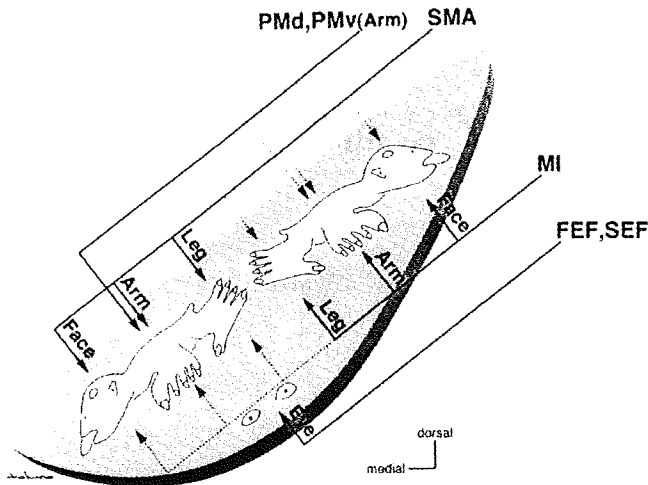
Key words : deep brain stimulation, Parkinson's disease, dystonia

### はじめに

脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) は、脳内に慢性的に植え込んだ電極を用いて脳内の標的部位を慢性的に刺激することで、不随意運動などの改善をはかる治療である。不随意運動に対する外科治療は、1940

年代から定位脳手術法で標的部位を破壊する治療が行われ、その治療成績、特に振戦に対する視床破壊術 (thalamotomy) の効果は確立されていた。DBS が不随意運動治療に導入されたのは 1990 年頃で、はじめは一側 thalamotomy が施行されたパーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) 患者の対側治療として導入された<sup>1)</sup>。さらに MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropy-

\* 東京都立神経病院脳神経内科 [〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1] Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, 2-6-1 Musashidai, Fuchu-shi, Tokyo 183-0042, Japan



**Subthalamic nucleus**

Fig. 1 大脳皮質からの視床下核への投射の模式図  
Primary motor cortex (MI), supplementary motor area (SMA), dorsal (PMd) and ventral (PMv) divisions of premotor cortex, frontal eye field (FEF), supplementary eye field (SEF) から入力を受ける。MI からの入力は STN の外側に投射している。各部位で体部位局在が保たれている (文献 4 より)。

ridine) による PD モデルサルで、視床下核 (STN) 破壊による PD 症状の改善<sup>2)</sup>を受けて、STN-DBS が Benabid ら<sup>3)</sup>によって開始された。

**I. パーキンソン病**

PD 症状には運動症状と非運動症状がある。運動症状は筋強剛、振戦、動作緩慢、姿勢反射障害の 4 徴候に加えて、薬効の日内変動 (wearing-off) や L-dopa 誘発性

不随意運動 (ジスキネジア) などの L-dopa 治療に伴って派生する症状、姿勢異常やすみ歩行など、進行期 PD において認められる症状がある。非運動症状は便秘や血圧変動などの自律神経症状や精神症状、嗅覚障害などである。L-dopa を中心とした抗パーキンソン病 (抗パ) 薬は運動症状の治療であり、DBS も、薬剤によって治療困難な運動症状の治療が主な目的である。PD 治療の DBS ターゲットとして視床、淡蒼球内節 (GPi)、視床下核 (STN) があるが、PD の主要症状のみならず、L-dopa 治療に伴う運動合併症に対する高い有効性のために、STN-DBS が主流を占めている。本論では STN-DBS を中心に、PD に対する DBS について概説を行う。

**1. 脳深部刺激療法における視床下核の刺激部位**

STN は病理標本でみると、線維に囲まれた木の葉型の非常にわかりやすい構造物として認められる。間脳の最尾部において内包後脚の背内方に、内側部は黒質吻側部の背方に位置する。大脳基底核回路の中で間接路の中継核であり、大脳皮質からの直接投射を受けている。大脳皮質の一次運動野、補足運動野、運動前野などの運動野からの STN へ体部位を保った投射がある (Fig. 1)<sup>4)</sup>。手術中に微小電極法を用いて STN のニューロン活動を記録する際に、運動関連細胞の活動をとらえることができる。ACPC line (第 3 脳室前後径、前交連 AC と後交連 PC を結んだ線) と脳正中線を軸にした表に記録された運動関連細胞の部位をプロットすると、Fig. 2 に示すような分布図が得られる (Fig. 2)<sup>5)</sup>。運動関連細胞は STN の背外側部に位置し、南部による STN 模式図で、一次運動野から投射を受けている部位に相当すると考え

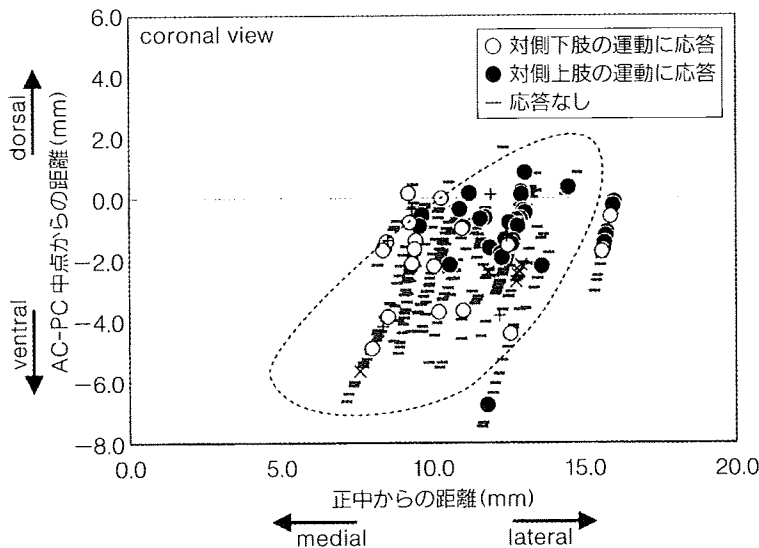


Fig. 2 STN で記録された運動関連細胞の分布図は coronal view で、0 が ACPC line で、破線で STN の外形が示されている。●上肢、○下肢、×顔面、+ 複数部位に及ぶ運動関連細胞を示す。運動関連細胞は背外側に位置している (文献 5 より)。

られる。実際の手術では、運動関連細胞が記録できた部位を含んで、STN ニューロン活動がより長く記録できた記録電極刺入経路に電極を埋め込む。筆者らの施設において手術中に、電気生理学的に記録できたSTNの長さは平均 $6.05 \pm 0.80$  mmであった<sup>9)</sup>。川崎らは基底核部の50  $\mu$ m厚凍結切片から再構築したSTN、不確帯(Zi)、ForelのH野の立体イメージに、手術時のターゲットポイントとACPC面および電極刺入経路を投影した(Fig. 3)<sup>7)</sup>。MRIによって計測した手術中のターゲットは、STN長軸のほぼ中央の底部(腹部)に位置し、外側前上方から内側後下方へ走る電極刺入路は、STN長軸とはまったく一致していない。実際に治療効果を出す電極(active contact)の位置をMRIで計測すると、STNの背側端に近いところにあり、STN-DBSによる刺激はSTNの感覚運動野のみでなく、ZiやForel野をも刺激している場合が多く<sup>8-10)</sup>、STN-DBSのSTNおよびZiなどを含めた刺激が、PD症状の改善に有効である。

## 2. 視床下核刺激療法の臨床効果

パーキンソン病の症状評価スケールとして使われるUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)は、精神機能(part I, max 16点)、ADL(part II, max 52点)、運動機能(part III, max 108点)からなり、総点数176点で点数が高いほどPD症状は重症である<sup>11)</sup>。

### 1) パーキンソン病症状に対する影響

STN-DBSに関する臨床研究のmeta-analysis(1993-2004に刊行された論文)で、37施設、34研究、両側STN-DBSを受けた921 PD患者についての大規模な分析が行われた<sup>12)</sup>。術後の観察期間は平均14.8カ月(6カ月~最大5年)、手術時平均年齢は58.6歳、術前平均罹病期間14.1年(8.4~16.4年)であった。PD症状を評価したUPDRS IIとUPDRS IIIは、術前の薬効オフ時と、術後刺激オン/薬効オフ時の比較でUPDRS IIが50%改善、UPDRS IIIが52%改善、抗パ薬の量が55.9%減少した。ジスキネジア減少は69.1%、オフ時間は術前と比較して68.2%減少した。PDQ 39によるQOL評価では、34.5%の改善がみられた。術後観察期間(6カ月まで、6.1カ月~12カ月、12カ月以上)や術前のスコア(UPDRS II: 25以下と25以上、UPDRS III: 50以下と50以上)、罹病期間(10~13年、14年以上)、研究の出版年度(2000-2002年、2003-2004年)、手術時年齢(60歳以下、60歳以上)の各要因をもとに、括弧内に記載した条件で分類し、術後のADL(UPDRS II)と運動機能(UPDRS III)に影響する要因について分析された。

ADLも運動機能の改善も、術前スコアが高いほど術後

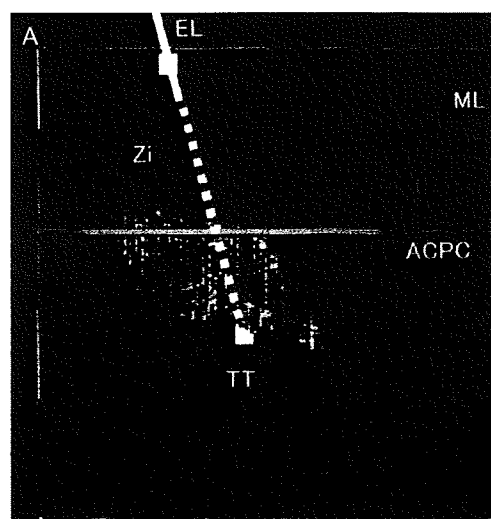


Fig. 3 STNを正面(ほぼcoronal viewに相当する)からみた3Dイメージ

ML:正中線, TT:術中のSTNのMRIで計測したターゲットの位置, ACPC:ACPC line, EL:術中に刺入する電極の方向, Zi:不確帯, H2:ForelH野, DBS電極はSTNを突き刺すように留置される(文献6より)。

の改善度が高く、運動機能は罹病期間が長いほど、観察期間が短いほど改善度が高かった。ADLも運動機能も刊行年度が古いほど改善度が高かった。Meta-analysisのデータは、STN-DBSの対象患者によって結果が変わる可能性があり得ることを示している。STN-DBSが導入された初期には、STN-DBSは運動合併症を伴う進行期PDに対する治療として位置づけられた。初期にSTN-DBSを受けた患者の長期経過の報告では、PD患者の手術時罹病期間は $14.6 \pm 5.0$ 年、手術時年齢が55歳であった。術後5年で刺激オン/薬効オンの運動機能が術前の薬効オン時よりも悪化、特に術直後には術前よりも改善していた無動、言語、姿勢安定性、歩行が、5年後には術前と同じレベルになった。薬効オフ時では5年後に言語が術前に戻った<sup>13)</sup>。しかし術後5年経てもwearing-offの改善は持続し、L-dopa量やジスキネジアの軽減は長期的に大きな変化がなかった。L-dopa治療に伴う運動合併症の改善は、術後5年を経ても持続するが、長期的には体軸症状に対する効果が減弱した。STN-DBSによる体軸症状に対する効果の減弱か、あるいはPDの進行に伴う症状の悪化があると推論された<sup>13,14)</sup>。また、これらの患者群では、運動症状が改善しても術前に従事していた専門職の仕事に戻れる患者が少なく、社会性維持の観点から、より若く罹病期間が短いPD患者に対するSTN-DBSが計画されるようになった。手術時年齢が55

歳以下、平均罹病期間が6.8年で、運動症状は軽度から中等度(薬効オフ時のUPDRS IIIが平均29点)のPD患者に施行したSTN-DBSの術後1.5年の評価では、DBSによる症状の改善が明らかであった<sup>15)</sup>。罹病期間が短く体軸症状が軽い患者の長期観察で、体軸症状の変化などがどのような経過を示すか、STN-DBSの効果減弱かあるいは体軸症状に対するSTN-DBSの効果がPDの進行に劣る結果を示すか、今後の結果が非常に興味深い。

70歳以上の患者群においてSTN-DBSによる運動合併症の改善が認められるが、L-dopaが減量できるにもかかわらず、ADLや歩行の悪化が認められる<sup>16,17)</sup>。高齢PD患者の運動機能は、PD症状のみでなく年齢による身体能力によっても影響を受ける、あるいは、より進行したPD患者では線状体黒質DA系の変性に非DA系の変性も加わり、STN-DBSで期待したほどの運動機能の改善効果が得られない可能性がありうる。

非運動症状は、STN-DBSで改善しない<sup>18)</sup>。睡眠時間、睡眠効率が改善する<sup>19)</sup>が、睡眠構築そのものに対する改善はない。PDで嗅覚機能低下が病初期から出現する。STN-DBSの刺激オンで嗅覚の閾値は変わらないが、識別能が高まり、STN-DBSが嗅覚の認知過程に影響を及ぼす可能性が示唆されている<sup>20)</sup>。

STN-DBSによって歩行速度やストライド長(踵が接地して次に同じ側の踵が再び接地するまで)、ケイデンス(単位時間あたりの歩数)が増加し、膝や股関節の関節可動域の増加がみられ、歩行時の関節運動が改善する<sup>21,22)</sup>。また歩行開始時の準備状態に関与する姿勢(体幹や下腿の前傾)、重心の位置、筋活動の量、重心移動などもSTN-DBSで改善する<sup>23)</sup>が、L-dopaが効きにくいすくみ歩行や姿勢不安定性は、STN-DBSでも改善しにくい。すくみ歩行は視覚性あるいは聴覚性などの外的刺激で、容易にすくみ現象から解き放たれて歩行を開始できる、あるいはリズムミクな歩行を持続できるという奇異な現象(逆説性歩行kinesia paradoxa)があり、運動障害のみでその機序を説明することはできない。

近年、PDのすくみ歩行などの改善を目的として脚橋被蓋核(pedunclopontine tegmental nucleus: PPN)刺激が試みられている。Stefaniらは、すくみ歩行や姿勢異常などの体軸症状が強いPD患者に、両側STNと両側PPNに電極を埋め込み、STN-DBSとPPN-DBSのそれぞれ、あるいは両者の刺激効果を検討した<sup>24,25)</sup>。PPN-DBSの刺激オンでUPDRS IIIが40%以上改善したが、その効果は時間経過とともに徐々に減弱した。STN-DBSとPPN-DBSの両者の刺激で体軸症状の改善が得られた。Plaha & Gill<sup>26)</sup>は、両側PPNにのみ電極を挿

入し、高頻度刺激では歩行や運動症状が悪化するが、20~25 Hzの低頻度刺激で歩行と姿勢安定性が40%前後改善したPD 2例を報告した。PPNは大脳基底核と脊髄を連結する重要な中継核で、locomotion、姿勢制御、覚醒、REM睡眠などに関与する。一側PPN刺激が両側視床を賦活する研究<sup>27)</sup>が報告されたが、PPNの機能、PDの歩行に対する効果はまだ十分にわかっておらず、今後の発展が期待される。

## 2) DBSによるPD症状の変化

DBSによるPD症状の変化は一樣ではなく<sup>28,29)</sup>、刺激の開始あるいは中止に伴い、時間差をもって症状が改善あるいは再現する。刺激オフにしたときの振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢安定性の再現過程を観察すると、振戦は刺激オフ数分後に再現し、次いで30~60分で動作緩慢と筋強剛がゆっくと悪化、3~4時間後に体軸症状が再現する。UPDRSが90%悪化するには2時間くらいの時間を要したが、再び刺激をオンにすると速やかに症状が改善した。すなわち、日常臨床の現場でSTN-DBSの効果を評価するには、少なくとも3時間は様子を見る必要があることになる。また歩行や姿勢、姿勢安定性などの改善は、重疊的に効果が蓄積することを経験する。STN-DBSは薬物抵抗性のPDの振戦抑制に有効である<sup>30)</sup>が、刺激開始後すぐに止まる振戦と止まるまでに数カ月の時間経過を要する振戦がある。止まりにくい振戦の経過を追ってみると、STN-DBSの継続とともに振戦の振幅が変動した<sup>31)</sup>。STN-DBSが振戦発現回路に対して直接的な抑制作用を持つのではなく、調節作用を持つ可能性が考えられる。

## 3) 認知機能および精神症状

STN-DBSに固有な認知機能障害は少ない。Mental flexibility, working memory, visuomotor sequencing, conceptual reasoningなどの軽度の低下、apathy出現などに関する報告がある<sup>32)</sup>。認知機能障害に関する見解は一定せず、5年の長期経過でも平均的には認知機能の低下が起きないと報告されている<sup>13)</sup>ので、本論では詳細を省く。精神症状、特に気分変化の報告が多く、精神症状の発症率に関する分析(1996~2005年)で、うつ症状が2~4%、躁症状は0.9~1.7%、感情変化は0.1~0.2%、自殺・自殺企図は0.3~0.7%の出現率であった<sup>33)</sup>。術後に出現するうつ症状は、術後の急激なL-dopa減量による可能性が示唆されているが、一方では刺激依存性の急激なうつ症状誘発例がある。左STNに挿入した電極により、刺激開始とともに数十秒から数分で憂うつそうな表情から泣き出すようになり、刺激中止ですぐに笑顔に戻った。対側STN刺激では運動症状が改善するがうつ



は誘発されなかった<sup>34)</sup>。また右 STN で急激なうつが誘発され、左 STN 刺激では運動症状が改善した PD 患者で<sup>35)</sup>、左右それぞれの STN-DBS による脳内賦活が f-MRI で検討された。運動症状のみを改善する左 STN-DBS では premotor cortex, motor cortex, ventrolateral thalamus など運動に関連した領域の変化に限られた。うつを誘発した右 STN-DBS では運動に関連した領域の変化は少なく、superior prefrontal cortex, anterior cingulate, anterior thalamus, caudate, brainstem で BOLD が増加し、medial prefrontal cortex で低下し、STN-DBS が mesolimbic cortical structure に影響を及ぼした可能性があった。

術後の行動異常(適応障害, 精神障害, 人格変化など)についての検討では, STN-DBS では術前からあった社会的不適応は改善せず, 患者の自己認識や結婚生活, 専門職などにおける社会的適応に障害が生じ, 社会生活や家族関係などの環境不適合が生じている<sup>36)</sup>。PD では相手の感情を推察する能力(感情認知)や日常生活に即した社会的側面, 他者の言葉, 表情, 行動からその意思や感情・行動を推測する社会的認知機能の障害, 恐怖と嫌悪の表情認知障害があり, 扁桃体と前頭葉の機能低下が PD の社会的認知障害に関与していると考えられている<sup>37)</sup>。STN-DBS で, 一般的な認知機能やうつ・怒りのスコア, 視空間認知機能の悪化がないにもかかわらず, 術後に悲しみ, 怒り, 嫌悪の表情認知の障害<sup>38-40)</sup>が起きる。FDG-PET による表情認知機能の検討では, 恐れ表情認知悪化と右 OFC の糖代謝変化との関連が認められ, STN-DBS による limbic 領域への影響が示唆されている<sup>41)</sup>。

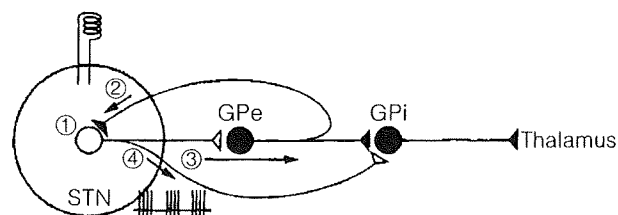
#### 4) DBS のメカニズムと神経保護作用

##### (1) 刺激のメカニズム

破壊と同じ抑制効果であると考えられていたが, 刺激による臨床効果の出現・再現の様式をみると, 定位脳手術の破壊治療による抑制効果だけではその機序を説明できない。局所ニューロン活動を抑制する, あるいは興奮させることによって, 症状を改善させるというまったく相反する仮説があり, DBS の機序について結論は得られていない<sup>42)</sup> (Fig. 4)。

STN-DBS は中脳, 淡蒼球, 視床の局所血流を増加, 補足運動野 (SMA), premotor cortex の脳局所血流 (rCBF) を減少させることで, STN からの出力系を増加させると考えられてきた<sup>43)</sup>。STN-DBS 刺激による rCBF の変化は, 短期間の刺激と長期間持続した場合では異なる<sup>44)</sup>。短期間刺激(術前と術後 5 カ月の比較)の変化では presupplementary motor cortex, premotor cor-

##### A. STN-DBS



##### B. GPi-DBS

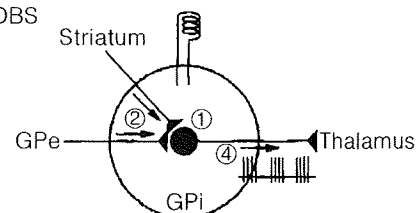


Fig. 4 脳深部刺激療法の作用機序

白いニューロンは興奮性ニューロン, 黒いニューロンは抑制性ニューロンを示す。①, ②は抑制説, ③, ④は興奮説。①ニューロンあるいは軸索が脱分極される, ニューロンの持つイオンチャンネルによって高頻度刺激で発射が抑制される。②抑制性入力線維や抑制性介在ニューロンが刺激されて標的ニューロンが抑制される。③単発の電気刺激は局所のニューロンや軸索が刺激されるが, 神経回路の伝達の中で最終的に抑制されたと同じ効果を生む。④高頻度連続刺激は局所のニューロンを刺激に同期して興奮させることにより, 発振活動や共振活動を強制的に脱同期させ (jamming), 症状が改善する (文献 41 より)。

tex, dorsolateral prefrontal cortex の rCBF が増加し, 長期間刺激 (5 カ月後と 4 年後の比較) では, 短期で変化があった前頭葉領域の rCBF がさらに増加, それに加えて primary motor/sensory cortex, GP, ventral lateral thalamic nucleus, 小脳, pons, 黒質を含む中脳における rCBF の増加が認められ, STN-DBS の効果が非常に広範になり, 単一の作用機序によるものでないことを裏付ける。

##### (2) パーキンソン病に対する神経保護作用

STN-DBS による神経保護作用の仮説として, STN から黒質緻密部 (SNc) への過度の興奮性入力の抑制が考えられる。Maesawa ら<sup>45)</sup>は, ラットの線状体を 6-hydroxydopamine (6-OHDA) で破壊して STN 持続刺激の影響を, アンフェタミン投与による回旋運動と SNc の DA ニューロンの変性で検討した。アンフェタミンによる回旋運動は STN 刺激で有意に減少し, 刺激+6-OHDA 群では SNc の DA ニューロンが有意に保たれた。特に STN 刺激が 6-OHDA 注入に先行すると運動機能がよく, SNc ニューロン変性が有意に軽く, STN 刺激が運動機能の改善に加えて, DA ニューロンの変性を予

防している可能性が示唆された。MPTPサルでカイン酸によるSTN破壊,あるいはSTN刺激のDAニューロンに対する影響をみた研究では,カイン酸あるいはDBSでSTNに処理を加えたMPTPサルではSNcのDAニューロンが20~24%残存し,STN破壊あるいは刺激がglutamate excitotoxicityの減少を引き起こし,DAニューロンの変性を遅らせた可能性がある<sup>46)</sup>。

DA代謝にSTN-DBSが与える影響について,F-dopa PETやraclopride PETによる検討が行われているが,STN-DBSによるDA代謝に対する効果はない<sup>47)</sup>。F-dopa PETでPD進行度を検討した研究では,術前よりも術後16カ月でF-dopa取り込みがさらに低下し,STN-DBSによる神経保護作用の可能性はない<sup>48)</sup>。STN刺激オンと刺激オフでraclopride PETによる線状体におけるtracer bindingに差がなく,STN-DBSはDA放出を増加させる作用はなく,線状体のDA濃度を増加させる証拠もなかった<sup>49,50)</sup>。Raclopride PET検査中にL-dopa/DCI 250/25 mgを負荷し,結合能の変化を検討した研究で,L-dopa投与によってL-dopa投与前の結合能が有意に低下するが,STN-DBSではその差がなくなり,STN-DBSは線状体でのsynaptic DA濃度を安定化させている可能性が推論されている<sup>51)</sup>。

## II. ジストニア

ジストニアは持続性筋収縮を特徴とする不随意運動で,通常,捻転性かつ反復性の運動,異常な姿勢や体位(肢位)をとる。その病態はさまざまで,①原因,②発症年齢,③罹患部位によって分類される。一次性(原発性)ジストニアは,ジストニアが主たる症状の疾患で,DYT1~DYT18の遺伝性ジストニアはこれに分類される。DYT1はOppenheimによるdystonia musculorum deformans(DMD)を指す。変性疾患や脳性麻痺,脳炎,外傷などに合併するジストニアは二次性(続発性)ジストニアで,基礎疾患は実に多種多様である。ジストニアは同じ疾患でも発症年齢によって臨床症状が異なり,乳児期や幼児期に発症する場合には全身型になり,成人発症では局所性あるいは分節性の症状を呈することが多い<sup>52)</sup>。ジストニアで認められる不随意運動は,異常姿勢に代表されるジストニア姿勢(dystonic posture),動作時に出現する動作時ジストニア(action dystonia)など持続的な筋緊張亢進と,振戦などのように間歇的(phasic)な早い動き(dystonic movement)が混在する。ジストニアに対する外科治療は1950年代~1990年はじめに,視床破壊術や淡蒼球内節破壊術が行われた<sup>53)</sup>が,臨床効

果のばらつきと両側破壊術による副作用発現が高率であるため,またDBSが普及したため,動作依存性ジストニアなど限られた症状以外には,破壊術は行われなくなった。1999年,Kumarら<sup>54)</sup>による全身性ジストニアに対する両側GPi-DBSの著効例,さらにCoubesら<sup>55)</sup>がDYT17例にGPi-DBSを施行し,90.3%の改善率を報告し,以来ジストニアに対するDBSが広く行われるようになった。

ジストニアの評価スケールとしてBurke-Fahn-Marsden Scale(BFM:dystonia movement scaleとdisability scaleからなる)<sup>56)</sup>と,Unified Dystonia Rating Scale(UDRS)<sup>57)</sup>,TWTRSスケール<sup>58)</sup>が用いられる。BFMは全身性ジストニアの評価に用い,身体9部位の誘発誘因スコアと重症度から値を求め,合計スコアは120点,disability scaleは会話,書字など7機能についての段階評価で最大30点,両者とも得点が高いほど重症である。UDRSは身体を14部位に分けて評価し,最高112点である。TWSTRSスケールは痙性斜頸の評価に用いられ,症状の重症度のほか,持続,感覚トリック,痛みなどの評価が総合される。

### 1. 全身性ジストニア,分節性ジストニアに対する脳深部刺激療法

一次性ジストニアの全身性あるいは分節性ジストニアに対しては,主に両側GPi-DBSが行われ,ジストニアの顕著な改善が報告されている。しかし,各論文ごとの報告症例数が少なく,症状をジストニアという表現でまとめてしまうため,その評価を判断することが難しい。ビデオ記録を基にした二重盲検による評価<sup>59)</sup>や,sham刺激と実刺激の比較<sup>60,61)</sup>などを用いて,より客観的な評価が試みられている。ジストニアに対するGPi-DBSの臨床効果にいくつかの特徴がある。①一次性ジストニアと二次性ジストニアに対する臨床効果の差異,②GPi-DBSによるジストニアの改善過程は即時的ではなく徐々に進行性に出現し,ジストニア運動とジストニア姿勢で異なる,③刺激部位による臨床効果の違いが挙げられる。

#### 1) 一次性ジストニアと二次性ジストニアに対する臨床効果の差異

DYT1陽性,陰性の捻転ジストニアなどの一次性ジストニアと,遅発性ジストニア,周産期低酸素脳症,外傷後,hallervorden-Spatz病(PKAN)などの二次性ジストニアに対するGPi-DBS 17例の検討では,DYT1陽性例ではBFMスケールは55.6%,DYT1陰性例では35.1%の改善であった<sup>62)</sup>。二次性ジストニア例では改善にばらつきがあり,外傷後例では改善なし,遅発性ジス

トニア例で改善例、非改善例があり、PKAN ではジストニアは改善したが術後2.5年目頃に疾患の進行によると思われる症状の進行があった。二次性ジストニア例の改善効果には非常にばらつきが多く、基礎疾患による脳病変の広がりなどが影響すると思われる。術前の症状などの分析から GPi-DBS の効果を予測する試みが行われているが、特に二次性ジストニア例の改善の予測はつかない<sup>63,64)</sup>。術後に発現する副作用で DBS の機器の不具合、感染 (IPG 感染) が PD に比べて多い。そのほか、DBS 刺激による症状、例えば刺激が視策に及んだことによって誘発される閃光など、刺激条件を変えることによって消失する症状を除けば重篤な副作用は少ない。精神症状、認知機能の悪化もない。

## 2) GPi-DBS によるジストニアの改善過程

ジストニアにおいて認める不随意運動は単一でなく、GPi-DBS による不随意運動の消長過程に違いがある。早い間歇的な動きが術後早期に改善し、その後持続的なジストニア肢位が遅れて改善し、術後1年を経てもまだ改善が得られる<sup>65)</sup>。GPi-DBS をオフにしたときのジストニアの再現過程が、分節性ジストニアで観察されている。刺激をオフにすると、すべての患者で数分以内に phasic dystonia が再現した。tonic dystonia の再現過程には、ばらつきが大きかったが、術前と同等なジストニアが再現するまで4時間くらいかかった。すなわち間歇的な動きはすぐに再現し、持続的な運動は徐々に再現した。再現のパターンと身体部位には関係がなかった。この不随意運動の再現過程からジストニアで認められる phasic と tonic な要素は、互いに無関係で異なるメカニズムによる調節を受けている可能性が考えられている<sup>66)</sup>。淡蒼球に埋め込まれた刺激電極から記録された local field potential (LFP) と、表面筋電図から得られた筋活動との関連が分析されている<sup>67,68)</sup>。GPi から得られた LFP の oscillation は筋活動の rhythmic burst と関連があるが、持続的な筋活動とは関連がなく、筋活動で記録される rhythmic burst と持続的な活動の発生に関して、淡蒼球が異なる役割を果たしていることが推論されている。

## 3) 刺激部位と刺激条件

### (1) 刺激部位

全身性および分節性ジストニアに対する DBS の標的的部位として淡蒼球が最も多く、ほかの神経核による治療は少ない。淡蒼球から投射を受ける視床外側腹側核に対して、DBS を留置した一次性および二次性のジストニア例で不随意運動と障害の改善が観察されているが、視床 DBS で有意な改善が認められず、最終的に GPi に電極を再留置して症状が改善した<sup>69)</sup>。全身性および分節性ジ

ストニアの治療としては GPi-DBS が最も有効と考えられるが、GPi のどこを刺激するかによって臨床効果に差異がある。一次性全身性ジストニアに対する GPi-DBS で、淡蒼球の腹側と背側の刺激による臨床効果の違いが研究されている。GPi あるいは内側髄板の刺激ではジストニアが42%改善したが、GPe に位置する電極による GP の背側刺激では、臨床効果がほとんど得られなかった<sup>70)</sup>。一方、STN-DBS が PD のオフ時ジストニアに有効であることを踏まえて、STN-DBS をターゲットとして選択する、あるいは DYT1 でも GPi-DBS が有効でない例に対する STN-DBS の報告が、学会で時折りみられる。しかし STN-DBS が有効、あるいは GPi-DBS が無効なジストニア例の臨床症状の特徴などについて分析されたものはなく、STN をジストニアの標的とするだけのエビデンスがない。頸部ジストニア4例に対して STN-DBS による治療が試みられているが、分析結果をみると、STN-DBS 開始で頸部ジストニアに伴う痛みの軽減効果が得られているが、ジストニア軽減効果は少ないように思える<sup>71)</sup>。

### (2) 刺激条件

一般的にジストニア治療の DBS 刺激条件は PD と異なり、より広いパルス幅 (PW) が有効であると考えられている<sup>72,73)</sup>。しかし Vercueil らは PW が短い (60-90  $\mu$ s)・中間 (120-150  $\mu$ s)・長い (450  $\mu$ s) に分けて臨床効果を評価した結果、PW による違いがないとしている<sup>74)</sup>。周波数による効果の違いについては、5~250 Hz の周波数の比較で 180 Hz、250 Hz によるジストニア改善が 130 Hz よりも有意に優れ、130 Hz と比べて 5 Hz、50 Hz では効果が減弱することが報告されている<sup>75)</sup>。筆者らの施設では PD とほぼ同じ条件でより広く GPi を刺激する方法で、ジストニアの改善が得られている<sup>76)</sup>。ジストニアでは PD に比べて全般的な刺激強度が強く、PD に比して IPG の取り替え頻度が高いことは確かであり<sup>77)</sup>、IPG の電池を節約できて、取り替える頻度が少ない刺激条件を選ぶほうがよいと思われるが、結論は出ていない。

ジストニアに対する GPi-DBS の臨床効果の最も特徴的なことは、改善経過が進行性であることで、はじめの数カ月のうちに大半の症状はよくなるが、術後1年でもまだ改善がみられる。GPi-DBS による改善過程の仮説として、徐々に脳の reorganization (plasticity) が DBS によって起きていることを反映しているという考えがある。また GPi-DBS の効果が治療レベルに達する前に早い動きが改善するので、早い動きの改善と進行性の改善は異なるメカニズムによることも推測される。進行性の改善は synaptic reorganization を反映し、早期の早い動

きの改善はGPiの異常な oscillatory activity と関連している可能性がある。DBS 開始後の改善は、治療効果が最大になるには数週間から数カ月、時には1年くらいかかるにも関わらず、治療中の刺激オンとオフでは治療開始時の効果よりも早く効果が再現する。これも刺激開始後には、機能を正常化するようなゆっくりとした synaptic reorganization が起き、持続的な刺激で正常化した機能、すなわち新たな network ができると仮説される<sup>78)</sup>。

## 2. 局所性ジストニアに対する脳深部刺激療法

局所性ジストニアは身体部位を頭部・眼部と上部顔面・下部顔面・下顎と舌・喉頭、頸部、体幹、上肢(腕部)、下肢(脚部)の8部分に分けたとき、そのうち1部位だけを侵すジストニアを指す。本論では、破壊による定位脳手術の時代から治療が行われてきた上肢の局所性ジストニア、特に動作性ジストニアについてのみ紹介する。上肢動作性ジストニアで、task-specific dystonia である書痙に対する視床 Vim-Vo complex の改善が報告されている<sup>79)</sup>。GPi-DBS による改善効果と比較を行い、視床 DBS が有効であると結論しているが、Goto ら<sup>80)</sup>の報告では、GPi-DBS でも視床 Vo-complex DBS でも同じように書痙の改善が認められた。両者の報告とも刺激による時間経過の記載はなく、全身性ジストニアの改善経過とは異なると考えられ、同じジストニアを呈する疾患であるが、ジストニアの発現メカニズムも異なる可能性があるかと推論される。

## 最 後 に

パーキンソン病およびジストニアに対する脳深部刺激療法に関する研究を概観して、この治療法が不随意運動治療に導入されたことによって、不随意運動の臨床および病態研究が飛躍的に発展していることを実感する。基礎研究をもとに発展した視床下核刺激術が新たな脳研究の分野を広げ、治療が困難であったジストニアに多くの可能性を提供している。今後もパーキンソン病やジストニアのみならず、種々の不随意運動の治療と病態の解明に、臨床と基礎研究の協力が行われることを期待する。

## 文 献

1) Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, et al: Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 58: 39-44,

1993

- 2) Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249: 1436-1438, 1990
- 3) Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, et al: Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345: 91-95, 1995
- 4) 南部 篤: 大脳基底核の動的モデルとパーキンソン病. 機能的脳神経外科 42: 44-48, 2003
- 5) 岩室宏一, 谷口 真, 高橋 宏, 寺尾 亨, 川崎 隆, 他: パーキンソン病患者の STN および GPi における運動関連細胞の receptive field の変化についての検討. 機能的脳神経外科 45: 138-143, 2006
- 6) 川崎 隆, 寺尾 亨, 岩室宏一, 辛 正廣, 谷口 真, 他: 不確帯, Forel H 野の術中微小電極記録. 機能的脳神経外科 47: 150-153, 2008
- 7) 川崎 隆, 谷口 真, 高橋 宏, 横地房子, 沖山亮一, 他: DBS 手術に必要な手術解剖: 視床下核とその周辺部の 3D 構造. 顕微鏡下手術のための脳神経外科解剖 XX—臨床に役立つ活きた脳神経外科手術解剖—第 21 回微小脳神経外科解剖セミナー(2007 年 5 月 20 日)講演集. 21-26, 2007
- 8) Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 53-58, 2002
- 9) Godinho F, Thobois S, Magnin M, Guenot M, Polo G, et al: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: anatomical and electrophysiological localization of active contacts. *J Neurol* 253: 1347-1355, 2006
- 10) Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Weinert D, et al: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: correlation of active electrode contacts with intraoperative microrecordings. *Stereotact Funct Neurosurg* 80: 37-42, 2003
- 11) Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. In: *Recent developments in Parkinson's disease, Vol 2*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987, pp153-163
- 12) Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 21: S290-304, 2006
- 13) Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, et al: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349: 1925-1934, 2003
- 14) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, et al: Bilateral deep brain stimulation in

- Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* **128**: 2240-2249, 2005
- 15) Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, et al: Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* **68**: 267-271, 2007
  - 16) Derost PP, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, et al: Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* **68**: 1345-1355, 2007
  - 17) Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* **63**: 1952-1954, 2004
  - 18) Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, et al: Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* **58**: 218-223, 2007
  - 19) Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirot I, Blond S, et al: Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* **251**: 214-218, 2004
  - 20) Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A: Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* **112**: 669-676, 2005
  - 21) Piper M, Abrams GM, Marks WJ Jr: Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: overview and impact on gait and mobility. *NeuroRehabilitation* **20**: 223-232, 2005
  - 22) Kelly VE, Samii A, Slimp JC, Price R, Goodkin R, et al: Gait changes in response to subthalamic nucleus stimulation in people with Parkinson disease: a case series report. *J Neurol Phys Ther* **30**: 184-194, 2006
  - 23) Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, et al: Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* **172**: 519-532, 2006
  - 24) Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, et al: Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* **130**: 1596-1607, 2007
  - 25) Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, et al: Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* **16**: 1877-1881, 2005
  - 26) Plaha P, Gill SS: Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* **16**: 1883-1887, 2005
  - 27) Strafella AP, Lozano AM, Ballanger B, Poon YY, Lang AE, et al: rCBF changes associated with PPN stimulation in a patient with Parkinson's disease: a PET study. *Mov Disord* **23**: 1051-1054, 2008
  - 28) Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, et al: How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* **60**: 78-81, 2003
  - 29) Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL: Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics* **5**: 294-308, 2008
  - 30) Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL: Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* **350**: 1675, 1997
  - 31) Yokochi F, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Hamada I: Effect of deep brain stimulation on tremor. *The basal ganglia VIII*, (eds by) Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, *Adv in Behav Biology* **56**: 407-413, 2005
  - 32) Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI: Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* **21**: S305-S327, 2006
  - 33) Appleby BS, Duggan PS, Regenbergs A, Rabins PV: Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* **22**: 1722-1728, 2007
  - 34) Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, et al: Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *N Engl J Med* **340**: 1476-1480, 1999
  - 35) Stefurak T, Mikulis D, Mayberg H, Lang AE, Hevenor S, et al: Deep brain stimulation for Parkinson's disease dissociates mood and motor circuits: a functional MRI case study. *Mov Disord* **18**: 1508-1516, 2003
  - 36) Schüpbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Behar C, et al: Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* **66**: 1811-1816, 2006
  - 37) Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, Homma I: The amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions. *Neuroscience* **131**: 523-534, 2005
  - 38) Dujardin K, Blairy S, Defebvre L, Krystkowiak P, Hess U, et al: Subthalamic nucleus stimulation induces deficits in decoding emotional facial expressions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**: 202-208, 2004
  - 39) Schroeder U, Kuehler A, Hennenlotter A, Haslinger B, Tronnier VM, et al: Facial expression recognition and subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**: 648-650, 2004
  - 40) Biseul I, Sauleau P, Haegelen C, Trebon P, Drapier D,

- et al: Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* **43**: 1054-1059, 2005
- 41) Le Jeune F, Péron J, Biseul I, Fournier S, Sauleau P, et al: Subthalamic nucleus stimulation affects orbito-frontal cortex in facial emotion recognition: a PET study. *Brain* **131**: 1599-1608, 2008
- 42) 南部 篤: 3. 大脳基底核をめぐる6つの問題. 1. Basic Neuroscience. Annual Review 神経, 中外医学社, 2007, pp15-26
- 43) Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, McGee-Minnich L, Antenor JV, et al: Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* **61**: 816-821, 2003
- 44) Sestini S, Ramat S, Formiconi AR, Ammannati F, Sorbi S, et al: Brain networks underlying the clinical effects of long-term subthalamic stimulation for Parkinson's disease: a 4-year follow-up study with rCBF SPECT. *J Nucl Med* **46**: 1444-1454, 2005
- 45) Maesawa S, Kaneoke Y, Kajita Y, Usui N, Misawa N, et al: Long-term stimulation of the subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats: neuroprotection of dopaminergic neurons. *J Neurosurg* **100**: 679-687, 2004
- 46) Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, et al: Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* **130**: 2129-2145, 2007
- 47) Arai N, Yokochi F, Ohnishi T, Momose T, Okiyama R, et al: Mechanisms of unilateral STN-DBS in patients with Parkinson's disease: a PET study. *J Neurol* **255**: 1236-1243, 2008
- 48) Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L, et al: Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**: 1217-1221, 2005
- 49) Strafella AP, Sadikot AF, Dagher A: Subthalamic deep brain stimulation does not induce striatal dopamine release in Parkinson's disease. *Neuroreport* **14**: 1287-1289, 2003
- 50) Hilker R, Voges J, Ghaemi M, Lehrke R, Rudolf J, et al: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord* **18**: 41-48, 2003
- 51) Nimura T, Yamaguchi K, Ando T, Shibuya S, Oikawa T, et al: Attenuation of fluctuating striatal synaptic dopamine levels in patients with Parkinson disease in response to subthalamic nucleus stimulation: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* **103**: 968-973, 2005
- 52) 「ジストニアの疫学, 診断, 治療に関する総合的研究」班 編. 診断基準. ジストニアの診断指針と疫学, 治療の現状 2005. 2005, pp9-72
- 53) Krack P, Vercueil L: Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* **8**: 389-399, 2001
- 54) Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM: Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* **53**: 871-874, 1999
- 55) Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B: Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* **355**: 2220-2221, 2000
- 56) Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, et al: Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* **35**: 73-77, 1985
- 57) Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T; Dystonia Study Group: Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* **18**: 303-312, 2003
- 58) Consky ES, Lang AE: Clinical assessment of patients with cervical dystonia. In: Therapy with botulinum toxin, (eds) Jankovic J, Hallet M, Marcel Dekker, New York, 1994, pp211-237
- 59) Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, et al; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* **352**: 459-467, 2005
- 60) Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, et al; Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group: Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* **23**: 131-134, 2008
- 61) Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, et al; Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group: Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* **355**: 1978-1990, 2006
- 62) Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, et al: Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* **55**: 1361-1368, 2004
- 63) Pretto TE, Dalvi A, Kang UJ, Penn RD: A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg* **109**: 405-409, 2008
- 64) Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM: Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* **54**: 613-619, 2004

- 65) Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ: Deep brain stimulation for dystonia. *J Clin Neurophysiol* **21**: 18-30, 2004
- 66) Grips E, Blahak C, Capelle HH, Bätzner H, Weigel R, et al: Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**: 318-320, 2007
- 67) Liu X, Yianni J, Wang S, Bain PG, Stein JF, et al: Different mechanisms may generate sustained hyper-tonic and rhythmic bursting muscle activity in idiopathic dystonia. *Exp Neurol* **198**: 204-213, 2006
- 68) Chen CC, Kühn AA, Hoffmann KT, Kupsch A, Schneider GH, et al: Oscillatory pallidal local field potential activity correlates with involuntary EMG in dystonia. *Neurology* **66**: 418-420, 2006
- 69) Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, et al: Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* **248**: 695-700, 2001
- 70) Houeto JL, Yelnik J, Bardinet E, Vercueil L, Krystkowiak P, et al; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study Group: Acute deep-brain stimulation of the internal and external globus pallidus in primary dystonia: functional mapping of the pallidum. *Arch Neurol* **64**: 1281-1286, 2007
- 71) Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, et al: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* **107**: 29-36, 2007
- 72) Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T: Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. *Acta Neurochir (Suppl)* **87**: 125-128, 2003
- 73) Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, Weber S, Taub E, et al: Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72**: 249-256, 2002
- 74) Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Cassim F, et al; Spidy GROUP (French Pallidal stimulation Group for dystonia): Effects of pulse width variations in pallidal stimulation for primary generalized dystonia. *J Neurol* **254**: 1533-1537, 2007
- 75) Kupsch A, Klaffke S, Kühn AA, Meissner W, Arnold G, et al: The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. *J Neurol* **250**: 1201-1205, 2003
- 76) Okiyama R, Yokochi F, Izawa N, Taniguchi M, Terao T, et al: The optimal settings of pallidal deep brain stimulation for idiopathic primary generalized dystonia. *Mov Disorder* **21**: S677, 2006
- 77) Loher TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, Weber S, Weigel R, et al: Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol* **255**: 881-884, 2008
- 78) Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, Hariz MI, Corcos DM: The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **15**: 166-172, 2007
- 79) Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T, Kobayashi K, et al: Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* **107**: 977-982, 2007
- 80) Goto S, Shimazu H, Matsuzaki K, Tamura T, Murase N, et al: Thalamic Vo-complex vs pallidal deep brain stimulation for focal hand dystonia. *Neurology* **70**: 1500-1501, 2008

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

# 内科医のためのうつ病診療 第2版

野村総一郎

●A5 頁152 2008年  
定価2,940円(本体2,800円+税5%)  
[ISBN978-4-260-00639-2]

「わかりやすい、読みやすい」と大好評を得た初版発行から約10年が経過し、うつ病を巡る状況は大きく変化した。プライマリケアに関わる臨床医のために、うつ病診断の技術と初期治療の技法を明快に示すという初版の方針は踏襲しつつ、診断類型の変化、新しい治療薬の使い方・副作用への対応など、臨床に直結したここ10年間の新知見を盛り込んだ全面改訂。内科医はもとより、うつ病診療の正しい知識が求められるすべての医療関係者にお薦めしたいベストセラー。

## ORIGINAL ARTICLE

**Electrophysiological assessment of corticorespiratory pathway function in amyotrophic lateral sclerosis**TOSHIO SHIMIZU<sup>1</sup>, TETSUO KOMORI<sup>2</sup>, YUMIKO KUGIO<sup>1</sup>, YUMI FUJIMAKI<sup>1</sup>, KIYOMITSU OYANAGI<sup>3,4</sup> & HIDEAKI HAYASHI<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurology and <sup>3</sup>Neuropathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, <sup>2</sup>Department of Neurology, Saitama Medical University School of Medicine, Saitama, and <sup>4</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo, Japan

**Abstract**

Respiratory muscle paralysis is inevitable in the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Our objective was to electrophysiologically assess the function of the phrenic nerve and diaphragm motor cortex in ALS. Phrenic nerve M waves, diaphragm motor evoked potentials (MEPs) induced by transcranial magnetic stimulation, and their clinical correlations were analyzed in 29 ALS patients. The M wave amplitude was significantly lower in patients than in healthy control subjects ( $p < 0.001$ ). The MEP amplitudes both in the expiratory and inspiratory phases were significantly decreased in patients ( $p < 0.01$ ). In particular, 15 patients showed no MEPs in the expiratory phase, six of whom also showed no MEPs in the inspiratory phase. Five of them had no respiratory complaints. There was a weak, non-significant correlation between the inspiratory MEP amplitude and forced vital capacity ( $p = 0.052$ ). We conclude that the loss of MEP might reflect the subclinical involvement of the voluntary respiratory drive from the diaphragm motor cortex, potentially leading to further respiratory deterioration.

**Key words:** *Amyotrophic lateral sclerosis, corticorespiratory pathway, diaphragm, transcranial magnetic stimulation, phrenic nerve*

**Introduction**

Weakness of the respiratory muscles including the diaphragm is critical for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), necessitating ventilatory support. The diaphragm is the main and largest respiratory muscle, and degeneration of the phrenic nerve leads to respiratory failure. Previous morphometric studies of ALS showed that loss of phrenic motor axons (1) and accurate measurements of the physiological diaphragm function are clinically important to appropriately manage respiratory decline (2,3).

ALS is associated with degeneration of both the upper and lower motor neurons. The diaphragm, one of the muscles affected in ALS, is also controlled by the primary motor cortex (4–7). However, the role of the motor cortex and upper motor neuron in diaphragmatic function in ALS has not been fully investigated (8,9). Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been utilized to evaluate diaphragmatic function in various patient situations with clinical or subclinical respiratory disorders (10–13).

In the present study, we assess the corticorespiratory pathway in ALS patients using the technique of TMS, in combination with phrenic nerve stimulation and needle EMG of the diaphragm, and discuss the clinical significance of these results. We also compare the findings from diaphragmatic stimulation with those from the first dorsal interosseous muscle, since both muscles are innervated by the cervical spinal cord, and postulate a correlation between their degrees of involvement.

**Patients and methods***Patients*

Twenty-nine patients with sporadic ALS (14 men and 15 women: mean age, 60.8 years; range 27–78 years) participated in the study. The diagnosis of ALS was based on the revised 'El Escorial' criteria (14). All patients fulfilled the criteria for clinically 'definite', 'probable', 'probable-laboratory supported', or 'possible' ALS. Four patients had bulbar



onset disease, and the remaining patients were of spinal onset. No patient was ventilator dependent. Mean disease duration was 2.5 years (range 0.4–7.8 years). Although seven patients (24.1%) had symptoms of dyspnoea, all patients tolerated the procedures. Eleven healthy, age-matched control subjects (seven men and four women: mean age, 64.2 years; range: 59–74 years) were also investigated for comparison. All patients and control subjects gave written informed consent for the study, which was approved by the ethics committee of Tokyo Metropolitan Neurological Hospital.

### Procedures

Patients and controls were supine for the duration of the experiments unless otherwise specified. Surface EMG was recorded from the left first dorsal interosseous (FDI) and bilateral diaphragm (DPH) muscles. For the FDI, the disk electrodes (Ag/AgCl) were attached in a belly tendon montage. For the DPH, two types of electrode setting were utilized. One was a well established electrode setting devised by Bolton et al. (15,16). The active surface electrode (G1) was placed on the xiphoid process, and the reference electrode (G2) was positioned at the costal margin on each mid-clavicle sagittal line. For the other type of electrode setting, the active electrode (G1') was placed 5 cm rostral to G1 on the sternal bone, and the reference electrode (G2') was 15 cm lateral to G1' and on the sixth or seventh intercostal space. Motor responses obtained from the G1/G2 and G1'/G2' electrodes were designated as DPH1 and DPH2, respectively. Surface electrodes have technical limits for diaphragm EMG recording in TMS studies because of interference of the potentials by neighboring truncal muscles such as the abdominal, intercostal, and pectoralis muscles. We originally adopted DPH2 because it might potentially reduce contamination by the abdominal muscle, a large muscle adjacent to the diaphragm. DPH2 recording is anatomically similar to the method of Swenson et al. (17).

Responses were amplified and filtered through Counterpoint (Dantec Co., Denmark) or Neuro-pack electromyograph (Nihon Kohden Co., Tokyo) with the band-pass ranging from 5 Hz to 5 kHz, a sweep time of 500 ms, and a sampling rate at 5 kHz. Measurements were inspected on-line and stored on the hard drive of a computer for off-line analysis.

### Nerve conduction study

In all subjects, left ulnar nerve and bilateral phrenic nerve conduction was studied. For the ulnar nerve, supramaximal electrical stimulation was applied at the wrist, and M waves were recorded from the left FDI. The phrenic nerve was electrically stimulated at the posterior edge of the sternocleidomastoid muscle

and about 2 cm above the clavicle (2,15,18–20). Recordings were rejected if electrocardiogram artifacts were encountered. The onset latency and peak-to-peak amplitude of the M waves for FDI and DPH were measured. According to previous reports, phrenic nerve conduction studies show excellent repeatability (18) and are as reliable as median nerve conduction studies (15). For the present phrenic nerve conduction study, data of bilateral M waves were used for individual subjects.

### Needle EMG of the diaphragm

In 22 of the 29 ALS patients, needle EMG of the diaphragm was undertaken with a monopolar needle electrode inserted between the anterior axillary and medial clavicular lines, just above the costal margin (13,21,22). The sweep speed on the monitor was 20 ms per division, and the amplitude gain was 50 to 500  $\mu$ V per division. The needle electrode was slowly inserted perpendicular to the skin, and the diaphragm EMG was determined when inspiratory bursts of the motor unit potentials clearly appeared and also when they diminished during the expiratory phase. During the expiratory phase between the voluntary inspiratory bursts, abnormal spontaneous activity such as fibrillation potentials and positive sharp waves was checked. Fasciculation potentials were not evaluated in this study, since they could not be clearly distinguished from the motor unit potentials firing during respiration.

### TMS study

For the FDI muscle, TMS was applied through a figure-of-eight coil (diameter of each wing: 70 mm) using Magstim 200 magnetic stimulators (The Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK). The stimulation site on the scalp was the primary motor cortex where the largest MEPs with the shortest latency were obtained from the FDI. The coil handle was directed posteriorly and 45 degrees away from the parasagittal line. First, the resting and active motor thresholds (RMT and AMT, respectively) were measured by a conventional method with a step of 2% of the stimulator output (23,24). The RMT was the lowest stimulus intensity (%) to produce an MEP of 50  $\mu$ V in amplitude in at least three of six successive trials on complete relaxation. The AMT was the minimum stimulus intensity (%) that evoked a clearly distinguishable MEP from the background EMG activity in at least three of six consecutive stimuli during slight muscle contraction. Subsequently, the MEPs during complete muscle relaxation and maximal voluntary contraction were recorded with a maximal stimulus intensity (100% of output). The mean amplitude and latency were measured from six to eight consecutive MEPs.

For the DPH muscle, we used a circular coil (diameter, 9 cm). The center of the coil was first placed on the vertex, and then the coil was moved slightly to search for the motor hot spot for the DPH on the scalp. For the right DPH, the A side of the coil was upward and, for the left, the B side was upward (23). When the A side was upward, the left edge of the coil was tangentially and strictly placed over the left hemisphere. We determined the RMT and AMT of the DPH muscle in the expiratory and inspiratory phases of normal breathing by visual inspection, respectively, with a step of 5% of the stimulator's output, using the same definition criteria as the FDI. This relatively wide step of intensity increase enabled us to define the threshold more easily even in the DPH muscle, although complete relaxation and constant contraction was rather difficult for this muscle. Subsequently, the MEPs in the end-expiratory and deep-inspiratory phases were recorded with a maximal stimulus intensity in order to obtain the maximal MEP responses for individual patients often having increased threshold. The mean peak-to-peak amplitude and onset latency were measured from six to eight consecutive MEPs. In all TMS procedures, the inter-trial interval was longer than 5 s.

#### Pulmonary function tests

Arterial blood gases were measured by radial stab (Rapidpoint 400, Siemens Medical Solutions Diagnostics Co., USA). The absolute values of PaO<sub>2</sub> >75 mmHg and PaCO<sub>2</sub> ranging from 40 to 42 mmHg were considered normal. In addition, to evaluate the maximal voluntary respiratory effort, we recorded maximal flow-volume curves in a sitting position using a standard spirometer (Chestac-11 cyber, Chest Co., Japan). Values of forced vital capacity (FVC) were expressed as a percentage of the predicted values (%FVC). Values exceeding 80% of the predicted values were considered normal.

#### Data analysis

We used the Mann-Whitney *U*-test for comparison of each parameter between the patients and control

subjects. We also analyzed the difference in each parameter between patients with and without dyspnoea. The correlation between each parameter was analyzed using linear regression and Spearman's rank correlation coefficient tests. *p*-values for all data were two-sided, and the level of significance was set at 5%.

## Results

#### Nerve conduction study

The M amplitude for the FDI muscle in the patients ( $7.90 \pm 7.49$  mV; mean  $\pm$  S.D.) was significantly lower than that in the control subjects ( $19.27 \pm 4.96$  mV;  $p < 0.0005$ ). For the diaphragm muscle, the M amplitude for DPH1 in the patients ( $0.65 \pm 0.32$  mV) was also significantly lower than that in the control subjects ( $1.05 \pm 0.47$  mV;  $p < 0.001$ ) (Figures 1 and 2). However, the M amplitude for DPH2 showed no significant difference between the two groups ( $0.44 \pm 0.17$  mV in controls versus  $0.37 \pm 0.22$  mV in patients;  $p = 0.092$ ). The M latency for the FDI and diaphragm muscles in the patients showed no differences from those in the control subjects. In both the control subjects and patients, the M amplitude of the diaphragm showed no significant correlation with that of the FDI muscle.

#### Needle electromyography

Eleven (50%) out of 22 patients showed active denervation potentials (fibrillation potential or positive sharp wave). Six of those 11 patients showed a %FVC of more than 70%.

#### TMS study

In control subjects, the RMT and AMT for the FDI muscle were  $52 \pm 7$  and  $39 \pm 7\%$ , respectively. The amplitudes of MEPs were  $7.23 \pm 2.83$  and  $9.51 \pm 2.51$  mV for the relaxed and contracted FDI muscles, respectively. For the diaphragm, the RMT and AMT were  $85 \pm 12$  and  $60 \pm 9\%$ , respectively, for DPH1, and  $90 \pm 10$  and  $60 \pm 9\%$ , respectively, for DPH2.

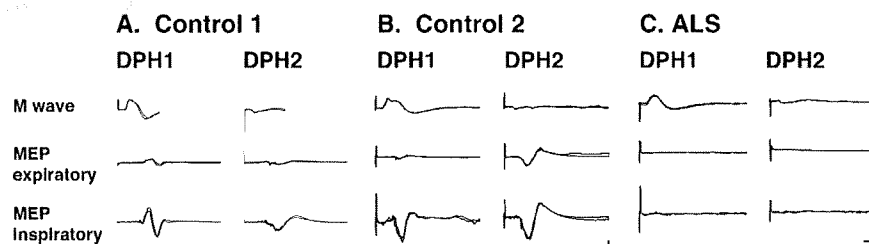


Figure 1. Representative waveforms of M waves and motor evoked potentials (MEPs) from the diaphragm muscles (DPH1 and DPH2) in control subjects (A and B) and a patient with ALS (C). Responses were obtained in the end-expiratory and deep inspiratory phases. In the control subjects, the inspiratory MEPs were often larger than the phrenic nerve M waves. The polarity of the DPH1 MEPs was the same as that of M waves in Control 1 (A), but was opposite in Control 2 (B). In the ALS patient (C), MEPs from the diaphragm were abolished even though the phrenic nerve M wave was well preserved. This patient had no respiratory complaints. Vertical and horizontal scale bars represent 0.2 mV and 10 ms, respectively.

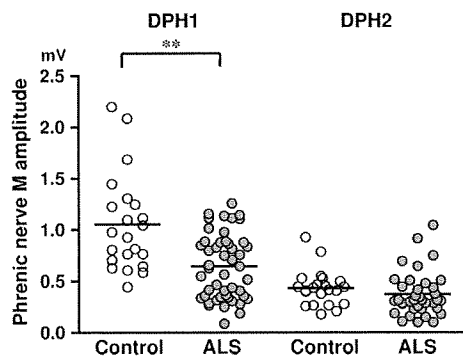


Figure 2. Amplitude of M waves induced by electrical peripheral nerve stimulation for the diaphragm muscles (DPH1 and DPH2) in control subjects and patients with ALS. There was a significant difference for DPH1, but the M wave size of DPH2 showed no difference between the two groups.  $**p < 0.001$ , (Mann-Whitney *U*-test). Horizontal bars represent mean values.

Representative control recordings are shown in Figure 1A and 1B. The subjects in Figure 1A and 1B (control 1 and 2, respectively) showed larger inspiratory MEPs than the phrenic nerve M waves. In the subject in Figure 1A, the polarity of inspiratory MEPs of DPH1 was the same as that of the phrenic nerve M wave, whereas that of DPH2 was reversed. As for the subject in Figure 1B, the polarity of MEPs was opposite both in the DPH1 and DPH2 recordings. This inversed polarity might be a result of contamination of the EMG by neighboring muscles other than the diaphragm. The amplitudes of diaphragm MEPs of the end-expiratory and deep-inspiratory phases are shown in Figures 3 and 4. For both DPH1 and DPH2, the MEPs were inducible in all control subjects both in the expiratory and inspiratory phases, although there was a wide variation in amplitude. The MEP amplitude of the expiratory phase was  $2.041 \pm 0.56$  mV for DPH1 and  $0.34 \pm 0.60$  mV for DPH2, and that of the inspiratory phase was  $1.27 \pm 1.03$  mV for DPH1 and  $0.99 \pm 1.16$  mV for DPH2, respectively.

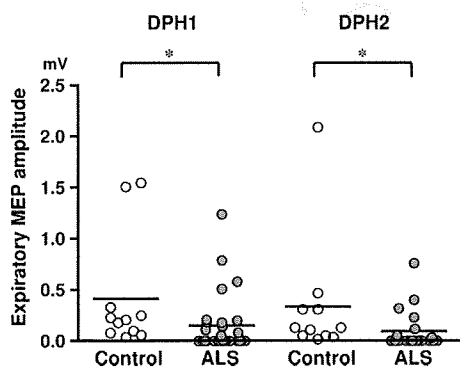


Figure 3. Amplitude of MEPs from the diaphragm muscles (DPH1 and DPH2) at the end-expiratory phase in control subjects and patients with ALS. No MEPs were evoked in 15 patients for the DPH1 and in 13 patients for the DPH2 muscle even with a maximal stimulus intensity, whereas all control subjects showed visible MEPs. There were significant differences for both DPH1 and DPH2 between controls and patients.  $*p < 0.01$  (Mann-Whitney *U*-test). Horizontal bars represent mean values.

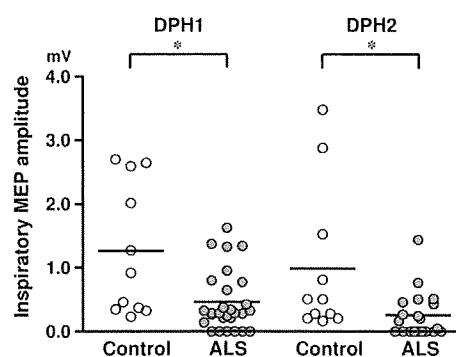


Figure 4. Amplitude of MEPs from the diaphragm muscles (DPH1 and DPH2) at the deep-inspiratory phase in control subjects and patients with ALS. No MEPs were evoked in six patients for the DPH1 and in nine patients for the DPH2 muscle, whereas all control subjects showed visible MEPs. There were significant differences for both DPH1 and DPH2 between controls and patients.  $*p < 0.01$  (Mann-Whitney *U*-test). Horizontal bars represent mean values.

In the ALS patients, the RMT and AMT for the FDI were  $71 \pm 25$  and  $54 \pm 25\%$ , respectively. The MEP amplitude for the FDI was  $1.74 \pm 2.65$  and  $2.68 \pm 2.86$  mV for the relaxed and contracted FDI muscles, respectively, both of which were significantly lower than the control data ( $p < 0.0005$ ). For the diaphragm, in some patients, MEPs were not elicited even with the maximal stimulus intensity in spite of preservation of the M wave (Figure 1C). In such cases, we determined the threshold as 100% and the MEP amplitude as 0 mV. Fifteen of 29 patients showed no MEPs of DPH1 in the expiratory phase, in six of whom no MEP was obtained even in the inspiratory phase (Figures 3 and 4). With regard to DPH2, 13 patients showed no expiratory MEPs, nine of whom had no inspiratory MEPs (Figures 3 and 4). In total, the RMT and AMT were  $90 \pm 14$  and  $79 \pm 19\%$  for DPH1, respectively, and  $91 \pm 17$  and  $83 \pm 22\%$  for DPH2, respectively. The AMTs for both DPH1 and DPH2 were significantly higher than the control data ( $p < 0.01$ ). The MEP amplitude of the expiratory phase was  $0.12 \pm 0.29$  mV for DPH1 and  $0.10 \pm 0.20$  mV for DPH2, both of which showed significant decreases compared with the control data ( $p < 0.01$ ) (Figure 3). That of the inspiratory phase was  $0.46 \pm 0.47$  mV for DPH1 and  $0.25 \pm 0.36$  mV for DPH2, both of which were also significantly lower than the control data ( $p < 0.01$ ) (Figure 4). As shown in Figures 3 and 4, there were overlaps between the data of controls and patients. In addition, variation in the normal data made it difficult to determine the lower limits of normal values. However, the disappearance of the MEP from the diaphragm was observed only in patients, whereas all healthy subjects showed visible responses. There were no significant differences in the diaphragm MEP latency between the patients and control subjects. The parameters of the DPH1 and DPH2 showed no significant correlation with those of the FDI.

### Clinical correlation

The mean arterial blood oxygen (PaO<sub>2</sub>) and bicarbonate pressure (PaCO<sub>2</sub>) were 81.2 mmHg (range 64.5–109.5 mmHg) and 41.1 mmHg (range 29.0–55.8 mmHg), respectively. The % FVC ranged from 18.1 to 133.2% (mean, 72.6%). Forced vital capacity (%FVC) showed a weak, non-significant correlation with the expiratory and inspiratory MEP amplitudes of DPH1 ( $p=0.063$  and  $0.052$ , respectively).  $p$ -values between %FVC and the DPH2 MEP amplitude (0.108 and 0.103 for the expiratory and inspiratory phases, respectively) were higher than those between % FVC and DPH1. For the other clinical parameters, including PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, presence of dyspnoea, and disease duration, there were no significant correlations with the amplitude of M waves or MEPs of the diaphragm.

The % FVC of the six patients showing disappearance of the inspiratory DPH1 MEPs varied from 18.1 to 115.6%. Of these six patients, only one with 18.1% %FVC complained of daily dyspnoea, and the remaining five (%FVC: 46.3–115.6%) had no respiratory symptoms. Four of the six patients showed a normal M amplitude of the DPH1 (0.55–0.88 mV).

### Discussion

The present study revealed the disappearance of diaphragm MEPs by TMS in ALS patients, although some patients showed preservation of the phrenic nerve M wave and were clinically asymptomatic. Although the forced vital capacity showed a weak, non-significant correlation with the diaphragm MEP amplitude, there was no significant correlation between the presence of dyspnoea and MEP amplitude (8).

In controls, there was a variability in the MEP amplitude of the diaphragm, making it difficult to determine the lower limit of the normal range. This might be attributable to limitations of the recording technique. Placement of the electrode on the motor point is impossible in the case of the diaphragm, and accordingly, electrical signals from the diaphragm may be derived from a point distant to the recording electrode. In addition, surface electrode recording for DPH in the TMS study is contaminated by the EMG of the abdominal, intercostals, and pectoralis muscles. The polarity of the initial segment of the diaphragm MEPs was often variable, and this was probably because the activated muscles near the diaphragm were different between the subjects. For the same reason, the diaphragm MEP amplitude is sometimes greater than the M amplitude. However, there are limited options in a clinical condition necessitating non-invasive examinations, and the use of chest wall electrodes is the only practical recording technique (25). Although we applied the DPH2 recording in an attempt to eliminate the

effect of abdominal muscle responses, the M amplitude was lower in DPH2 than in DPH1 in control subjects, indicating the greater participation of diaphragmatic responses in DPH1 and less clinical significance of DPH2.

Considering the above technical limitations and that all healthy subjects showed visible MEPs (26), the loss of MEPs in spite of preserved M waves is likely to be of clinical significance in ALS. This may come from the involvement of the primary motor cortex, either through decreased excitability or a reduction of the upper motor neuron pool for the diaphragm and surrounding chest wall muscles. The MEP amplitudes, inspiratory or expiratory, showed no significant correlation with clinical symptoms of dyspnoea, and did not correlate with blood gas analysis. This suggests that the respiratory function in ALS patients was more dependent on the function of the phrenic nerve than of the motor cortex (3). The cortico-diaphragmatic drive acts directly and independently on the phrenic motor nucleus via the corticospinal tract, 'bypassing' the brainstem respiratory centers (27). In other words, if the involuntary respiratory drive in the medulla oblongata was intact under the condition of pyramidal tract dysfunction, respiration would be preserved.

Forced vital capacity (%FVC) showed a slight, non-significant correlation with the MEP amplitudes of DPH1. The %FVC is more strongly influenced by the voluntary respiratory drive directly through the primary motor cortex rather than the medullary respiratory center. The diaphragm motor cortex involvement, reflected as the reduced MEP amplitude, might have subclinically decreased the voluntary respiratory drive in our patients (11).

The present results of the FDI muscle analysis in patients corresponded with those of previous studies (28–30). However, we could not identify a correlation between the results for the diaphragm and FDI muscle. Although both muscles are innervated by cervical spinal neurons, the former originates from the upper cervical segments and the latter the lower segments. Our results are in line with previous studies suggesting that the deterioration of respiratory function in ALS was not time-linked with upper-limb or bulbar onset of the disease (31).

Detection of the active denervation potential by the needle EMG is important in establishing a diagnosis of ALS. The limited sensitivity of the El Escorial electrophysiological criteria leads physicians to examine as many muscles as possible to make a correct diagnosis (32). Disorders showing active denervation of the phrenic nerve, other than ALS, are rare, and the needle EMG of the diaphragm is precise for an accurate diagnosis of ALS (22,33). Considering that the needle EMG plays a significant role in the early diagnosis of ALS, combination of the EMG, phrenic nerve conduction study, and TMS could contribute to an increase in diagnostic sensitivity.