

## 損傷後の機能回復に関する問題

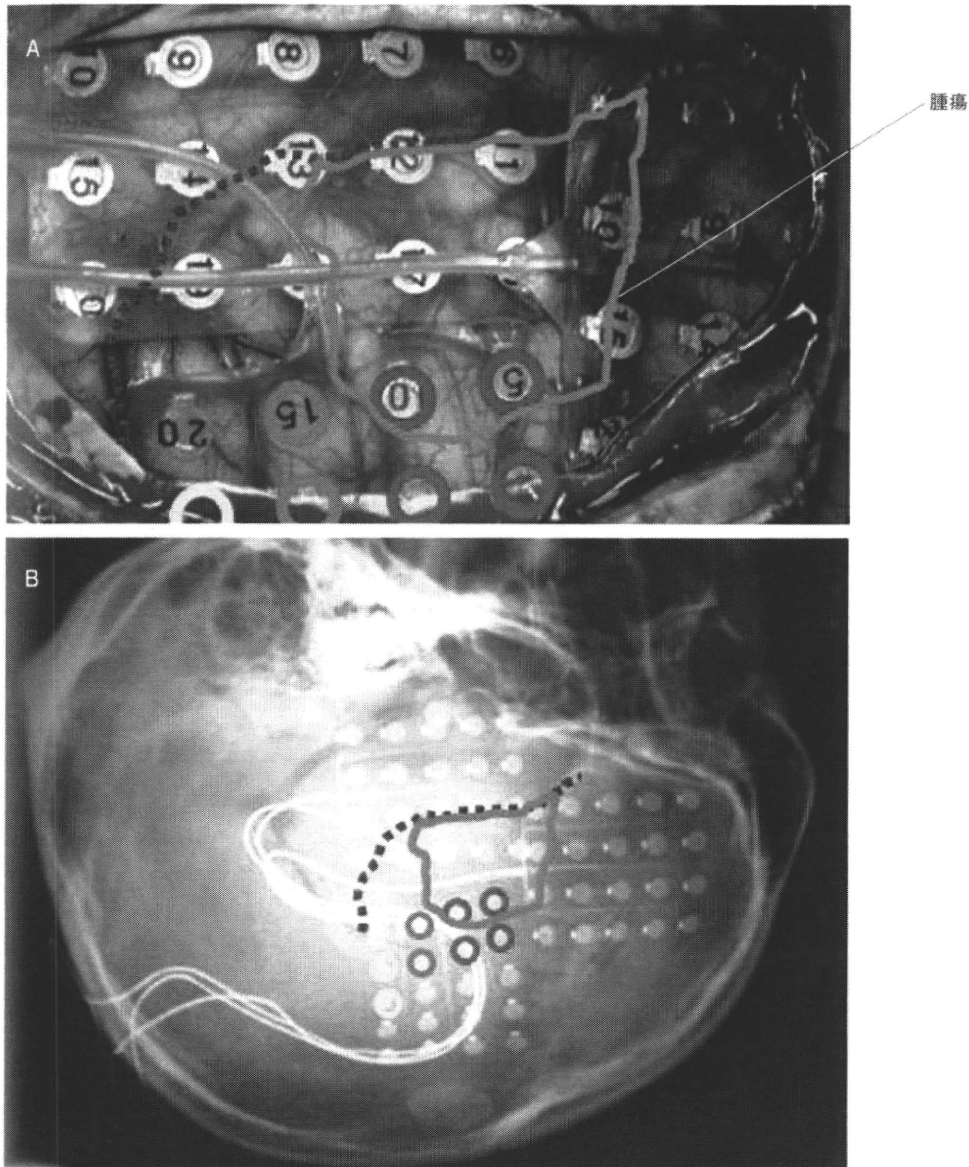
神経生理学的方法を用いた言語運動野マッピング・モニタリングは、適切な方法で行われれば、術後の神経脱落症状の出現を防止するための有用な手段である。しかし、注意しなければならないのは、一連のマッピング・モニタリング法はいずれも機能回復に関しては、十分な情報は提供してくれないということである。神経生理学的に機能野と同定された部分の損傷が永続的脱落症状を必ずしも引き起こすとは限らない。

### 図7 硬膜下グリッド電極による言語野マッピング

A: 皮質上にグリッド電極が敷かれたところ、

B: 同部位を中心とした単純X線写真。病変の存在部位と刺激により反応が誘発された部位を示す。

緑: 顔面の陽性運動反応, 黄: 上肢の陽性運動反応, 赤: 言語停止



つまり、最大限の病変摘出を目指した手術において、切除限界を決定するためのマッピングを行う際には、脳機能の可塑性あるいは機能の再構築ということまで考慮する必要がある。脳は状況によっては、従来考えられていたよりもはるかに豊富な代償機能を発揮する。

したがって、今後の課題としては、いかなる機能がどの程度局在し、それが損傷を受けたときどの程度回復しうるのか、さらにこの2点にはどの程度の個体差があるのか、ということについて知見を蓄積していくべきであろう。

#### ●文献

- 1) Taniguchi M, Cedzich C, et al : Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia : technical description. *Neurosurgery*, 32 : 219-226, 1993.
- 2) Ojemann GA, Ojemann J, et al : Cortical language localization in left dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg*, 71 : 316-326, 1989.
- 3) Kombos T, Suess O, et al : Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)*, 141 : 1295-1301, 1999.
- 4) Katayama Y, Tsubokawa T, et al : Corticospinal direct response in humans : identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51: 50-59, 1988.
- 5) Yamamoto T, Katayama Y, et al : Intraoperative monitoring of the corticospinal motor evoked potential (D-wave) : clinical index for postoperative motor function and functional recovery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44 : 170-180, 2004.
- 6) Rothwell J, Burke D, et al : Transcranial electrical stimulation of the motor cortex in man: further evidence for the site of activation. *J Physiol*, 481 : 243-250, 1994.
- 7) Haghighi SS, Gaines RW : Repetitive vs. single transcranial electrical stimulation for intraoperative monitoring of motor conduction in spine surgery. *Mo Med*, 100 : 262-265, 2003.
- 8) Duffau H, Capelle L, et al : Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg*, 98 : 764-778, 2003.
- 9) Fukaya C, Katayama Y, et al : Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent areas. *J Clin Neurosci*, 8 : 253-255, 2001.
- 10) Luders H, Awad I, et al : Subdural electrodes in the presurgical evaluation for surgery of epilepsy. *Epilepsy Res, Suppl* 5 : 147-156, 1992.

(深谷 親, 山本隆充, 片山容一)

# 1. パーキンソン病： 脳深部刺激療法にエビデンスはあるか？

## 1 序論

パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) の治療はドパミン補充療法が主体であるが、投与が長期に及ぶと wearing-off, ドパ誘発性ジスキネジアや幻覚といった副作用が出現してくる。脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) は、こうした薬物療法が限界に達した PD 患者の新たな治療として 1990 年代より注目されるようになった<sup>1)</sup>。

PD の定位・機能神経外科的治療としては、古くから視床や淡蒼球内節 (GPI) の破壊術が行われ、一定の効果があることは知られていた。しかし破壊術では、しばしば不可逆的な副作用の出現をみることがあったため、より副作用の少ない DBS に外科的治療の主体は移っていった。

米国で行われた PD に対する外科的治療に関する 71 施設 1,761 例の検討では、1996 年には PD の治療としてはほとんど行われていなかった DBS が 2000 年には 88% を占めるようになっており<sup>2)</sup>、DBS が破壊術にかわって外科的治療の中心となったことを示している。

## 2 指針

PD に対する DBS の有効性については、数々のガイドラインにて言及されている。ここでは、その中でもとくに重要と考えられる定位・機能神経外科学会の定位・機能神経外科治療ガイドライン<sup>3)</sup>、日本神経学会のパーキンソン病治療ガイドライン 2002<sup>4)</sup>、ANS (American Neurological Society) のパーキンソン病治療ガイドライン<sup>5)</sup>にて DBS に関して記載している部分について取り上げる。

定位・機能神経外科治療ガイドライン<sup>3)</sup>は、2007 年発刊であり 2006 年までに publish された論文を基に作成された。STN-DBS, GPi-DBS と pallidotomy, Vim-DBS と thalamotomy の各章に分けて、その有効性や合併症などについて記載している。進行期パーキンソン病に対する STN-DBS の効果についてはすでに高いエビデンスレベルがあり、行うことを強く勧める強い根拠があるとしている (グレード A: 少なくとも 1 つのレベル I または II の結果)。長期的な効果 (少なくとも 2~4 年間) についても行うことが勧められる (グレード B: 少なくとも 1 つのレベル III または IV の結果) としている。ただし、治療効果の主たるものは off-period の底上げ効果であり、主に motor fluctuation の著明な症例に有効性が期待できる (グレード B) と述べている。また、術後にはレボドパ相当投与量の減量が期待できる強い根拠があり、レボドパ誘発性ジスキネジアを改善する (グレード A)。

GPi-DBS についても motor fluctuation を有する進行期パーキンソン病に対して有効である (グレード A) としている。レボドパ誘発性ジスキネジアについても有効 (グレード A) としている。ただし、この場合の作用は抗パーキンソン病薬の減量によるものではなく直接的な作用

が主体と考えられる。抗パーキンソン薬の減量が可能か否かは STN-DBS との大きな違いである。

Vim-DBS については、薬剤抵抗性の振戦が主徴であるパーキンソン病患者に対して有効 (グレード B) としている。しかし、無動、固縮などに対する効果は STN-DBS や GPi-DBS に比較すると低いため、パーキンソン病の治療として行われることは少なくなっている。

日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン 2002<sup>4)</sup>は、現在改訂が進められている。2002 年版では、DBS の適応基準として厚生省班会議「パーキンソン病に対する脳外科的手術療法の適応基準」を抜粋している。それによると適応基準は、L-ドーパに対する効果があること、薬物治療が十分に行われたこと、ADL に障害をきたす症状があること、知性が正常であること、著明な脳萎縮がないこと、患者本人の同意が得られていること、が挙げられている。適応外基準は、重篤な痴呆や著しい精神症状、重篤な全身疾患がある場合が挙げられている。以上の基準は現在ではより具体的で精細となったが、今日でも大筋は合致しているといえる。

STN-DBS に対する神経学会ガイドライン委員会の結論としては、motor complication を有する進行期パーキンソン病に対して有効、早期パーキンソン病に対する有用性は不明、としている。安全性に関しては、おそらく安全、ただし、注意深く、熟練した手術手技を必要とする、と述べている。GPi-DBS の有効性、安全性についてもほぼ同様である。Vim-DBS については、振戦抑制に対して有効、振戦抑制効果は早期パーキンソン病、進行期パーキンソン病のいずれでも有効としている。安全性については、視床破壊術よりは安全であるとしているものの、両側刺激についてはさらに安全性を確認する必要があるとしている。以上に加え、STN-DBS と GPi-DBS の臨床効果の違いや長期効果、安全性、副作用などについてさらに検討する必要があると提言している。

ANS のガイドラインでは<sup>5)</sup>、STN-DBS は motor fluctuation、ジスキネジアを軽減し薬剤の減量を可能とするため治療の選択肢として考慮すべきとしている。ただし、患者には本治療のリスクと利益について十分に話をし、理解を得る必要があるとしている。また、クラス II の研究より L-ドーパに対する反応が残存していることが、良好な手術効果を予測する重要な因子であることを示している。同様にクラス II の研究より、罹病期間の短いこと (16 年未満)、手術時年齢の若いことも良好な手術効果を予測する因子であると述べている。

### 3

## エビデンス

比較的最近のエビデンスレベルの高いもので、最近の話題である STN-DBS と GPi-DBS の比較、術後の精神症状を中心とした副作用についてまとめたものをここでは取り上げた。

- 1) Weaver FM, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial (JAMA. 2009; 301: 63-73)<sup>6)</sup>

目的: 高齢者を含めた進行期パーキンソン病患者を対象とし、両側 DBS の効果について検討した。

**方法:** DBS 群 121 名 (STN 60 名, GPi 61 名) と薬物療法群 134 名にランダムに振り分けられた。6 カ月後に予後を比較した。25% の症例が 70 歳以上であった。

**結果:** ジスキネジアがみられない on の状態の時間が DBS 群では 4.6 時間/日増加したのに対し、薬物療法群では増加は全くなかった (95% CI 3.7-5.4 h/day,  $P < 0.001$ )。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 運動スコアで臨床的に意義があると考えられる 5 ポイント以上の改善がみられた症例の割合は DBS 群 71% に対し、薬物療法群 32% であり、有意に DBS 群で多かった ( $P < 0.001$ )。DBS 群では薬物療法群に比較して QOL の summary measure および PDQ-39 の 8 項目のうち 7 項目で有意な改善が認められた ( $p < 0.001$ )。認知機能検査では DBS 群では薬物療法群に比べ情報処理に関わる領域のいくつかで軽度低下がみられた。1 つ以上の有害事象は DBS 群の 49 例でみられ、薬物療法群では 15 例であった ( $P < 0.001$ )。有害事象のうち「転倒」した症例数は DBS 群では薬物療法群に比較して有意に多かった (3 カ月以内:  $P = 0.02$ , 3~6 カ月:  $P = 0.03$ )。DBS 群では 39 の有害事象が手術に起因するもので、このうち一例は脳内出血による死亡例であった。

**2) Moro E, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease (Mov Disord. 2010; 25: 578-86)<sup>7)</sup>**

**目的:** 5~6 年間の follow-up の結果を STN-DBS と GPi-DBS で比較した多施設研究である。方法: 対象は 35 例の STN-DBS 症例と 16 例の GPi-DBS 症例である。効果の比較には UPDRS を用い、まず primary outcome とし prospective crossover で薬物を中止した状態でランダムに刺激を on/off にした double-blind で評価している。Secondary outcome としては、内服を中止した状態と中止していない状態で刺激の on/off の比較を行った。ADL、抗パーキンソン病薬、およびジスキネジアの状態についても検討を加えている。

**結果:** 刺激の on/off を double blind で比較した結果では、STN-DBS、GPi-DBS ともに有意に刺激 on で改善がみられた (STN,  $P < 0.0001$ , 45.4%; GPi,  $P = 0.008$ , 20.0%)。また、open assessment では、STN-DBS、GPi-DBS ともに薬物中止時の UPDRS 運動スコアが術前の off 時に比べ有意によかった (STN,  $P < 0.001$ , 50.5%; GPi,  $P = 0.002$ , 35.6%)。ジスキネジアと ADL についても同様に有意な改善が両グループで認められた。抗パーキンソン病薬の減量は STN グループでのみ有意であった。副作用は STN グループでより頻度が高かった。これらの傾向は長期効果でも確認されている。

**結論:** 運動機能の改善では STN がよりよい傾向があり、刺激副作用については GPi の方が少ない傾向があった。しかし標的部位はランダムイズされたわけではなくより詳細な検討が望まれる。

3) Appleby BS, et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience (Mov Disord. 2007; 22: 1722-8)<sup>8)</sup>

目的: DBS は症例報告レベルでは、ときに重篤な精神症状が副作用として生じることが示されている。精神症状を中心にそのリスクと治療利益について検討した meta-analysis である。

方法: 1996~2005 年の間に PubMed, EBSCO, PsycInfo に発表された論文を対象として検討を行った。

結果: Inclusion criteria を満たした研究は 808 件あり、このうち 98.2% が運動機能に改善があったことを記載していた。最も多かった手術合併症はデバイスの感染とリードの断裂であった。うつ病の発生は 2~4%, 躁の発生は 0.9~1.7%, 情動変化が 0.1~0.2%, 自殺企図が 0.3~0.7% で実際に自殺してしまった症例は 0.16~0.32% であった。

結論: DBS は不随意運動の有効な治療である。大うつ病や強迫性障害が術後発生したという症例報告があり DBS との関係は否定できない。しかし、うつ、認知機能障害、躁、行動変化などの発生率は決して高くはなかった。ただし、自殺企図の割合は高く、この傾向は GPi と視床刺激の症例により多くみられた。自殺に関しては、その傾向がみられないかを術前スクリーニングし、術後にはリスクの高い症例を厳重に監視するべきと考える。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

Weaver らの論文<sup>6)</sup>は、多くの症例を対象としたクラス I レベルの論文であり注目に値する。70 歳以上の高齢者を多数含めている点も興味深い。DBS が PD の運動症状を改善させる (off を短縮し、ジスキネジアを改善する) という点は異論のないところと考えられる。ただし、薬物療法群に比べ DBS 群に転倒のリスクが有意に高いことを示しているが、DBS 導入後には ADL がアップし活動時間も増すため転倒する機会も当然増えるはずである。これをどう解釈し解決するかは難しい問題であろう。少なくとも他の刺激副作用と同列に取り上げることにはできない。また、観察期間が 6 カ月と短期であることや、STN-DBS 症例と GPi-DBS 症例を区別せずに評価している点などに問題は残っている。

Moro らの検討では<sup>7)</sup>、STN-DBS と GPi-DBS の長期的な効果と副作用の比較を行っている。症例数は 35 例とまだ多くはない。効果では STN が、副作用では GPi が有利との傾向を捉えているが、両グループはランダム化されていないところが最大の問題点であろう。最近の趨勢として若年発症で抗パーキンソン病薬を減らす意義の大きい症例には STN、高齢者で精神症状のリスクが高い症例には GPi を刺激標的的部位とする傾向がある。こうしたバイアスがかかっていなければこの研究の信頼性は高い。

また、精神症状、認知機能障害などを DBS の副作用として長期的に検討する場合には、その症状が、①DBS 自体の作用によるものなのか、②病気の進行によるものなのか、③薬物の減量に伴うものなのか、あるいは、④DBS 導入後の環境変化によるものなのか、を区別して考えな

ければならない。したがって、こうした問題を厳密に検討しようとするならば、本来はDBSを施行しなかったコントロール群との比較が不可欠である。また、以上に加えDBSの長期刺激による可塑性がもたらす影響についても今後注目されていくと考えられる。

## 5 患者に適応する際の注意点

DBSはPDの運動症状の多くを長期にわたり改善することが、これまでの研究から確認されている<sup>9,10)</sup>。臨床適応に際しての注意点はむしろ手術合併症と刺激副作用について精細に理解しておくことであろう。手術合併症として最も重要なのは電極挿入時の脳内出血である。発生率には施設によってかなり差があるようだがおおよそ1~6%と報告されている<sup>11-13)</sup>。システムの植込みに関する合併症は感染と潰瘍形成が多い。

また、刺激副作用は、精神症状、感覚障害、構語障害、ジスキネジアの悪化、眼球運動障害などがあげられる。ただし、精神症状以外は電極留置部位が適切であれば、副作用出現閾値以下でパーキンソン症状の改善が得られることがほとんどである。

精神症状としては、不穏、うつ、アンヘドニア、躁症状などがみられ、かつてはかなり問題視されたが<sup>14)</sup>、最近のまとまった検討では多くは一過性でADLを長期にわたって侵害することは少ないとの意見が主流のようである<sup>15)</sup>。Funkieweizら<sup>16)</sup>やOkunら<sup>17)</sup>の検討でも、刺激部位が適切であれば、精神症状・認知機能障害が起こることはまれであり、抑うつに関してはむしろ改善する傾向にあると報告されている。ただし、L-ドーパの減量に伴って生じる抑うつやapathyはしばしば難治化し注意が必要である。

一方、DBSにても十分な改善が期待できない運動症状も明らかになってきた。ドーパに反応しないすくみ足や姿勢反射障害、不安定性には効果は得られにくい。これに対しPlahaら<sup>18)</sup>は、脚橋核(pedunculopontine nucleus: PPN)の低頻度刺激を行い歩行障害や姿勢反射障害に対して有効であったと報告しているが、この点については今後さらなる検討が必要であろう。

## 6 コメント

DBSがPDに対する有効な治療法であることは、すでに数多くのエビデンスレベルの高い論文によって肯定されている。5年を超える長期予後の結果も散見され、その有効性はますます明らかになりつつあるが、反面、問題点も明確となってきた。off期の底上げ効果に対しては5年以上の長期にわたり術前よりよい状態を維持できることが期待できるが、on期については術後数年で元のレベルまで低下してしまう。

周術期管理についても議論を重ねる必要がある。術後の抗パーキンソン病薬の減量に関する定まったプロトコールはない。さらに、手術を前提とした術前の薬物コントロールをどうするかということについても議論を重ねる必要がある。

### ■文献■

- 1) Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994; 62: 76-84.

- 2) Eskandar EN, Flaherty A, Cosgrove GR, et al. Surgery for Parkinson disease in the United States, 1996 to 2000: practice patterns, short-term outcomes, and hospital charges in a nationwide sample. *J Neurosurg.* 2003; 99: 863-71.
- 3) 定位・機能神経外科学会ガイドライン作成委員会. 定位・機能神経外科治療ガイドライン. 東京: 協和企画; 2007.
- 4) 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会. パーキンソン病治療ガイドライン 2002. 東京: 医学書院; 2002.
- 5) American Academy of Neurology (AAN). Summary of the American Academy of Neurology evidence-based guideline. [www.aan.com](http://www.aan.com) or through AAN Member Services.
- 6) Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301: 63-73.
- 7) Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25: 578-86.
- 8) Appleby BS, Duggan PS, Regenbreg A, et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord.* 2007; 22: 1722-8.
- 9) Deep brain stimulation for Parkinson's disease study group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 956-63.
- 10) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005; 128: 2240-9.
- 11) Hamani C, Richter E, Schwab JM, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery.* 2005; 56: 1313-21.
- 12) Palur RS, Berk C, Schulzer M, et al. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg.* 2002; 96: 1058-62.
- 13) Terao T, Takahashi H, Yokochi F, et al. Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *J Neurosurg.* 2003; 98: 1241-6.
- 14) Takeshita S, Kurisu K, Trop L, et al. Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev.* 2005; 28: 179-86.
- 15) Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 1332-7.
- 16) Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 834-9.
- 17) Okun MS, Green J, Saben R, et al. Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1584-6.
- 18) Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2005; 16: 1883-7.

< 深谷 親 山本隆充 片山容一 >



# 第1章 リハビリテーションのトピックス

## 1. 脳の可塑性とリハビリテーション

### 1.1 脳の可塑性の機構

損傷を受けた脳はその機能を取り戻すべく修復していく能力がある。このような脳の修復能力、すなわち脳の変化しうる性質を脳の可塑性という。脳の可塑性は短時間で起こるものから長時間を要するものまである<sup>1)</sup>(表1)。最も短時間で起こりうるものは興奮と抑制のバランスの変化である。脳の多くの機能はこのバランスの上に成り立っているため、興奮と抑制のどちらに傾くかで脳の機能は変化する。比較的早期に起こるもう一つの現象はシナプスでの伝達効率の変化である。これは長期増強 (long-term potentiation) や長期抑制 (long-term depression) と呼ばれる。これは機能的な変化で持続的ではあるが、容易に元に戻りうる。軸索の sprouting や新たなシナプスの形成などの解剖学的形態の変化は長期間を要するが、その変化は前2者より永続的なものである。長期間の脳の変化には、神経伝達物質や膜機能の関与が考えられている。

### 1.2 運動学習

運動学習 (motor learning) は、訓練や練習を通じて感覚運動系の協調性が向上し、運動のスピード、安定性、効率などが高まることをいう<sup>2)</sup>。運動技能の向上は末梢神経や筋のレベルでの変化に無関係ではないが、筋をコントロールする中枢は脳であるので、脳の

変化が最も重要である。すなわち、運動学習には前述した脳の可塑性が大きく関与している。中枢神経障害を原因とする運動障害において、その機能障害 (麻痺や運動失調など) に対するリハビリテーション訓練は、多くの場合運動学習を行うことである。すなわち脳の可塑性を利用して訓練を進めることになる。

### 1.3 運動反復による運動学習

#### 1.3.1 脊髄小脳変性症での運動学的解析

日常のリハビリテーション訓練では、運動の反復により運動機能が改善することはよく経験される。脊髄小脳変性症のような進行性疾患においても短時間であれば運動反復により技能は向上する。このような症例での運動反復による運動学習の例<sup>3)</sup>を紹介する。

重症でない運動失調を主症状とする脊髄小脳変性症でガラス板上に置いた蓋状の小物体を持ち上げ、空中を移動させ、250 mm 先にある目標点に降ろす試行を行わせた。この小物体には非接触型位置センサーを取り付け、ガラス板上へ投影した軌跡をパーソナルコンピュータで解析した。開始点と到達点の直線距離に対する軌跡長の比率  $L_{90}$  (軌跡が完璧に直線となるように物体を運べば100%、移動時の動揺が大きければ軌跡長が伸び、 $L_{90}$  は大きくなる) の変化をみると、初期の試行では  $L_{90}$  が高値で試行毎のばらつきが大きい、

表1 脳の可塑性の機構

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 興奮と抑制のバランスの変化               <ul style="list-style-type: none"> <li>— 抑制除去による興奮 (アンマスキング)</li> <li>— GABA*作動神経による抑制</li> </ul> </li> <li>• シナプスの伝達効率の長期的な変化               <ul style="list-style-type: none"> <li>— 長期増強、長期抑制</li> </ul> </li> <li>• 解剖学的な変化               <ul style="list-style-type: none"> <li>— 新しい軸索の新芽形成</li> <li>— 新しいシナプスの形成</li> </ul> </li> </ul>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">早い変化</div> <div style="text-align: center; margin: 5px 0;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">遅い変化</div>
--	---

\* GABA : ガンマアミノ酪酸

試行反復により  $L_{\%}$  が低下し、ばらつきの縮小が認められた (図1)。

本実験では、被験者は視覚に基づいて運動プログラムを決定し、次に feedforward control および feedback control により小物体を移動させ、その結果を知ることにより運動プログラムが修正される。ここでみられた運動学習はこのような運動制御系の変容、すなわち脳の可塑性によるものと考えられる。ただし、運動学習には小脳系の機能がある程度残存している必要があり、小脳症状が強い症例では同様の運動学習効果はみられない。また、この運動学習効果はすぐに消失してしまうが、これはシナプスでの機能的変化に留まっているためと考えられる。

### 1.3.2 経頭蓋磁気刺激による脳の解析

運動反復により脳が変化することを、経頭蓋磁気刺激で解析することができる。Classen ら<sup>4)</sup> は健常者を対象として経頭蓋磁気刺激により母指が外転する頭皮上の位置を定めた後、母指の内転運動を1秒間に1回の速さで30分間行わせた。その後、最初に定めた部位で経頭蓋磁気刺激を行うと今度は母指が内転することを明らかにした。これは、運動反復により脳が機能的に変化することを証明している。このような脳の機能的変化が運動学習であり、シナプスでの伝導性の変化が起きていると推測される。しかしすぐに元に戻る。本実験では25分程度で、再び母指は経頭蓋磁気刺激により外転するようになった。

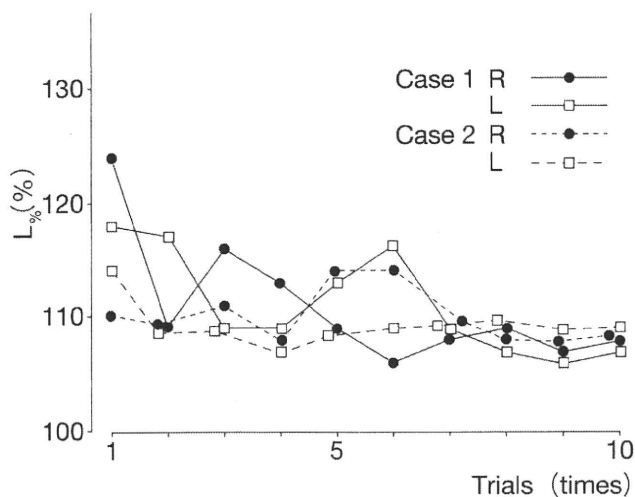


図1 運動失調症2症例での  $L_{\%}$  の変化  
試行を繰り返すと、 $L_{\%}$  が低下し、試行毎のばらつきがなくなる。

## 1.4 脳の可塑性を誘導する方法

運動を反復することにより脳の可塑性が誘導され運動機能が向上するが、さらに効率的に脳の可塑性を引き出すための工夫がされている。経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流刺激が近年盛んに研究されており、これらは脳の興奮性を変化させるものである。他章で詳しく述べられているので参照していただきたい。ここでは音刺激と薬剤について紹介する。

### 1.4.1 音刺激

パーキンソン病の運動訓練では、音刺激の併用が効果的である。Chuma ら<sup>5)</sup> は経頭蓋磁気刺激で母指の屈曲が生じる頭皮上の部位を同定した後、母指の背屈運動を15分間行わせた。運動は約1 Hzの自分のペースでの運動と1 Hzのメトロノームに合わせた運動との2種類を行わせた。運動中に同じ頭皮上で経頭蓋磁気刺激を行うと、典型例では母指は背屈するようになった。この背屈の程度を2種類の運動間で比較すると、メトロノームに合わせた運動を行った時の方が背屈程度が大きかった。この結果は音刺激 (メトロノーム刺激) により運動学習 (脳の可塑性) がより促進されることを示唆している。上肢だけでなく歩行においても音刺激の効果が報告されている。Thaut ら<sup>6)</sup> は音楽に合わせて歩行訓練を行い、歩行速度、stride (片足がついて、同じ足が再びつくまでの距離)、cadence (単位時間当たりの歩数) の有意な増加を報告している。

これらの機序としては以下のことが考えられる。随意運動に関する神経経路として、基底核-補足運動野を通る内発性随意運動系と小脳-運動前野を通る外発性随意運動系があり、いずれも一次運動野に投射している。パーキンソン病では内発性随意運動系が障害され、外発性随意運動系は保たれる。内発性運動系の障害のため自己ペースの運動学習が不良でも、機能の保たれている外発性運動系をメトロノームの音刺激で活性化させることで、運動学習が促進される (図2)。

### 1.4.2 薬剤

ある種の薬物は脳の可塑性を促進させる可能性がある<sup>7)</sup> (表2)。ここでは主な薬剤について述べる。

#### ① D-amphetamine

覚せい剤取締法で規制されている薬物である。主にノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン作動性神経終末に作用し、これらの神経伝達物質の作用を促進させ、交感神経興奮作用と中枢興奮作用を持つ。このノルエピネフリンの増強作用が中枢神経の可塑性を誘導すると考えられており、最もよく研究されている。

Feeny ら<sup>8)</sup> は1982年、ラットで実験的に作り出さ

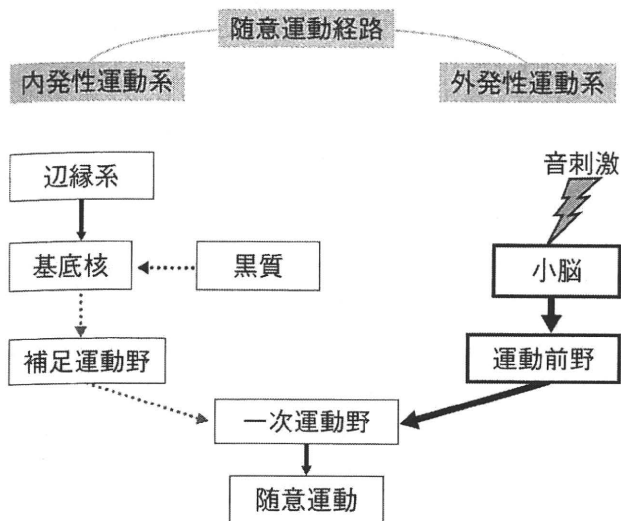


図2 パーキンソン病での音刺激の効果

パーキンソン病では、黒質病変により内発性運動系が障害されている（破線の経路）。音刺激を加えることで外発性運動系が活性化され、運動学習が促進される。

れた中枢性運動麻痺の回復がD-amphetamineにより促進されることを見出した。同時に、ラットを拘束することにより、その促進作用が損なわれることも見出した。これは動物実験のレベルではあるが、薬物投与とリハビリテーション訓練の組み合わせが重要であることを示した知見である。1995年、Walker-Batsonら<sup>9)</sup>は脳卒中の発症16～30日後に4日毎にD-amphetamine 10 mgを10回投与し、同時に運動療法を行った。投与終了後、運動機能は有意に改善がみられ、また、12ヵ月後でも効果は持続していた。Martinssonら<sup>10)</sup>は2003年、副作用と運動機能の変化について検討した。収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数はD-amphetamine投与で上昇したが、プラセボ投与群と比べて有意に多い重篤な副作用はなかった。運動機能は7日目までD-amphetamine投与で有意に改善した。その他多くの

研究があるが、D-amphetamineの運動障害に対する脳の可塑性誘導の効果については賛否両論がある（表2）。

② Methylphenidate

methylphenidateはD-amphetamineと同様に精神刺激薬であり、ドパミン、ノルエピネフリン作動性神経の作用を増強する。本邦においては、ナルコレプシー、注意欠陥多動性障害に適応がある。Gradeら<sup>11)</sup>は脳卒中中でmethylphenidateを3週間投与するとともに運動療法を行い、うつ状態の改善と運動機能、日常生活動作の改善を認めた。

③ Levodopa

levodopaはパーキンソン病治療薬であるが、脳内でドパミンに代謝された後、その5%はノルエピネフリンにさらに代謝され、脳内のノルエピネフリン濃度を上昇させる。Scheidtmannら<sup>12)</sup>は脳卒中中で初めの3週間はlevodopa投与と運動療法を行い、次の3週間では運動療法のみを行った。最初の3週間で運動機能は有意に改善し、その後の3週間においてもその効果は持続した。

④ L-threo-DOPS(ドロキシドパ)

L-threo-DOPSはノルエピネフリンの前駆物質であり、パーキンソン病、起立性低血圧などの治療薬である。Miyaiら<sup>13)</sup>は脳卒中中でL-threo-DOPSを併用して運動訓練を行い、運動機能スコア、日常生活動作、歩行可能距離の改善を認めた。

1.5 脳の可塑性を阻害する可能性のある薬剤 (表3)

Feenyら<sup>8)</sup>は動物実験でD-amphetamineの運動回復促進効果がhaloperidolで阻害されることを報告している。haloperidolの薬理作用はドパミンD<sub>2</sub>受容体遮

表2 脳卒中後の運動麻痺の回復に対する D-amphetamine の効果

報告者	年	n	発症後経過	方法	判定	観察期間	備考
Crisostomo	1988	8	3-10日	二重盲検	有効	24時間	
Walker-Batson	1995	10	16-30日	単盲検	有効	12ヵ月	
Mzagri	1995	25	72時間以内	二重盲検	無効	3ヵ月	抄録
Reding	1995	21	30日以降	二重盲検	無効	4週間	抄録
Vachalathiti	2001	27	平均5.7日	二重盲検	無効	7日	抄録
Sonde	2001	40	5-10日	二重盲検	無効	3ヵ月	
Martinsson	2003	45	72時間以内	二重盲検	有効	3ヵ月	
Treig	2003	24	6週以内	二重盲検	無効	360日	
Gladstone	2006	71	5-10日	二重盲検	有効	3ヵ月	
Sonde	2007	25	5-10日	二重盲検	無効	3ヵ月	*

\* levodopa 併用も検討

表3 脳の可塑性に影響を及ぼす可能性のある薬物

脳の可塑性を促進	脳の可塑性を阻害
脳内ノルエピネフリン作用増強 D-アンフェタミン メチルフェニデート レボドパ ドロキシドパ その他 SSRI セレギリン	$\alpha_1$ 遮断薬 (降圧剤など) $\alpha_2$ 刺激薬 (降圧剤など) ドパミン受容体遮断薬 (抗精神病薬など) GABA 作動薬 (ベンゾジアゼピン系など) 抗てんかん剤 フェニトイン フェノバルビタール

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

GABA：ガンマアミノ

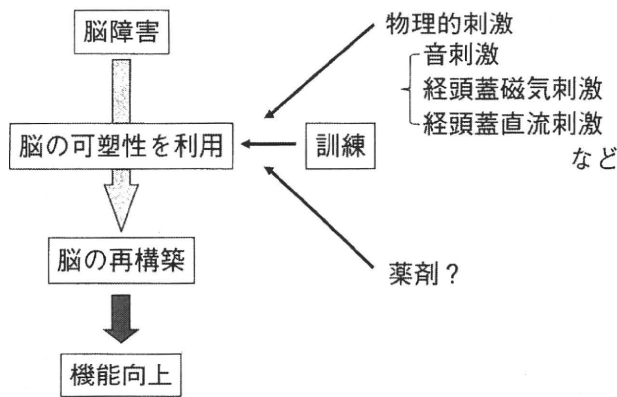


図3 リハビリテーション訓練の方策

断が主であるが、 $\alpha_1$ ノルエピネフリン受容体遮断作用もあり、これが運動回復に悪影響を及ぼすと考えられる。Goldsteinら<sup>14)</sup>は脳梗塞後のGM<sub>1</sub> gangliosideの効果を検討する研究において対照群となった96例で、投与薬剤と運動機能の回復について後ろ向き調査をした。ベンゾジアゼピン系薬剤、ドパミン受容体拮抗薬、 $\alpha_1$ 拮抗薬、 $\alpha_2$ 作動薬、抗てんかん薬（phenytoinとphenobarbital）が使用された症例群（n=37）では、上肢運動機能と日常生活動作の回復が不良であった。倫理上エビデンスの高い研究は困難であるが、このような薬剤が存在する可能性を十分認識した上で薬剤の選択を行うことが望まれる。

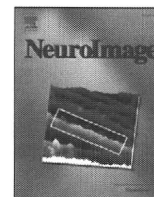
### 1.6 リハビリテーション訓練の方策（図3）

運動回復を主とするリハビリテーション訓練は必須である。これにより脳の可塑性が誘導され、脳の再構築が促される。そして機能の向上がもたらされる。しかしながら、脳の可塑性をより効率よく誘導するには、音刺激、経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流刺激などの物理的刺激的併用を考慮する。将来的には薬剤も期待される。脳の変化が一時的ではなく長時間持続する方法を開発することが必要と考えられ、今後の発展が望まれる。

### 文献

- 1) Hallett M: Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Reviews* **36**: 169-174, 2001
- 2) 上田敏ほか編: リハビリテーション医学大辞典。医歯薬出版、東京、p35、1996
- 3) Ikoma K, et al: Analysis of short term motor learning in impaired coordination. in *Electromyographical Kinesiology* (ed by Anderson PA et al). Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, p431-434, 1991
- 4) Classen J et al: Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J. Neurophysiol* **79**: 1117-1123, 1998
- 5) Chuna T et al: Motor learning of hands with auditory cue in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* **113**: 175-185, 2006
- 6) Taut MH et al: Rhythmic Auditory Stimulation in Gait Training for Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders* **11**: 193-200, 1996
- 7) 生駒一憲: 神経薬理学—運動機能回復に関与する薬物。臨床リハ **14**: 537-542, 2005
- 8) Feeney DM et al: Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* **217**: 855-857, 1982
- 9) Walker-Batson D et al: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. *Stroke*. **26**: 2254-2259, 1995
- 10) Martinsson L et al: Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke: A randomised, double-blind, controlled dose-escalation trial. *Stroke* **34**: 475-481, 2003
- 11) Grade C et al: Methylphenidate in early poststroke recovery: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* **79**: 1047-1050, 1998
- 12) Scheidtman K et al: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *Lancet* **358**: 787-790, 2001
- 13) Miyai I et al: A pilot study of the effect of L-threodops on rehabilitation outcome of stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* **14**: 141-147, 2000
- 14) Goldstein LB et al: Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* **45**: 865-871, 1995

(生駒一憲)



## Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET study

Haruhiko Kishima<sup>a</sup>, Youichi Saitoh<sup>a,\*</sup>, Satoru Oshino<sup>a</sup>, Koichi Hosomi<sup>a</sup>, Mohamed Ali<sup>a</sup>, Tomoyuki Maruo<sup>a</sup>, Masayuki Hirata<sup>a</sup>, Tetsu Goto<sup>a</sup>, Takufumi Yanagisawa<sup>a</sup>, Masahiko Sumitani<sup>d</sup>, Yasuhiro Osaki<sup>b</sup>, Jun Hatazawa<sup>c</sup>, Toshiki Yoshimine<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurosurgery, Osaka University, Graduated school of Medicine, Suita, Osaka, Japan

<sup>b</sup> Otorhinolaryngology, Osaka University, Graduated school of Medicine, Suita, Osaka, Japan

<sup>c</sup> Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University, Graduated school of Medicine, Suita, Osaka, Japan

<sup>d</sup> Department of Anesthesiology and Pain Relief Center, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 July 2009

Revised 27 September 2009

Accepted 19 October 2009

Available online 27 October 2009

#### Keywords:

Neuropathic pain

Spinal cord stimulation

Regional cerebral blood flow

### ABSTRACT

Spinal cord stimulation (SCS) is an effective therapy for chronic neuropathic pain. However, the detailed mechanisms underlying its effects are not well understood. Positron emission tomography (PET) with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O was applied to clarify these mechanisms. Nine patients with intractable neuropathic pain in the lower limbs were included in the study. All patients underwent SCS therapy for intractable pain, which was due to failed back surgery syndrome in three patients, complex regional pain syndrome in two, cerebral hemorrhage in two, spinal infarction in one, and spinal cord injury in one. Regional cerebral blood flow (rCBF) was measured by H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET before and after SCS. The images were analyzed with statistical parametric mapping software (SPM2). SCS reduced pain; visual analog scale values for pain decreased from 76.1 ± 25.2 before SCS to 40.6 ± 4.5 after SCS (mean ± SE). Significant rCBF increases were identified after SCS in the thalamus contralateral to the painful limb and in the bilateral parietal association area. The anterior cingulate cortex (ACC) and prefrontal areas were also activated after SCS. These results suggest that SCS modulates supraspinal neuronal activities. The contralateral thalamus and parietal association area would regulate the pain threshold. The ACC and prefrontal areas would control the emotional aspects of intractable pain, resulting in the reduction of neuropathic pain after SCS.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Neuropathic pain arises as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system (Loeser and Treede, 2008). It is generally more severe and more likely to be drug-resistant and persistent than nociceptive pain (Finnerup et al., 2005; Dworkin et al., 2003). Thus, chronic pain is often under-diagnosed and under-treated (Taylor, 2006), and it impairs quality of life. The causes of neuropathic pain vary and include such conditions as failed back surgery syndrome (FBSS), complex regional pain syndrome (CRPS), central post-stroke pain, phantom limb pain, peripheral and central nerve system injury, and post-spinal cord injury pain (Dworkin et al., 2003). Chronic neuropathic pain is most common in the back and legs.

Shealy et al. (1967) were the first to report that electrical stimulation of the dorsal spinal cord relieves cancer pain. Spinal cord stimulation (SCS) has since been applied not only to numerous cases of intractable pain but also to other conditions such as angina

pectoris (AP), ischemic pain, and persistent vegetative state (Morita et al., 2007; Börjesson et al., 2008; Pedrini and Magnoni, 2007). Taylor (2006) reported that SCS not only reduces the pain but also improves quality of life in patients with FBSS or CRPS. He also reported that SCS is a cost-saving therapy. Kumar et al. (2007) reported that SCS provides better pain relief than conventional medical management alone in FBSS patients, and this was supported by a multicenter trial (Manca et al., 2008). Furthermore, the European Federation of Neurological Society guidelines support the effect of SCS in patients with FBSS or CRPS (Cruccu et al., 2007). For the central pain (spinal cord or brain lesions), SCS was reported to have some effect for pain relief. Katayama et al. (2001) reported that 7% of post-stroke pain patients revealed pain reduction with SCS and Kumar et al. (2006) also reported that SCS relieved 79% of the chronic pain due to multiple sclerosis. Thus, SCS is an essential treatment for relief of chronic neuropathic pain.

Oakley and Prager (2002) investigated some of the mechanisms underlying relief of pain by SCS. SCS was shown to stimulate the neurons of the dorsal horn of the spinal cord to release increased amount of acetylcholine and GABA and decreased amounts of aspartate and glutamate in rat models (Meyerson and Linderth,

\* Corresponding author. Department of Neurosurgery, Osaka University Faculty of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, 565-0871, Japan.

E-mail address: [neurosaitoh@mbk.nifty.com](mailto:neurosaitoh@mbk.nifty.com) (Y. Saitoh).

2000; Schechtmann et al., 2008). SCS was also shown to induce neurophysiological change, normalizing neuronal hyperexcitability in the dorsal horn (Yakhnitsa et al., 1999). In addition to these spinal mechanisms, functional alteration at the supraspinal level has been suggested to play an important role in pain reduction. Physiological study revealed cortical modulation during SCS (Poláček et al., 2007; Schlaier et al., 2007). However, the mechanism of pain relief by SCS is not fully understood. Brain activation during SCS has been analyzed by means of  $H_2^{15}O$  positron emission tomography (PET) in patients with AP (Hautvast et al., 1997) and by means of functional magnetic resonance imaging (fMRI) in patients with FBSS (Kiriakopoulos et al., 1997; Stancák et al., 2008).

The investigators reported that SCS activates the primary and secondary sensorimotor cortex, cingulate cortex, insula, thalamus, and premotor cortex. Pain relief continues for several hours after SCS, so most patients with chronic pain use SCS intermittently, for example, several times per day. The modulation of brain activity after SCS has not been thoroughly examined.

In the present study, we used  $H_2^{15}O$  PET to investigate the pattern of SCS-related neuronal activation and/or attenuation before and after SCS.  $H_2^{15}O$  PET visualizes regional cerebral blood flow (rCBF), which reflects focal neuronal activation (Kapur et al., 1994). We also used statistical parametric mapping of normalized brain images to identify functionally specialized brain responses.

## Materials and methods

### Patients and surgical procedure

Nine patients (six men and three women) with intractable neuropathic pain in their lower extremities were included in this study (Table 1). Patients ranged in age from 28 to 65 years. The intractable neuropathic pain was due to FBSS in three patients, CRPS in two, cerebral hemorrhage in two, spinal cord infarction in one, and spinal cord injury in one. Pain was left-sided in five patients, right-sided in two patients, and bilateral in two patients. One of two patients with bilateral pain (patient 3) had more severe pain in right leg and the other (patient 8) had more severe pain in left leg. Their purposes of SCS were to reduce the pain in the more painful leg. Medical therapy had not been satisfactory, and the nine patients suffered from the intractable pain for 31 to 147 months before SCS was tried. Five of the nine patients showed slight to moderate motor weakness, and all had slight to severe sensory disturbance in the affected legs (Table 1). A visual analog scale (VAS), ranging from 0 to 100, and the short form of the McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) were used to evaluate the degree of pain.

The standard surgical procedure was used to place the SCS lead. In brief, under local anesthesia, a quadripolar electrode lead (Pisces Quad, 3487A; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) was inserted percutaneously into the epidural space of the lumbar or thoracic spine by fluoroscopic guidance. The electrode was finally positioned after electrical sensation was detected in the region of pain upon stimu-

lation. After confirmation of pain reduction in response to stimulation for 5–10 days, the electrode was connected to a subcutaneously implanted stimulator (Itrel III; Medtronic, Inc.).

Habitual bipolar stimulation was used for pain relief, and stimulation parameters varied between patients. General stimulation parameters were as follows: voltage, max 10 V; frequency, 10–85 Hz; pulse width, 210 to 450  $\mu$ s; and duration of stimulation, 30 min. The patients controlled the stimulation at will and used SCS for at least 6 months before the PET study.

### PET scanning procedure and activation task

The PET study was performed 6 to 12 months after implantation of the stimulation electrode. A Headtome-V PET scanner (Shimadzu, Kyoto, Japan) was used to scan in the three-dimensional acquisition mode with a shield to protect against scattered rays. Patients went without spinal cord stimulation for more than 12 h before the PET study. The patients lay with eyes closed in a silent and dim room. A 15-min transmission scan was acquired first with  $^{68}Ge$  sources to correct for  $\gamma$ -ray attenuation. Relative CBF was measured based on the distribution of radioactivity after a slow bolus i.v. injection of  $H_2^{15}O$  (7 mCi/scan, each lasting 90 s). Six PET scans corresponding to six  $H_2^{15}O$  injections were obtained before SCS, SCS was performed for 30 min under the habitual condition, and six PET scans were obtained after pain reduction was confirmed. The PET protocol was the same as the motor cortex stimulation (MCS) protocol described previously (Kishima et al., 2007).

### Data analysis

Attenuation-corrected data were reconstructed into an image (voxel sizes,  $2 \times 2 \times 3.125$  mm; field of view,  $256 \times 256 \times 196$  mm) with a resulting resolution of  $4 \times 4 \times 5$  mm at FWHM (full width at half maximum). The images were analyzed with statistical parametric mapping (SPM) software (SPM2; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) (Friston et al., 1991). PET images were anatomically normalized to fit with ICBM coordinates of the Montreal Neurological Institute. Images from each patient were realigned to the first volume of PET images and normalized to the template (Friston et al., 1995a) to account for variation in gyral anatomy and inter-individual variability in the structure–function relation and to improve the signal-to-noise ratio. This procedure was used for image realignment, anatomic normalization, smoothing (12 mm at FWHM), and statistical analysis (Kiebel et al., 1997). Data were normalized to global blood flow (average = 50). State-dependent differences in global blood flow were subjected to ANCOVA.

All nine patients were included in the same statistical analyses, with voxel-to-voxel comparison. Statistical parametric maps (SPM) were generated with an ANOVA model with the General Linear Model formulation of SPM2 (Friston et al., 1995b). We analyzed the main effect of SCS by comparing images obtained after SCS with those

**Table 1**  
General characteristics of patients with deafferentation pain.

Patient	Age (years), sex	Etiology of pain	Pain laterality	Motor (0–5)	Sensory (0–10)	Duration of pain (months)	Pre-SCS VAS	Post-SCS VAS
1	44, M	Spinal infarction	Rt	4	4	36	80	40
2	60, F	Putaminal hemorrhage	Lt	4	10	99	100	55
3	65, F	FBSS	Bi (Rt > Lt)	5	10	147	90	30
4	45, M	CRPS	Lt	2	2	65	60	20
5	41, M	FBSS	Rt	3	5	54	85	25
6	28, F	CRPS	Lt	2	2	31	70	60
7	59, M	Putaminal hemorrhage	Lt	5	1	59	55	50
8	50, M	Spinal injury	Bi (Rt < Lt)	5	6	42	60	40
9	38, M	FBSS	Lt	5	10	57	85	45

FBSS, failed back surgery syndrome; CRPS, complex regional pain syndrome; Rt, right; Lt, left; Bi, bilateral; Motor, MMT score (0, complete paresis; 5, normal); Sensory, sensory scores (0, anesthesia; 10, normal); Pre-SCS VAS, VAS of pre-SCS; Post-SCS VAS, VAS of post-SCS.

**Table 2**  
Increased rCBF after SCS.

Area	Cluster		Talairach coordinates (x, y, z mm)	Voxel equiv. Z
	p (corrected)	Size (voxels)		
(A) Rt thalamus	0.006	197	11.9, -15.6, 0.0	4.64
(B) Rt orbitofrontal (BA11)	0.040	161	43.6, 51.8, -12.7	4.70
(C) Lt Inf. parietal (BA7)	0.009	178	-33.7, -61.8, 45.5	4.39
(D) Rt Sup. parietal (BA7)	0.014	158	37.6, -45.9, 53.9	4.57
(E) Lt anterior cingulate (BA24)	0.001	301	-7.98, 38.1, 23.4	4.64
(F) Lt dorsolateral prefrontal (BA10)	0.050	100	-33.7, 36.0, 18.4	4.27

Rt, right; Lt, left; Inf, inferior; Sup, superior.

obtained before SCS, with the statistical threshold set at  $p < 0.02$  (corrected for multiple comparisons) in False Discovery Rate (FDW) for peak height, corrected for spatial extent ( $> 8$  voxels per cluster), and the cluster size was set at 100 contiguous voxels.

This method was used to generate SPM ( $t$ ) of rCBF changes associated with each comparison. For between-group comparisons, the SPM ( $t$ ) maps were transformed into SPM ( $z$ ), and the levels of significance of areas of activation were assessed according to the peak height of foci estimation based on the theory of random Gaussian fields.

Three patients had been treated to reduce the right lower limb pain (patients 1, 3, and 5). MRIcro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>) was used to invert the images obtained from these patients from the right to the left so that statistical analysis would be consistent with that of other patients. The images were then realigned, normalized, and analyzed as previously described. Furthermore, to detect the correlation of the rCBF change and SCS efficacy, these images were performed covariance analysis with the VAS reduction rate after SCS ((pre-VAS - post-VAS) / pre-VAS).

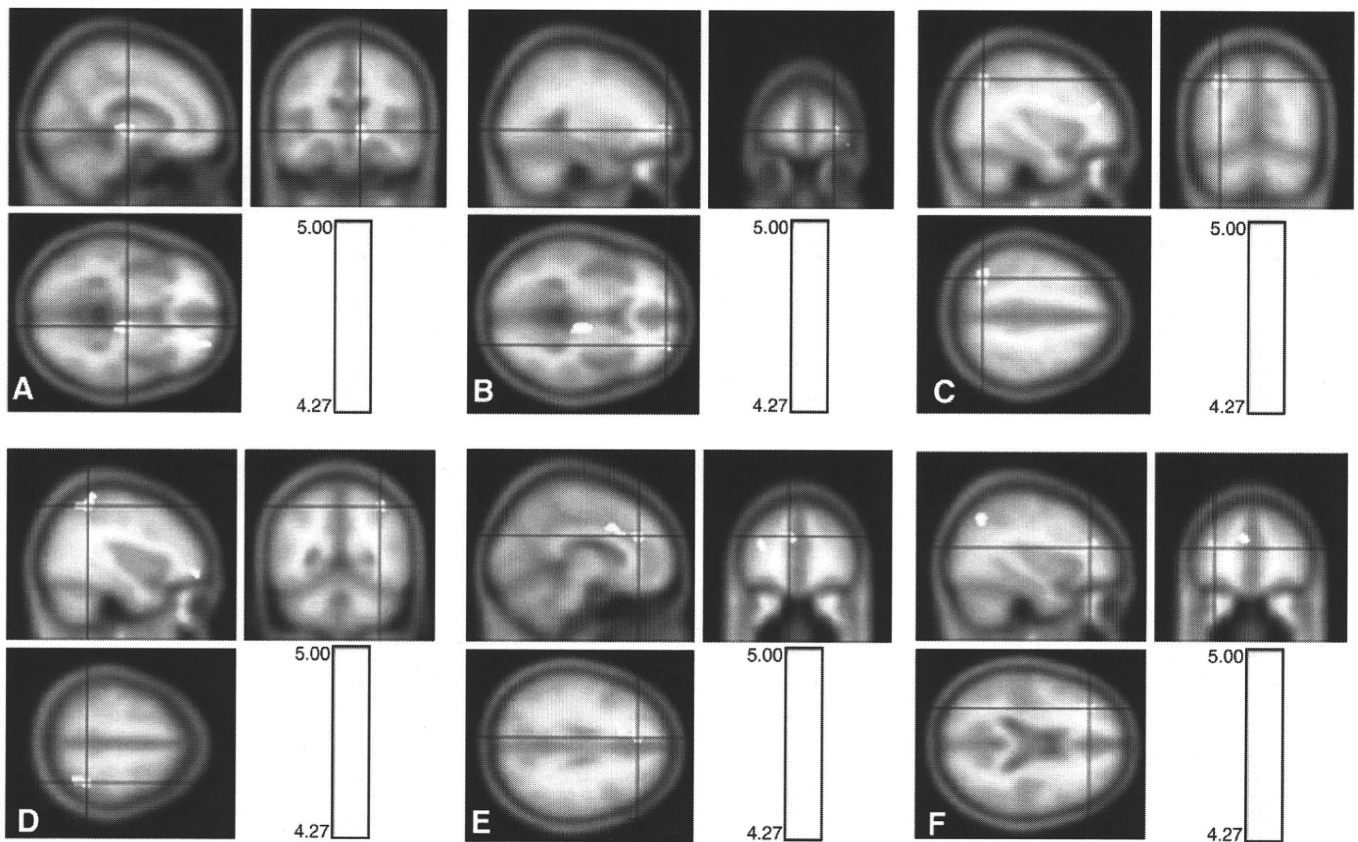
Significance was accepted if a cluster showed a cluster corrected threshold of  $p < 0.05$ . Anatomical locations were indicated according to the atlas of Talairach and Tournoux (1988).

This study adhered to the guidelines of the Declaration of Helsinki on the use of human subjects in research, and the patients provided written informed consent. This study was approved by the ethics committee of Osaka University Hospital.

## Results

### Pain reduction after SCS

After SCS, all nine patients showed various degrees of pain reduction according to VAS data ( $76.1 \pm 25.2$  to  $40.6 \pm 4.5$ ) (Table 1). The pain reduction began during SCS and continued for at least 120 min after SCS. The degree of pain reduction remained stable for 60 min during the post-SCS PET scanning phase. In general, results of the SF-MPQ were for the most part compatible with VAS scores.

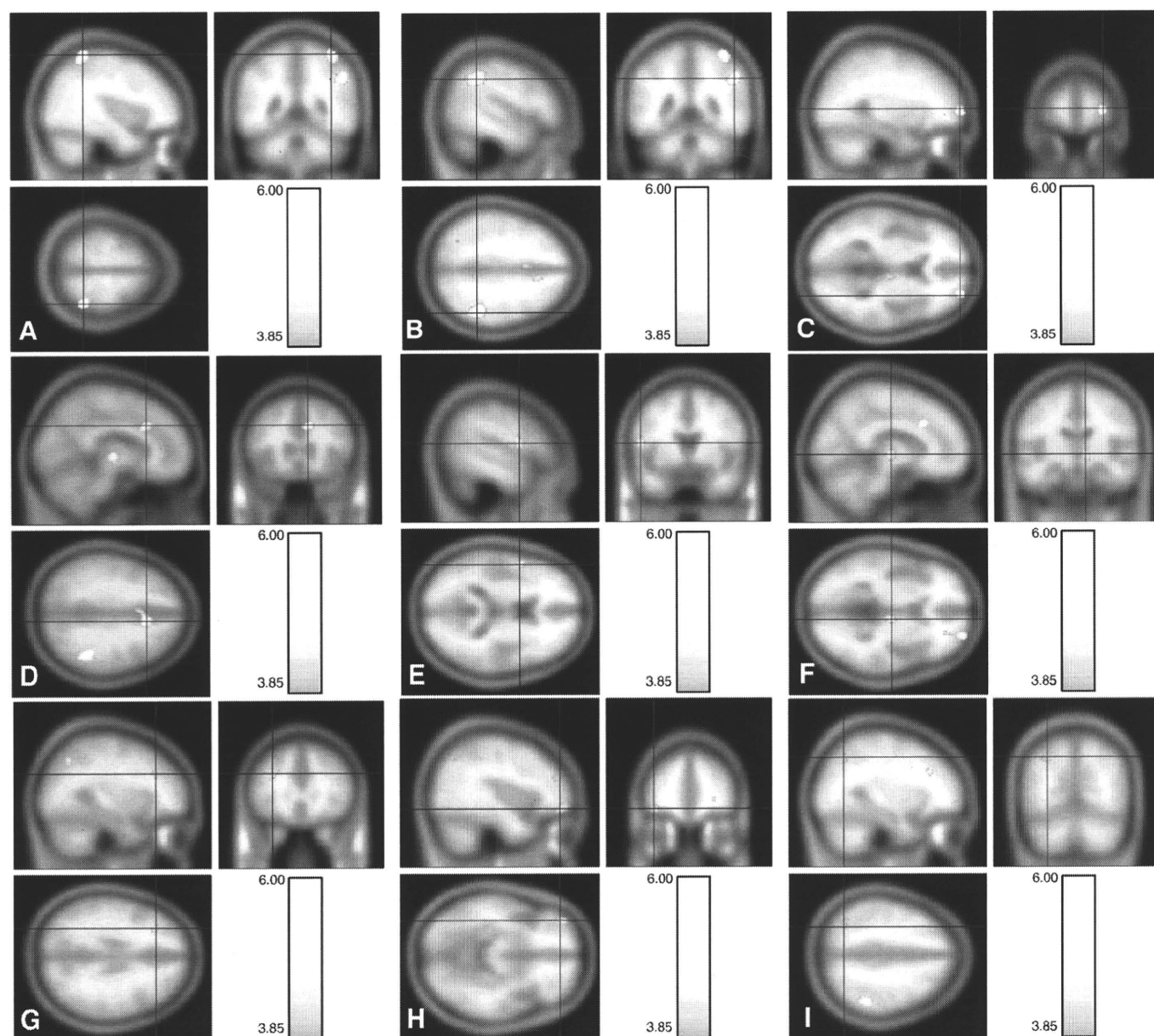


**Fig. 1.** Statistical parametric maps (Z maps) of intensity in normalized images. Comparison of rCBF before and after SCS shows that rCBF is increased after SCS in the right thalamus (A), right orbitofrontal cortex (BA11) (B), left inferior parietal lobule (C), right superior parietal lobule (D), left anterior cingulate cortex (E), and left dorsolateral prefrontal cortex (F). Colored bar indicates Z value (threshold,  $p < 0.05$ ). Panels A–F correspond to Table 2.

**Table 3**  
Increased rCBF after SCS in reference to the affected side.

Area	Cluster		Talairach coordinates (x, y, z mm)	Voxel equiv. Z
	p (corrected)	Size (voxels)		
(A) C. Inf. parietal (BA40)	0.002	207	30.9, -47.9, 53.5	5.48
(B) C. Inf. parietal (BA40)	0.003	432	43.2, -46.0, 30.8	4.96
(C) C. dorsolateral prefrontal (BA10)	0.004	169	25.6, 56.8, 6.2	4.78
(D) C. anterior cingulate (BA24)	0.005	183	8.0, 18.0, 30.6	4.55
(E) I. lateral precentral (BA6)	0.01	109	-46.6, 0.6, 10.3	4.22
(F) C. thalamus	0.011	108	8.0, -16.9, -1.14	4.17
(G) I. dorsolateral prefrontal (BA9)	0.013	128	-27.2, 25.8, 25.7	4.06
(H) I. orbitofrontal (BA10)	0.014	143	-34.2, 43.2, -8.6	4.02
(I) I. Sup. parietal (BA7)	0.018	127	-27.2, -67.3, 35.0	3.85

I, ipsilateral to affected side; C, contralateral to affected side; Bi, bilateral; Inf, inferior; Sup, superior.



**Fig. 2.** Statistical parametric maps (Z maps) of intensity in normalized images. Comparison of rCBF before and after SCS by positioning the affected sides on the left shows that rCBF is increased after SCS in the contralateral inferior parietal lobules ( $Z=5.48, 4.96$ ) (A, B), contralateral dorsolateral prefrontal cortex (BA10) ( $Z=4.78$ ) (C), contralateral anterior cingulate cortex (BA24) ( $Z=4.55$ ) (D), contralateral orbitofrontal cortex (BA10) ( $Z=4.63$ ) and contralateral medial prefrontal cortex (BA10) ( $Z=4.56$ ), ipsilateral lateral precentral cortex (BA6) ( $Z=4.22$ ) (E), contralateral thalamus ( $Z=4.17$ ) (F), ipsilateral dorsolateral prefrontal (BA9) ( $Z=4.06$ ) (G), ipsilateral orbitofrontal cortex (BA10) ( $Z=4.02$ ) (H), and ipsilateral superior parietal lobule (BA7) ( $Z=3.85$ ) (I). Colored bar indicates Z value. Colored bar indicates Z value (threshold,  $p<0.05$ ). Panels A–I correspond to Table 3.



## Brain activation profiles in response to SCS

Comparison of rCBF before and after SCS showed significant rCBF increases in the right thalamus ( $Z=4.64$ ), right orbitofrontal cortex (BA11) ( $Z=4.70$ ), left inferior parietal lobule (BA7) ( $Z=4.39$ ), right superior parietal lobule (BA7) ( $Z=4.57$ ), and left anterior cingulate cortex (ACC) (BA24) ( $Z=4.64$ ), and left lateral prefrontal cortex (BA10) ( $Z=4.27$ ) (Table 2, Fig. 1). There was no region where rCBS decreased after SCS.

The result analyzed after three images of patients 1, 3, and 5 were inverted so that the affected side appeared on the left, showed that rCBF was increased in the contralateral (right) inferior parietal lobules ( $Z=5.48, 4.96$ ), contralateral dorsolateral prefrontal cortex (BA10) ( $Z=4.78$ ), contralateral ACC (BA24) ( $Z=4.55$ ), contralateral thalamus ( $Z=4.17$ ), and ipsilateral lateral precentral cortex (BA6) ( $Z=4.22$ ), dorsolateral prefrontal (BA9) ( $Z=4.06$ ), ipsilateral orbitofrontal cortex (BA10) ( $Z=4.02$ ), and ipsilateral superior parietal lobule (BA7) ( $Z=3.85$ ) (Table 3, Fig. 2). There was no region where rCBF decreased after SCS. When these images were performed covariance analysis with VAS reduction rate after SCS, increased rCBF in ipsilateral dorsolateral prefrontal cortex (BA9) ( $Z=5.59$ ), ipsilateral lateral precentral cortex (BA6) ( $Z=5.18$ ), ipsilateral medial prefrontal cortex (BA8) ( $Z=4.08$ ), and contralateral medial prefrontal cortex (BA8) ( $Z=4.18$ ) were positively correlated with pain reduction rate (Table 4, Fig. 3).

## Discussion

This is the first report that rCBF is modified after SCS for chronic neuropathic pain as shown by  $H_2^{15}O$  PET. rCBF is thought to reflect focal neuronal activation (Kapur et al., 1994). Thus, we concluded that there is a change in neuronal activation after SCS in patients with neuropathic pain. Our study included nine patients who underwent SCS to relieve their neuropathic pain. Although the etiology of chronic pain varied, all nine patients experienced some pain relief with SCS, and all used SCS everyday for more than several months. So we categorized them as SCS responders based on their pain reduction, and we report that the observed rCBF changes may be involved in the pain relieving mechanism of SCS.

We measured neuronal activity with  $H_2^{15}O$  PET before and after SCS, and all PET images were normalized and then analyzed by SPM (Friston et al. 1991; 1995a,b; Kiebel et al., 1997). Therefore, the results of this study were based on anatomically well-standardized samples. Furthermore, images of three patients having only right-sided pain were reversed to move the affected side to the left and were analyzed with the others. This method statistically enhances the results, especially in pain cognition-related regions.

We found that rCBF increased in the right thalamus and superior parietal lobule (BA7) and left inferior parietal lobule (BA7) after SCS. rCBF was also shown to be increased in the contralateral thalamus and contralateral inferior parietal lobule (BA40), and ipsilateral superior parietal lobule (BA7) when we moved the affected side to the left. BA7 is the secondary somatosensory area (S2), and BA40 is the parietal association area. These areas play important roles for cognition of the somatosensory input.

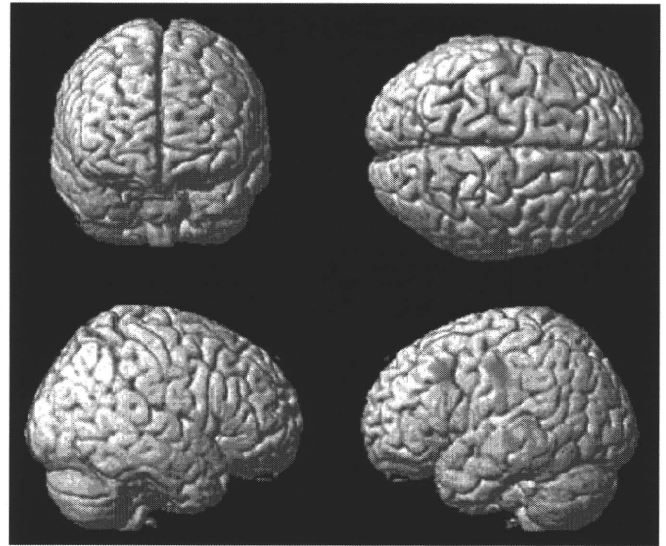


Fig. 3. Areas of significantly increased rCBF correlated to the VAS reduction rate after SCS, rendered in the normalized images, indicate ipsilateral to affected side of dorsolateral prefrontal cortex (BA9), ipsilateral lateral precentral cortex (BA6), and bilateral medial prefrontal (BA8) (threshold,  $p < 0.05$ ).

One interesting finding of this study is that neither the contralateral primary motor cortex (M1) nor S1 corresponding to the affected leg showed rCBF change after SCS. This finding is contrary to previous reports that the contralateral S1 and the contralateral paracentral regions are activated during SCS as shown by electrophysiological methods (Poláček et al., 2007) and fMRI (Stancák et al., 2008). We attribute this difference to the fact that we performed PET scanning before and after SCS rather than during SCS as in the previous studies. During SCS, the patient often feels a stimulating sensation, and this might influence S1. After SCS, this sensation might diminish quickly; consequently, activation of S1 and paracentral regions would normalize. Moreover, the pain relief continues for several hours after SCS. Thus, S2 and the parietal association area are modulated by SCS and would control the threshold of the chronic pain for several hours after SCS.

An important finding is that the contralateral thalamus was shown to be activated in the post-SCS phase after the affected side was adjusted to the left. This finding is contrary to that of a previous report based on fMRI that did not describe thalamic activation during SCS (Stancák et al., 2008). It is also reported that the thalamus contralateral to the painful side shows hypometabolism in cases of central pain (De Salles and Bittar, 1994; Laterre et al., 1998). Hsieh et al. (1995) reported that rCBF in the contralateral thalamus was decreased by the peripheral nerve block with lidocaine in the mononeuropathy patients. We suppose this method might inhibit the sensory input of the peripheral to spinal cord and it might reduce the spino-thalamic information, resulting to the reduction of the contralateral thalamic activity. In our study, however, SCS never blocks the sensory input and it just controls the pain. So the result in this study is different from the previous report of Hsieh et al. Although the detailed role of the contralateral thalamus in the pathology of

Table 4  
Increased rCBF after SCS covariate with pain reduction rate.

Area	Cluster		Talairach coordinates (x, y, z mm)	Voxel equiv. Z
	P (corrected)	Size (voxels)		
(A) I. dorsolateral prefrontal (BA9)	0.001	396	−44.8, 14.1, 32.1	5.59
(B) I. lateral precentral (BA6)	0.002	559	−44.8, −18.8, 34.0	5.18
(C) C. Sup. prefrontal (BA8)	0.008	168	13.3, 20.0, 53.6	4.18
(D) I. Sup. prefrontal (BA8)	0.01	112	−18.4, 14.1, 49.7	4.08

I, ipsilateral to affected side; C, contralateral to affected side; Bi, bilateral; Sup, superior.

neuropathic pain remains unclear, it is possible that SCS induces neuronal activity in contralateral thalamus, resulting in pain relief, and that the thalamus alters the pain threshold and sensory cognition after SCS, as previously reported (García-Larrea et al., 1999).

It was shown that the ACC, dorsolateral prefrontal cortex, and orbitofrontal cortex were activated after SCS. The ACC and prefrontal cortex are reported to be involved in the modulation of pain and emotion. The activation of prefrontal cortex and ipsilateral lateral precentral cortex was correlated with the degree of SCS efficacy (Table 4, Fig. 3). A previous report on MCS showed correlation between pain relief and ACC activation (Kishima et al., 2007; Peyron et al., 2007). Peyron et al. (2007) also reported that the prefrontal region, orbitofrontal region, and ACC act as descending (top–down) inhibitory controls for pain threshold in patients treated with MCS. Ochsner et al. (2004) reported that the prefrontal region and ACC recruit the up- and down-regulation of negative emotion. It has been reported that the activity of the right ventrolateral prefrontal region correlates with reduced negative emotional experience (Wager et al., 2008) and that fear of various types of physical pain predicts activation of the ventrolateral frontal region and anterior and posterior cingulate regions (Ochsner et al., 2006). Furthermore, because the ACC and prefrontal area are components of the brain reward system, it is possible that this system is also activated by SCS. In line with these findings, SCS itself and/or pain relief induced by SCS would control the emotional aspects of pain, resulting in a long lasting effect. The role of ipsilateral precentral area activated after SCS is not clear. The activation of dorsolateral prefrontal regions would reflect the most of the patients' satisfaction.

It was reported that rCBF increases to noxious stimuli are observed in S2, S1, thalamus, ACC, dorsal parietal, and prefrontal area (Peyron et al. 2000). SCS during heat stimuli increased rCBF in S2, S1, and posterior insula (Stancák et al. 2008). Thalamus, ACC, dorsal parietal, S2 and prefrontal regions were activated after SCS with neuropathic pain in this study. In line with those results, we could suppose that both acute pain stimuli and pain reduction by SCS would induce the neuronal activation in the similar regions. After SCS for patients with neuropathic pain, the change of sensory input, pain cognition, attention, and memory network would activate thalamus, parietal areas, ACC, and prefrontal areas.

## Conclusions

For treatment of neuropathic pain, SCS controls pain cognition by modulating the thalamus and parietal association area. SCS also controls the emotional aspects of pain by modulating the prefrontal region and ACC. These findings support the use of SCS for treatment of neuropathic pain.

## References

- Börjesson, M., Andrell, P., Lundberg, D., Mannheimer, C., 2008. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris—a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. *Pain* 140, 501–508.
- Cruccu, G., Aziz, T.Z., García-Larrea, L., Hansson, P., Jensen, T.S., Lefaucheur, J.P., Simpson, B.A., Taylor, R.S., 2007. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* 14, 952–970.
- De Salles, A.A., Bittar Jr., G.T., 1994. Thalamic pain syndrome: anatomic and metabolic correlation. *Surg. Neurol.* 41, 147–151.
- Dworkin, R.H., Backonja, M., Rowbotham, M.C., Allen, R.R., Argoff, C.R., Bennett, G.J., Bushnell, M.C., Farrar, J.T., Galer, B.S., Haythornthwaite, J.A., Hewitt, D.J., Loeser, J.D., Max, M.B., Saltarelli, M., Schmader, K.E., Stein, C., Thompson, D., Turk, D.C., Wallace, M.S., Watkins, L.R., Weinstein, S.M., 2003. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.* 60, 1524–1534.
- Finnerup, N.B., Otto, M., McQuay, H.J., Jensen, T.S., Sindrup, S.H., 2005. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118, 289–305.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., 1991. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11, 690–699.
- Friston, K.J., Ashburner, J., Poline, J.B., Frith, C.D., Heather, J.D., Frackowiak, R.S.J., 1995a. Spatial registration and normalization of images. *Hum. Brain Mapp.* 2, 165–189.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1995b. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguère, F., Sindou, M., Laurent, B., 1999. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83, 259–273.
- Hautvast, R.W., Ter Horst, G.J., DeJong, B.M., DeJongste, M.J., Blanksma, P.K., Paans, A.M., Korf, J., 1997. Relative changes in regional cerebral blood flow during spinal cord stimulation in patients with refractory angina pectoris. *Eur. J. Neurosci.* 9, 1178–1183.
- Hsieh, J.C., Belfrage, M., Stone-Elender, S., Hansson, P., Ingvar, M., 1995. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 63, 225–236.
- Katayama, Y., Yamamoto, T., Kobayashi, K., Kasai, M., Oshima, H., Fukaya, C., 2001. Motor Cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 77, 183–186.
- Kapur, S., Meyer, J., Wilson, A.A., Houle, S., Brown, G.M., 1994. Activation of specific cortical regions by apomorphine: an [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study in humans. *Neurosci. Lett.* 176, 21–24.
- Kiebel, S.J., Ashburner, J., Poline, J.B., Friston, K.J., 1997. MRI and PET coregistration—a cross validation of statistical parametric mapping and automated image registration. *NeuroImage* 5, 271–279.
- Kiriakopoulos, E.T., Tasker, R.R., Nicosia, S., Wood, M.L., Mikulis, D.J., 1997. Functional magnetic resonance imaging: a potential tool for the evaluation of spinal cord stimulation: technical case report. *Neurosurgery* 41, 501–504.
- Kishima, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., Yoshimine, T., 2007. Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J. Neurosurg.* 107, 43–48.
- Kumar, K., Hunter, G., Demeria, D., 2006. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58, 481–496.
- Kumar, K., Taylor, R.S., Jacques, L., Eldabe, S., Meglio, M., Molet, J., Thomson, S., O'Callaghan, J., Eisenberg, E., Milbouw, G., Buchser, E., Fortini, G., Richardson, J., North, R.B., 2007. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 132, 179–188.
- Laterre, E.C., De Volder, A.G., Goffinet, A.M., 1998. Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51, 427–428.
- Loeser, J.D., Treede, R.D., 2008. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 137, 473–477.
- Manca, A., Kumar, K., Taylor, R.S., Jacques, L., Eldabe, S., Meglio, M., Molet, J., Thomson, S., O'Callaghan, J., Eisenberg, E., Milbouw, G., Buchser, E., Fortini, G., Richardson, J., Taylor, R.J., Goeree, R., Sculpher, M.J., 2008. Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur. J. Pain* 12, 1047–1058.
- Meyerson, B.A., Lindererth, B., 2000. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol. Res.* 22, 285–292.
- Morita, I., Keith, M.W., Kanno, T., 2007. Dorsal column stimulation for persistent vegetative state. *Acta Neurochir., Suppl.* 97 (Pt.1), 455–459.
- Oakley, J.C., Prager, J.P., 2002. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine* 27, 2574–2583.
- Ochsner, K.N., Ray, R.D., Cooper, J.C., Robertson, E.R., Chopra, S., Gabrieli, J.D., Gross, J.J., 2004. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage* 23, 483–499.
- Ochsner, K.N., Ludlow, D.H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G.C., Mackey, S.C., 2006. Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain* 120, 69–77.
- Pedrini, L., Magnoni, F., 2007. Spinal cord stimulation for lower limb ischemic pain treatment. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 6, 495–500.
- Peyron, R., Laurent, B., García-Larrea, L., 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.* 30, 263–288.
- Peyron, R., Faillenot, I., Mertens, P., Laurent, B., García-Larrea, L., 2007. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *NeuroImage* 34, 10–21.
- Poláček, H., Kozák, J., Vrba, I., Vrána, J., Stancák, A., 2007. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1291–1302.
- Schechtman, G., Song, Z., Ultenius, C., Meyerson, B.A., Lindererth, B., 2008. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* 139, 136–145.
- Schlaier, J.R., Eichhammer, P., Langguth, B., Doenitz, C., Binder, H., Hajak, G., Brawanski, A., 2007. Effects of spinal cord stimulation on cortical excitability in patients with chronic neuropathic pain: a pilot study. *Eur. J. Pain* 11, 863–868.
- Shealy, C.N., Mortimer, J.T., Reswick, J.B., 1967. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns. *Anesth. Analg.* 46, 489–491.
- Stancák, A., Kozák, J., Vrba, I., Tintera, J., Vrána, J., Poláček, H., Stancák, M., 2008. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur. J. Pain* 12, 137–148.
- Taylor, R.S., 2006. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract.* 6, 22–26.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, Stuttgart.
- Wager, T.D., Davidson, M.L., Hughes, B.L., Lindquist, M.A., Ochsner, K.N., 2008. Prefrontal–subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron* 59, 1037–1050.
- Yakhnitsa, V., Lindererth, B., Meyerson, B.A., 1999. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 79, 223–233.

## Spinal Cord Stimulation for Central Poststroke Pain

### Mohamed M. Aly, MD

Department of Neurosurgery,  
Osaka University Graduate School of  
Medicine,  
Osaka, Japan

### Youichi Saitoh, MD, PhD

Department of Neuromodulation  
and Neurosurgery,  
Center for Advanced Science and  
Innovation,  
Osaka University,  
Osaka, Japan

### Koichi Hosomi, MD, PhD

Department of Neuromodulation  
and Neurosurgery,  
Center for Advanced Science and  
Innovation,  
Osaka, Japan

### Satoru Oshino, MD, PhD

Department of Neurosurgery,  
Osaka University Graduate School of  
Medicine,  
Osaka, Japan

### Haruhiko Kishima, MD, PhD

Department of Neurosurgery,  
Osaka University Graduate School of  
Medicine,  
Osaka, Japan

### Toshiki Yoshimine, MD, PhD

Department of Neurosurgery,  
Osaka University Graduate School of  
Medicine,  
Osaka, Japan

#### Reprint requests:

Youichi Saitoh, MD, PhD,  
Department of Neuromodulation  
and Neurosurgery,  
Center for Advanced Science and  
Innovation, Osaka, Japan;  
2-2 Yamadaoka,  
Suita, 565-0871, Japan.  
E-mail: saitho@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

Received, August 28, 2009.

Accepted, January 2, 2010.

Copyright © 2010 by the  
Congress of Neurological Surgeons

**BACKGROUND:** Although spinal cord stimulation (SCS) has been shown to be effective for treating neuropathic pain of peripheral origin, its effectiveness for central poststroke pain (CPSP) is not well established.

**OBJECTIVE:** We report our experience with SCS in 30 consecutive patients with intractable CPSP.

**METHODS:** All patients underwent a percutaneous SCS trial. When patients decided to proceed, they received a permanent SCS system. Pain intensity was evaluated by a visual analogue scale (VAS). The Patient Global Impression of Change (PGIC) scale was also assessed at the latest follow-up visit as an indicator of overall improvement.

**RESULTS:** During trial stimulation, pain relief was good ( $\geq 50\%$  VAS score reduction) in 9 patients (30%), fair (30%–49% reduction) in 6 patients (20%), and poor ( $< 30\%$  reduction) in 15 patients (50%). Ten patients elected to receive a permanent SCS system. Nine of these 10 patients were followed long-term (mean, 28 months; range, 6–62 months). Seven patients reported significant pain relief on the VAS (5 = good and 2 = fair). On the PGIC scale, 6 of these 7 patients reported a rating of 2 (much improved) and 1 reported a rating of 3 (minimally improved). Of the remaining 2 patients, 1 reported a rating of 4 (no change) and 1 reported a rating of 5 (minimally worse). The median VAS score in the 9 patients decreased significantly from 8.6 (range, 6.0–10.0) to 4.5 (range, 3.0–8.0;  $P = .008$ ). There were no significant reported complications.

**CONCLUSION:** SCS may provide improved pain control in a group of patients with intractable CPSP and may have therapeutic potential for intractable CPSP.

**KEY WORDS:** Central poststroke pain, Medically refractory, Neurostimulation, Spinal cord stimulation

*Neurosurgery* 67[ONS Suppl 1]:ons206-ons212, 2010

DOI: 10.1227/01.NEU.0000382965.95819.73

Central poststroke pain (CPSP) is a type of neuropathic pain that affects approximately 1% to 8% of patients after stroke<sup>1,2</sup> and is characterized by pain and sensory dysfunction involving the area of the body that has been affected by the stroke.<sup>3</sup> Once present, CPSP rarely abates, causing a considerable long-term impact on patient's quality of life.<sup>4</sup> Although amitriptyline and gabapentin are usually the drugs of first choice, they are often ineffective. In addition, the utility of amitriptyline is limited by its intolerable side effects, including dry mouth, urinary retention, arrhythmias, and sedation, especially in elderly stroke patients.<sup>5</sup>

The use of neurostimulation techniques has been proposed for severe medically refractory CPSP.<sup>6</sup> Deep brain stimulation has yielded vari-

able results,<sup>7</sup> whereas motor cortex stimulation (MCS) has been reported to achieve pain relief in approximately half of patients.<sup>8</sup> MCS involves implanting electrodes over the motor strip through a craniotomy. Its use is correspondingly restricted to well-established functional neurosurgical centers.<sup>6</sup>

Spinal cord stimulation (SCS) is the most widely used neurostimulation technique for chronic pain because it is minimally invasive, has a low complication rate, and is generally effective.<sup>9</sup> SCS has been proven effective for various types of neuropathic pain of peripheral origin, in particular, failed back surgery syndrome and peripheral neuropathy.<sup>9</sup> In contrast, SCS is considered ineffective for central neuropathic pain, including CPSP.<sup>7</sup> However, the efficacy of SCS for CPSP has not been adequately explored, and there are only a few reports of its use in a small number of patients.<sup>6,7,10,11</sup> To evaluate the efficacy of SCS in CPSP, we retrospectively reviewed our clinical data from SCS in 30 consecutive

**ABBREVIATIONS:** CPSP, central poststroke pain; MCS, motor cortex stimulation; SCS, spinal cord stimulation; VAS, visual analogue scale

patients with intractable CPSP and report the results of trial as well as long-term stimulation.

## PATIENTS AND METHODS

### Patient Population

Between May 2002 and July 2009, 87 patients with medically refractory CPSP underwent one or more of the following neuromodulatory procedures at the Department of Neurosurgery of Osaka University Hospital: MCS (13 patients), repetitive transcranial magnetic stimulation (59 patients), or SCS (30 patients). We reviewed the records of the 30 consecutive patients with medically refractory CPSP who underwent SCS trials or implantations. They included 21 men and 9 women, with a mean  $\pm$  standard deviation age of  $64.8 \pm 7.4$  years and a mean duration of pain before surgery of  $44.8 \pm 35$  months.

All patients were diagnosed with CPSP according to the following findings<sup>12</sup>: (1) development of pain after stroke, (2) sensory disturbance correlated with the cerebrovascular lesion, (3) pain located within the territory of sensory disturbance, and (4) exclusion of other causes of nociceptive and peripheral neuropathic pain, especially lumbar canal stenosis and poststroke shoulder pain caused by contracture deformity. Comprehensive neuropsychological assessment was performed in all patients to rule out serious psychiatric disorder or severe cognitive dysfunction. All patients had a poor response to medical treatment for at least 6 months before the SCS treatment, including antidepressants and anticonvulsant drugs.

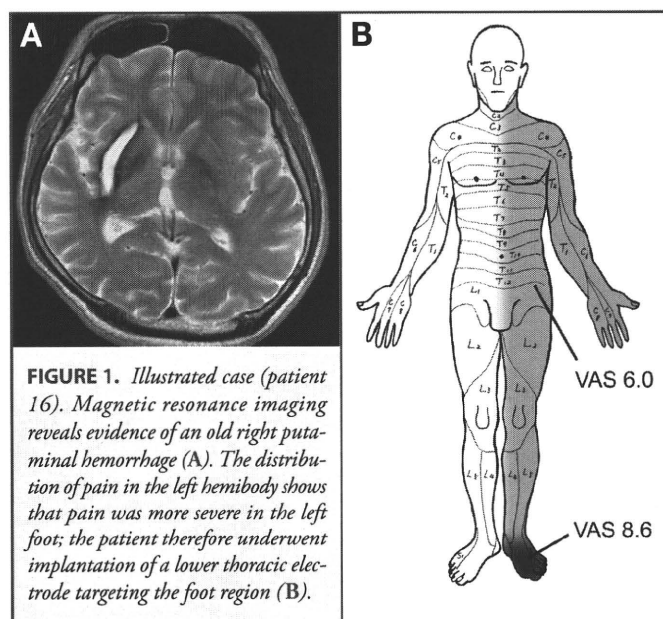
We used to recommend MCS as a primary neurostimulation option for patients with medically refractory CPSP. However, we found that some patients refused MCS because of the need for a craniotomy. Another group of patients had a poor response to repetitive transcranial magnetic stimulation, which predicted a poor response to MCS.<sup>13</sup> In these situations, we discussed an SCS trial as an alternative and less invasive option. Moreover, because SCS is most effective in well-localized pain,<sup>12</sup> we considered SCS in patients with restricted pain distribution or when pain had a wide distribution but the area with greatest pain and disability was restricted to a small area like a foot or hand (Figure 1).

The most frequent cause of stroke was putaminal hemorrhage ( $n = 12$ ; 40%), followed by thalamic hemorrhage ( $n = 9$ ; 30%). Other less frequent causes ( $n = 9$ ; 30%) are listed in Table 1. All patients had unilateral pain, which varied in distribution from single limb to hemibody pain (Figure 1). Allodynia was observed in 18 patients (60%) and hyperpathia in 11 patients (37%). Motor weakness was mild in 20 patients (Manual Muscle Test grade 4; 67%) and moderate in 3 patients (Manual Muscle Test grade 3; 10%).

### Trial Stimulation

With the patient under local anesthesia and in the prone position, a percutaneous lead with quadripolar electrodes (Pisces Quad, Model 3487A; Medtronic, Inc, Minneapolis, Minnesota) was inserted into the epidural space using a Touhy needle. The tip was advanced to the required spinal level: C4 to C7 for upper limb pain or T9 to T12 for lower limb pain. The electrodes were manipulated with fluoroscopic guidance so that the stimulation-induced paresthesia covered the entire region affected by pain.<sup>14</sup>

Using an externalized temporary lead connected to a test stimulator (Model 3625; Medtronic, Inc), trial stimulation was performed to evaluate the efficacy of pain relief before permanent implantation. During



**FIGURE 1.** Illustrated case (patient 16). Magnetic resonance imaging reveals evidence of an old right putaminal hemorrhage (A). The distribution of pain in the left hemibody shows that pain was more severe in the left foot; the patient therefore underwent implantation of a lower thoracic electrode targeting the foot region (B).

the trial period (2-7 days), patients were allowed to test the pain-relieving effects of several stimulation parameters and combinations of active electrodes. Thereafter, the temporary electrodes were removed, and patients were discharged. After counseling the patients in the outpatient clinic, those who decided to proceed were scheduled for implantation of a permanent SCS system.

### Implantation of Permanent SCS System

A permanent lead was implanted in a similar manner as used for the trial lead and was anchored subcutaneously. A second trial stimulation was performed to verify consistent efficacy. Finally, an implantable pulse generator (Itrel III Model 7425 or Synergy Model 7427 V; Medtronic, Inc) was implanted in the left lower abdomen or anterior chest with the patient under general anesthesia.

### Evaluation of Pain Relief

Pain intensity was evaluated using a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain) at baseline, during the trial, and at follow-up visits every 6 months. In patients with wide regions of pain, the VAS score was assessed independently for each region, and the target area for SCS was determined based on the area with greatest pain and disability (Figure 1).

In addition, the Patient Global Impression of Change (PGIC) scale was assessed at the latest follow-up visit after the permanent implant. The PGIC scale indicates overall improvement according to a 7-point categorical scale: 1, very much improved; 2, much improved; 3, minimally improved; 4, no change; 5, minimally worse; 6, much worse; and 7, very much worse. The ratings 2 and 1 were considered clinically significant improvement.<sup>15</sup>

During data analysis, the degree of pain relief was classified into 3 categories: good ( $\geq 50\%$ ), fair (30%-49%), or poor ( $< 30\%$ ) based on the percentage of reduction of the VAS score: [% reduction =  $(\text{VAS}_{\text{pre-stimulation}} - \text{VAS}_{\text{post-stimulation}}) / \text{VAS}_{\text{pre-stimulation}} \times 100\%$ ].<sup>13</sup> Pain relief of fair or better was considered clinically significant based on a report documenting that a pain reduction as low as 30% corresponds to clinically meaningful success.<sup>15</sup>