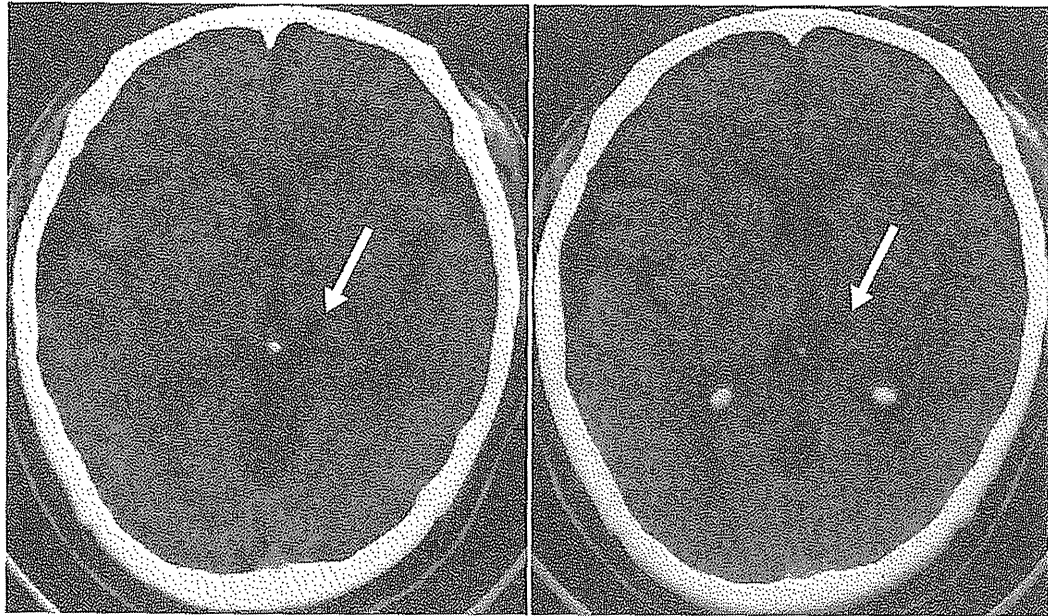


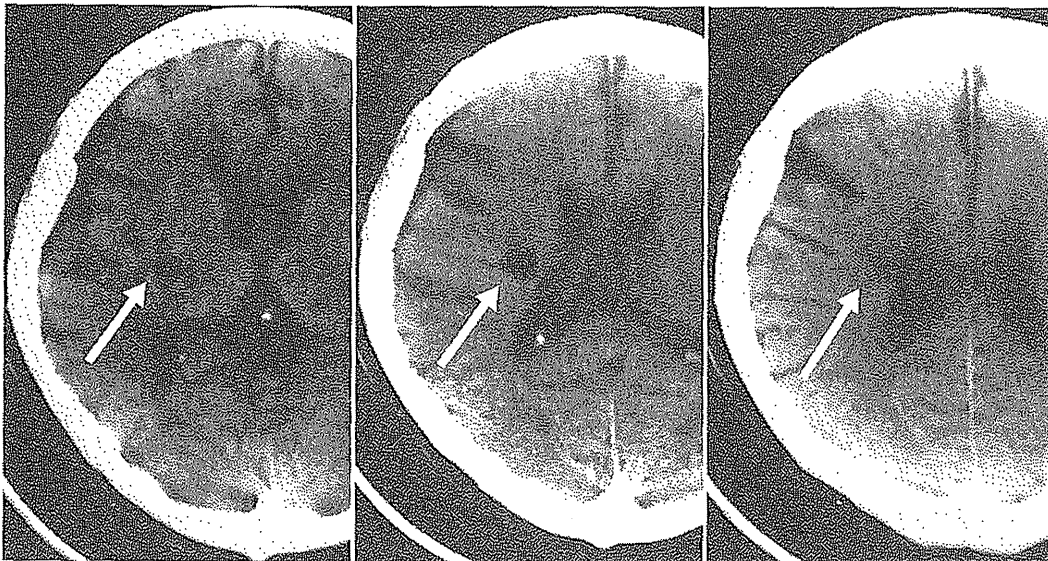
図1 脳卒中後疼痛症例のMRイメージ
どちらの症例も視床を中心に病巣を認める。

によって誘発される疼痛), dysesthesia (不快な異常感覚を伴った疼痛) などが認められる。

脳卒中後疼痛の出現頻度は8～35%と報告者によって差を認めるが、これは母集団ならびに疼痛の定義の違いによるもので、脳卒中後に激しい痛みを呈する頻度は8～14%と報告^{2)～5)}されている。疼痛が出現する時期についても報告者によって差を認めるが、Andersonら³⁾のすべての脳卒中症例を含んだ報告では、1カ月以内が63%、1～6カ月が19%、6カ月以降が19%であった。一方、視床に病変を有するものに限ると1～3カ月が36%、3～6カ月が12%、6～12カ月が6%、12カ月以上が11%と報告⁶⁾



(a) 視床に病巣を認める症例



(b) 被殻から放線冠にかけて病巣を認める症例

図2 脳卒中後疼痛症例のCTスキャン

されている。

脳卒中後疼痛発生のメカニズム

興奮性アミノ酸受容体である N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の選択的拮抗薬としての作用を有するケタミン，ならびに興奮性アミノ酸のシナプス伝達を抑制するバルピタール薬の脳卒中後疼痛に対する効果が確認されている⁷⁸⁾。しかし，われわれが施行した120症例の脳卒中後疼痛に対するケタミンテストの結果では，55症例がケタ

ミン陽性で65症例がケタミン陰性と判定された。しかし、自発痛が抑制されないと評価された症例の中でも、身体各部位の評価を行うと8症例ではアロディニアが著しく抑制されていた。これらの結果を総合すると、ケタミンは約50%の脳卒中後疼痛に有効であることが確認された⁹⁾。幻肢痛など末梢神経の損傷後に出現する神経障害性疼痛症例では、ほとんど全症例がケタミン陽性であった結果と明らかに異なり、脳卒中後疼痛発生のメカニズムの複雑さを意味しているものと考えられる。

脳卒中後疼痛の薬理的評価の目的

治療が困難なことの多い脳卒中後疼痛症例の治療方針を決定するためには、薬理的評価が有効である。われわれは、視覚的評価尺度 (visual analogue scale : VAS) で痛みの評価を行いつつ、薬物投与によるVASの変化を比較している。この評価法の特徴は、プラセボ投与から始め、少量ずつ段階的に薬物を投与するので、少量から連続的に多量投与までの効果を確認できることである。患者の訴える疼痛がどのような薬物にどの程度の投与量でどの程度反応するか、またはまったく反応しないかを明らかにすることができる。

一般的には、モルヒネテストは侵害受容性疼痛に有効であるが、神経障害性疼痛には無効のことが多い。また、チアミラールテストやケタミンテストは神経障害性疼痛で有効な症例が多く、侵害受容性疼痛では無効のことが多い。視床痛の症例では、前述のように各テストで除痛効果を認めない症例が数多く存在し、極端な症例ではチアミラールテストによって入眠する直前までVASが低下しない症例も120症例中17%存在した。このように、入眠する直前までVASが低下しない症例は、各種の治療に対して抵抗性であるので、侵襲を伴う外科的な治療法の適応から除くことができる。一方、ケタミンが有効な患者においては、ケタミン点滴療法を用いることも可能であり、治療法の決定のみならず、治療そのものに利用することができるメリットがある¹⁰⁾。

脳卒中後疼痛に対する薬理的評価の方法

モルヒネテストは、5分間隔で塩酸モルヒネを3 mg、合計15 mgまで静脈内投与し、その後ナロキソン0.2 mgを2回投与している。チアミラールテストは、同様に50 mgのチアミラール (現在はチオペンタール) を、5分間隔で合計250 mgまで静脈内投与している⁸⁾。また、途中で入眠した場合は、その時点で中止する。ケタミンテストは、ケタミン5 mgを5分間隔で合計25 mg投与する。いずれのテストもプラセボとして、薬物投与に先行して2回の生理食塩液投与を行う。また、薬物投与前と比較して、VASが40%以上減少したものを陽性、40%以下のものを陰性としている (図3)。

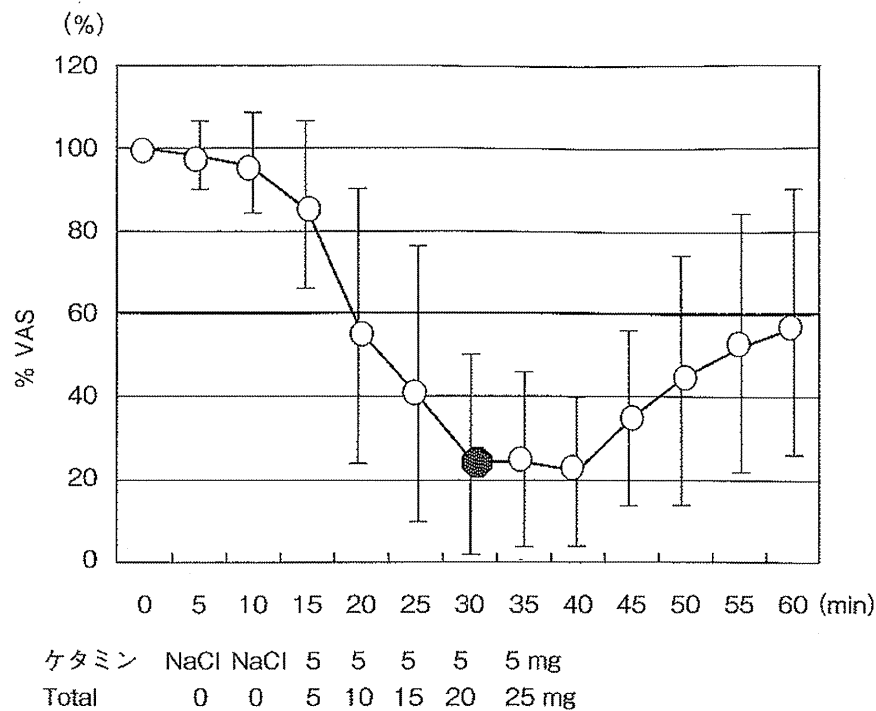


図3 ケタミンテスト

ケタミンテスト陽性の55症例について、ケタミン投与による視覚的評価尺度(VAS)の変化を平均したものである。ケタミン20mgの投与によってVASが平均で75%以上減少する。

(Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. Pain Res 2009 ; 24 : 191-9 より引用)

まとめ

多彩な薬理学的背景を有する脳卒中後疼痛に対しては、各種の方法を組み合わせた治療が必要となることが多い。難治性の疼痛が多い脳卒中後疼痛の治療については、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬の投与に加えて、大脳皮質運動野刺激、dual-leadを用いた脊髄刺激、ケタミンの点滴投与などの治療を併用する必要がある症例も少なくない⁹⁾¹⁰⁾。しかし、これまで難治性疼痛の代表と考えられてきた脳卒中後疼痛であっても、これらの治療を組み合わせることによって、満足できる除痛効果が得られるようになった。脳卒中後疼痛の原因病巣についての Dejerine と Roussy の最初の報告以来、すでに100年以上が経過しており、脳卒中後疼痛の治療体系の確立を望みたい。

参考文献

- 1) Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. Rev Neurol 1906 ; 14 : 521-32.
- 2) Hansson P. Post-stroke pain case study : Clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. Eur J Neurol 2004 ; 11 (S1) : 22-30.
- 3) Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, et al. Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995 ; 61 : 187-93.

- 4) Widar M, Samuelon L, Karlsson TS, et al. Long term pain condition after stroke. *J Rehab Med* 2002 ; 34 : 165-70.
- 5) Kumar B, Kalita J, Kumar G, et al. Central post-stroke pain : A review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg* 2009 ; 108 : 1645-57.
- 6) Nasreddine ZS, Saver JL. Pain after thalamic stroke : Right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. *Neurology* 1997 ; 48 : 1196-99.
- 7) Yamamoto T, Katayama Y, Tsubokawa T, et al. Usefulness of the morphine/thiamylal test for the treatment of deafferentation pain. *Pain Res* 1991 ; 6 : 143-6.
- 8) Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, et al. Pharmacological classification of central post-stroke pain : Comparison with the results of chronic motor cortex stimulation therapy. *Pain* 1997 ; 72 : 5-12.
- 9) Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Drug challenge test and drip infusion of ketamine for post-stroke pain. *Pain Res* 2009 ; 24 : 191-9.
- 10) 山本隆充, 大淵敏樹, 加納利和ほか. 神経障害性疼痛に対する Dual-lead を用いた脊髄刺激療法と low-dose ketamine 点滴療法の併用効果. *Pain Res* 2009 ; 24 : 9-15.

(山本 隆充, 片山 容一)

脊髄硬膜外刺激療法

大阪大学産学連携本部脳神経制御外科学

齋藤洋一

本術式の特徴

適応病態

脊髄硬膜外刺激療法 (spinal cord stimulation ; SCS) は難治性疼痛に対する低侵襲な治療法である。難治性とは、①6カ月以上に及ぶ痛みで、②薬物治療、ブロックによっても改善がなく、③多くは1日中痛い、慢性のもの、を一般にさす。たいていは神経障害性疼痛とよばれるもので、知覚伝導路に障害があるものをさし、神経機能異常が原因または、それによって惹起される疼痛と定義されている。

海外では狭心痛、末梢血行障害に対する有効例が多く報告されているが、日本では神経障害性疼痛の難治なケースに施行されている。最も有効性が高いのは適切な脊椎の手術が行われても痛みがとれない failed back surgery syndrome であり、複合性局所疼痛症候群、脳卒中後疼痛などが適応となる。

手術戦略

棒状電極による経皮穿刺による方法と、部分椎弓切除して、平板型 (paddle lead) を挿入する場合の2つの方法がある。刺激装置本体は開発のスピードが速く、現在はバッテリー内蔵型と充電式の2種類があり、ともに8極電極を2本通電することが可能で、刺激のパターンも複数の選択が可能になっている。

現在、日本では Medtronic, Inc と St. Jude Medical Japan Co., Ltd. の2社製品があり、よく似ているが、前者は電圧設定型で、後者は電流設定型であることが大きな違いである。2社とも残念なことにMRI対応になっておらず、今後MRI対応の機種が開発されることが望まれる。

手術所要時間

1～2時間

手術手技

術前準備

抗血小板薬を内服している患者が増えているが、経皮穿刺法の場合、内服を継続して施行している。『脳卒中治療ガイドライン2009』の「抜歯など小手術時には抗血小板薬は中止しない」に基づく。部分椎弓切除する場合には中止している。頸椎穿刺時には頸椎X線と頸椎MRI撮影を、腰椎穿刺時には腰椎X線と腰椎MRI撮影をし、硬膜外腔が十分な広さがあるか、failed back surgery syndromeの場合は、硬膜外腔が癒着して電極が通らないこともあるので、手術部位の検討を行う。

ポイント

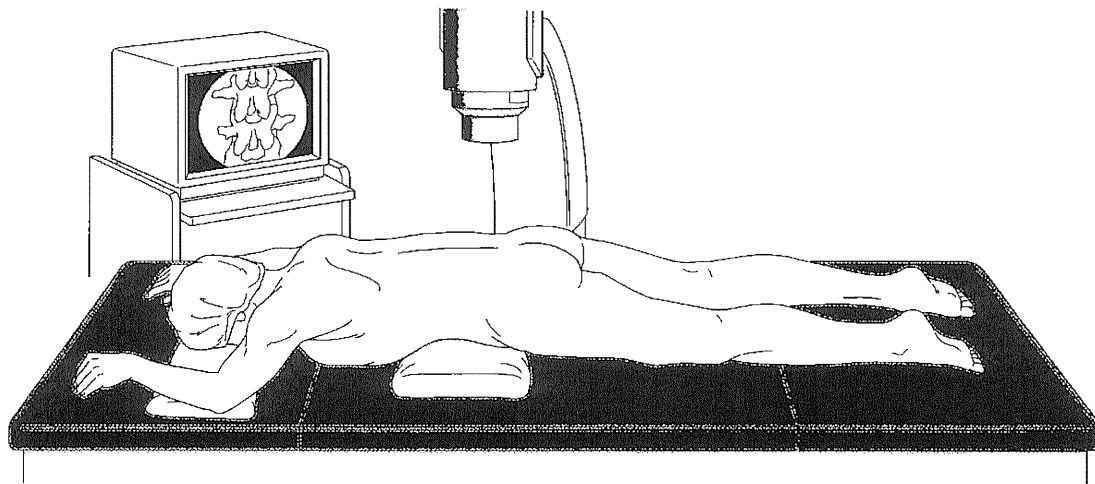
硬膜外腔を穿刺する際、腰椎穿刺時は下腹部下にマットを挿入して穿刺部位を高くする。頸椎穿刺時には前胸部下にマットを入れ、首を十分前屈させる。ともに椎間孔を広げるためである。透視装置の軸は脊柱に対して垂直になるようにする。

手術手技

側臥位で行うのと腹臥位で行うのと2つの方法があるが、腹臥位で行う施設が多い。図1のように透視装置を使って、傍脊柱から硬膜外腔穿刺針を黄色靭帯の抵抗のあるところまで刺入した後（図2）、内針を抜き、注射器に空気か生理食塩水を入れて針管に接続し、断続的に注射器の内筒に圧をかけながらゆっくりと針を進め、手指による押圧抵抗の消失の感覚により硬膜外腔への到達を確認するLOR法（loss of resistance法）を用いる（図3）。

図1 ポジショニング

腰椎穿刺の際は、穿刺部位を高くするように下腹部の下に枕を入れる。透視をセットする。



内針を抜きゆっくりと4または8極電極を挿入して、テスト刺激を繰り返して、疼痛部位を疼痛感が得られる部位がカバーする位置に電極を留置する (図4)。

図2 透視を使つての穿刺

大体45°くらいが目安で、まず椎弓にあてるように透視を見ながら、外側から刺入する。穿刺して椎弓に当たつたのを透視で確認している。

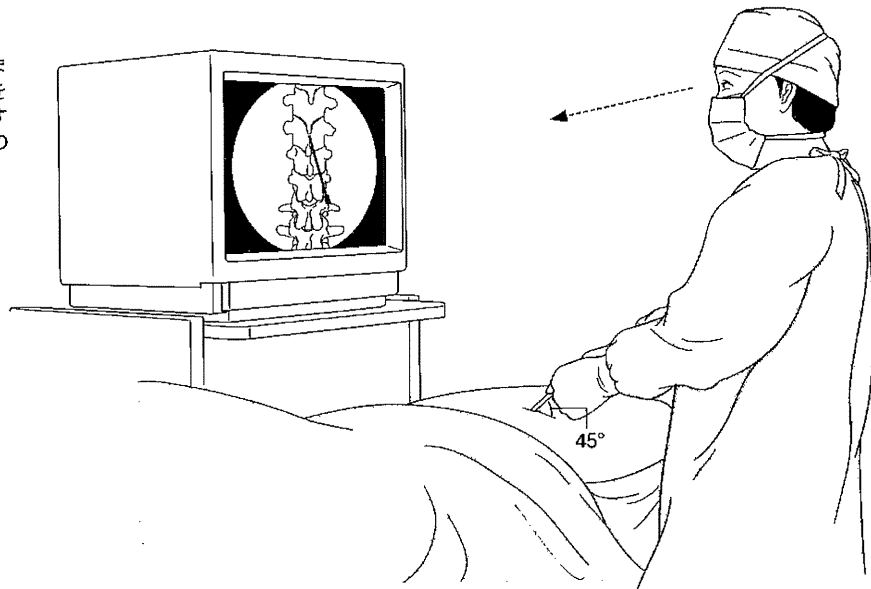


図3 脊髄硬膜外穿刺 (loss of resistance法)

生理食塩水を入れたシリンジを付けて、ゆっくり椎間孔に向かって、針を上方に向けて、進めていく。黄色靭帯を突き抜けると、生理食塩水が軽い圧で入るようになる。

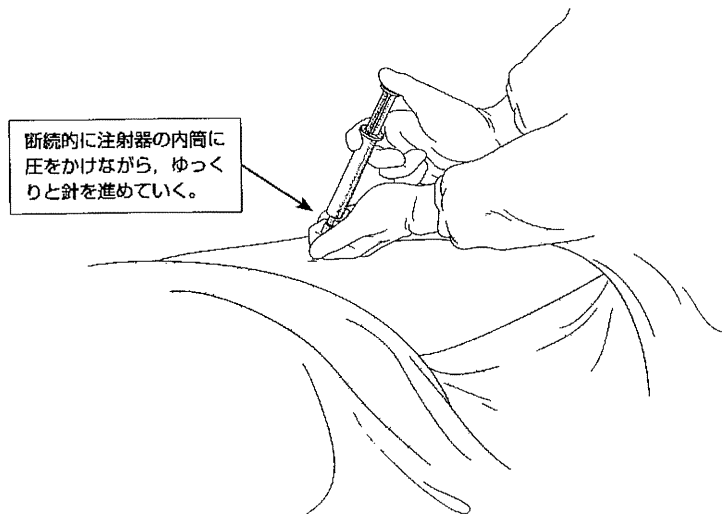
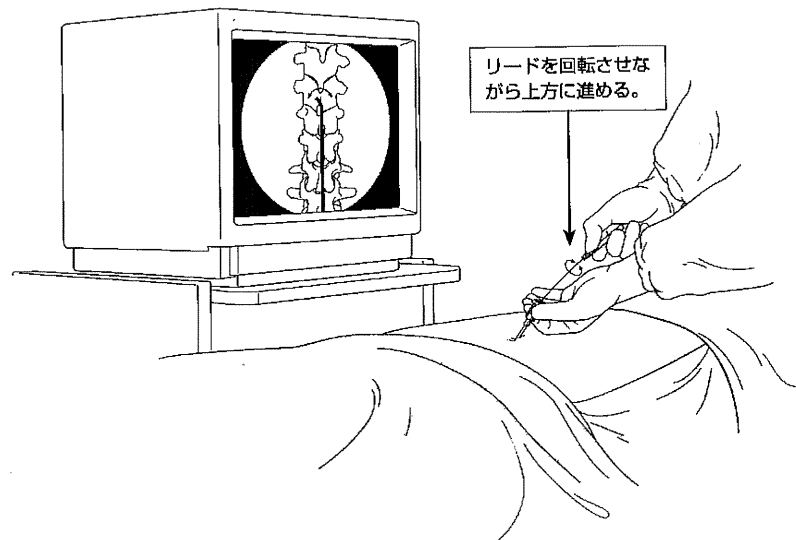


図4 電極リード挿入

電極リードを硬膜外にゆっくりと挿入する。血管撮影のカテーテルと同様に回転させながら、電極リードの先端を少し曲げて、ヘッドハンターカテーテルと同様の使い方で、透視を見ながら、ゆっくりと上方に進めていく。



この状態で皮膚に固定し、試験刺激を行う (図5)。最近では1椎体下からもう1本挿入し、2本を平行またはずらして留置して、2本の間で刺激を行う方法も採用される。電極を透視下で移動させていくときに、側方から脊椎の前面に回ってしまうことがあるので注意が必要である。前方に回ったときには、一般に試験刺激で前根が刺激されるため、刺激した肢が震える。そのようなときは透視を側面に回して、電極の位置を確認する。

埋め込むときのアンカーには数種類あるが、いずれも筋膜まで剥離して筋膜に縫い付ける (図6)。

図5 試験電極リード仮固定

試験刺激をして、疼痛部位と刺激感が得られる部位がほぼ一致したならば、針を抜き、皮膚に仮止めして、試験刺激を行う。アンカーを使って、皮膚に縫い付けてもよい。

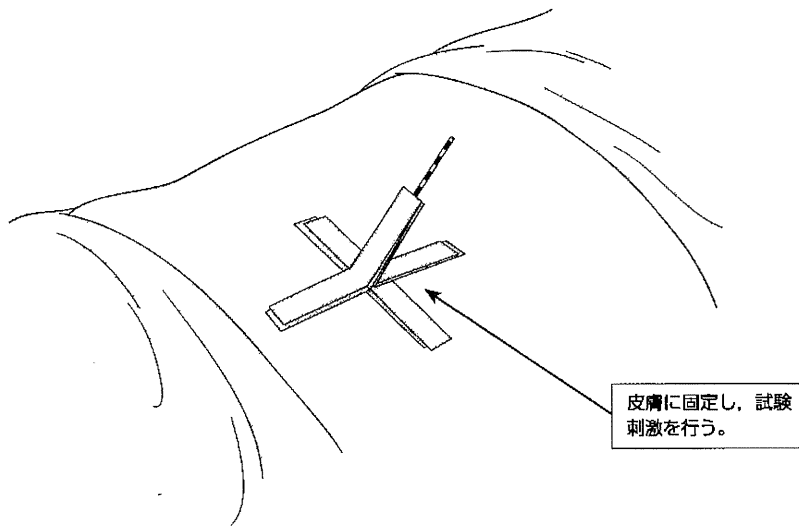
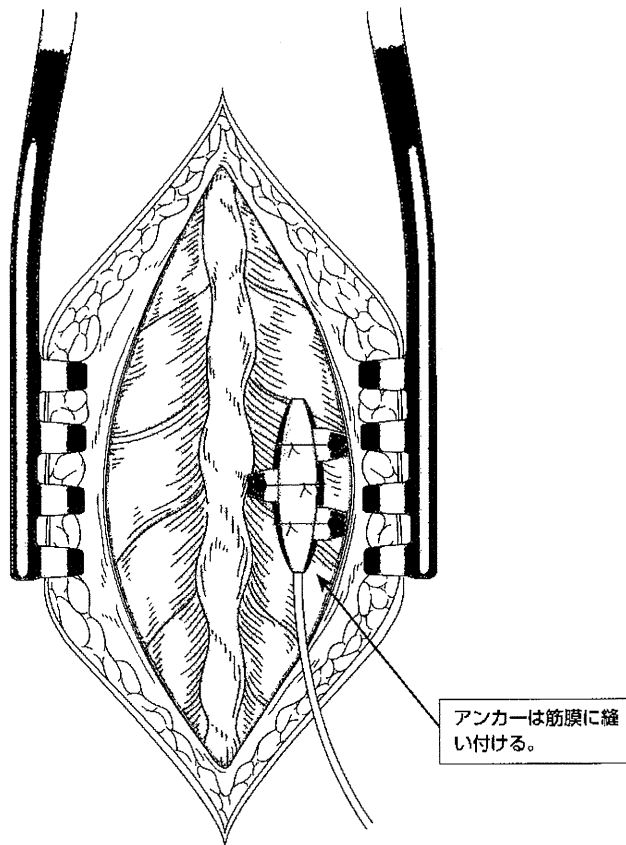


図6 アンカー固定

植込みを前提にした穿刺のときには、皮膚に3~5cmくらいの切開を加え、アンカーを用いて筋膜に縫い付ける。



腹部に刺激装置を埋めるポケットを作り，エクステンションリードに刺激装置を接続し，皮下を通して4極リードと接続して，すべてのシステムを埋没させる（図7～10）。

図7 延長リード線設置

パッサーを用いて，延長リード線を皮下トンネルに入れる。

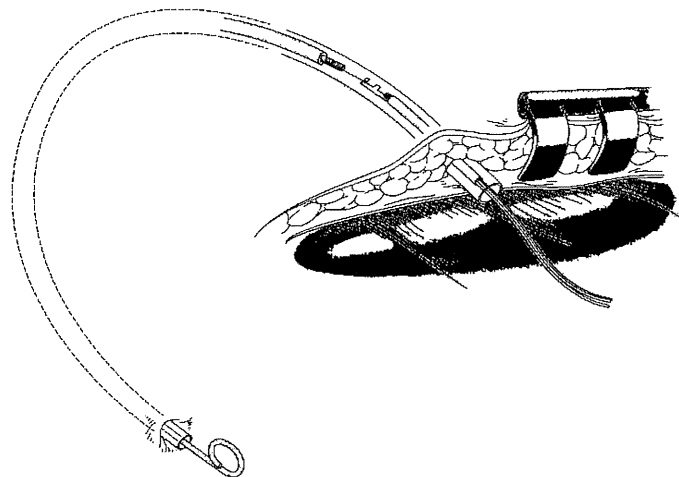
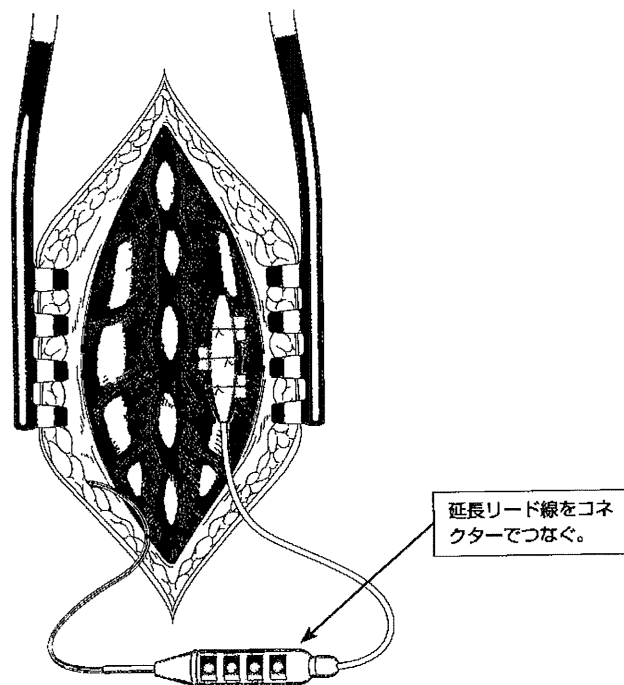


図8 刺激用リード線と延長リード線の結合

試験刺激で患者の除痛効果が得られたならば，再度，開創して刺激装置と接続するための延長リード線をコネクターでつなぎ，皮下に埋没させる。



ポイント

棒状電極の挿入操作はカテーテル操作に似ているが，ヘッドランプに見立てて，棒状電極の先端を導引させるとよい。製品によっては，スタイレットも固いもの，柔らかいものがあるようになっており，適宜変更して使用する。脊椎の前方に電極が回り込んでしまうことも多いので，遠視状態で何方からも電極位置を確認する。

脳神経外科医は一般に腰椎髄腔穿刺のトレーニングは受けているが，硬膜外穿刺のトレーニングを受けている医師は稀である。頸椎硬膜外穿刺は症例によっては危険であり，慎重になる合併症も起こりうる。必ず熟練したドクターのもとでトレーニングする必要がある。

図9 刺激装置の留置①

腹部に5cmくらいの切開を加えて、刺激装置を植込む。
特に男性の場合、ベルトとあたらない位置を選ぶ。

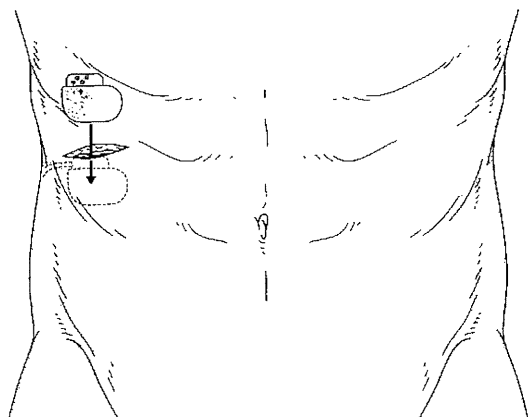
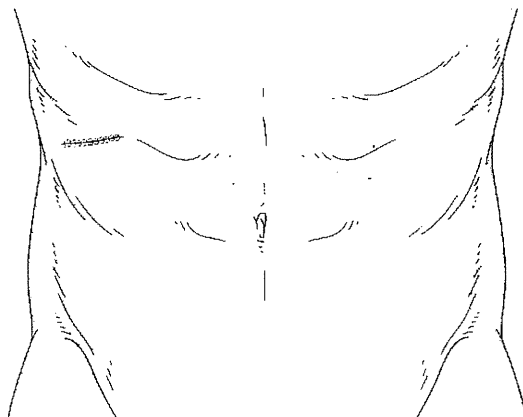


図10 刺激装置の留置②

延長リード線と刺激装置をつなぎ、システムすべてを皮下に植込み、皮膚を縫合する。



ここにご注意

術者によっては、電極の刺入、挿入操作にかなりの時間をかける場合があるが、神経障害性疼痛患者が腹臥位でじっとしていることによる肉体的、精神的負担は大きい。なるべく短時間に、1時間以内を目標に行っている。

ポイント

アンカーを用いて、電極リードを筋膜に刺入ポイント直近に固定し、ループ状の電極リードの端を筋膜上（皮下）にしておくことが、電極の移動を防止するコツである。これらの操作が適切でない場合、身体の前屈運動で電極が抜けやすい。

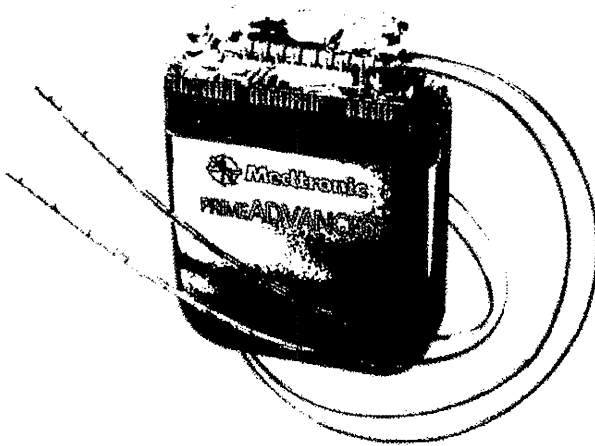
術後刺激の調整

最近では16極を操れるタイプの刺激装置が主流になってきている。それらでは刺激のパターンを4または8通りまで使えるようになっており、患者のインタビューを聞いていると、かつてのワンパターンで刺激していたときよりも、刺激の範囲がさまざまに変化することで、有効性が高くなっているように思われる。術後の刺激調整を入念に行うことで、患者の満足度は高くなる。Medtronic, Inc.の場合、医師の刺激条件設定のためにN'Vision®を準備する必要がある（図11, 12）。St. Jude Medical Japan Co., Ltd.の場合は、患者用プログラマーで、医師の設定も可能である（図13）。

合併症

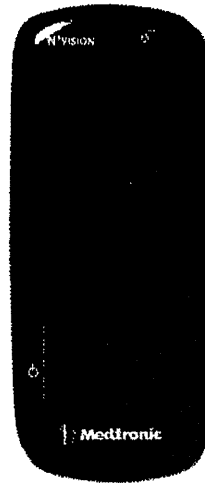
異物を体内に留置する治療であるので、感染症の危険性がある。電極の移動、断線もときに起こる。稀に金属アレルギーもある。頸椎穿刺、または平板型電極を部分椎弓切除で挿入した場合に、頸髄損傷の可能性があるため、重大な合併症となりうるため、術前にMRI精査を行い、脊柱管の広さ、ヘルニアの有無などについて検討しておく。平板型電極を頸椎に留置する際には、十分に椎弓切除して留置するほうが望ましいこともある。

図11 Medtronic, Inc.の電池式16極刺激装置 (PrimeAdvanced®)



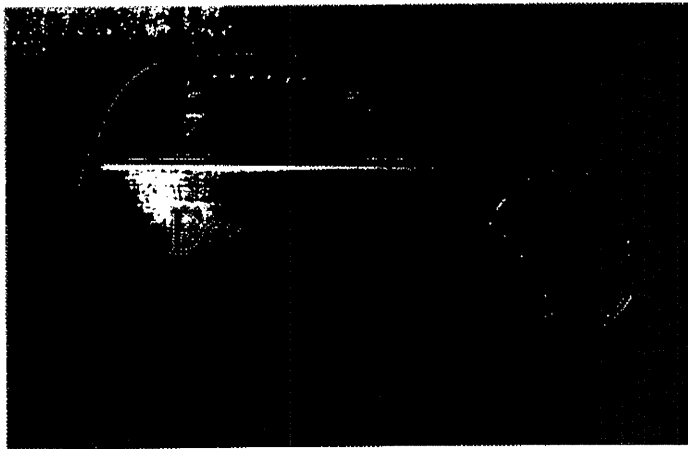
(日本メドトロニックより提供)

図12 Medtronic, Inc.の医師用刺激設定装置 (N'Vision®)



(日本メドトロニックより提供)

図13 St. Jude Medical Japan Co., Ltd.の充電式16極刺激装置 (Eon Mini™)



●文献

- 1) 齋藤洋一：難治性痛みの外科治療, 専門医・研修医教育ビデオ (機能的外科シリーズ2). Video Journal of Japan Neurosurgery, 2006 Nov.
- 2) Saitoh Y, Sumitani M, et al: Efficacy of spinal cord stimulation on post-stroke pain. Pain Research, 22 : 123-126, 2007.
- 3) 齋藤洋一：脊髄・末梢性難治性疼痛の治療. 脳神経外科ジャーナル, 17 : 222-227, 2008.
- 4) 齋藤洋一：脳神経外科手術のスタンダード 難治性疼痛. 脳神経外科速報, 19 : 134-139, 2009.
- 5) Aly MM, Saitoh Y, et al: Spinal cord stimulation for central post-stroke pain. Neurosurgery, 67 (ONS S1) : 206-212, 2010.

Electrical Stimulation of Primary Motor Cortex for Parkinson's Syndrome

Naoki Tani¹ and Youichi Saitoh^{1,2}

¹*Department of Neurosurgery,
Osaka University Graduate School of Medicine,*
²*Department of Neuromodulation and Neurosurgery,
Osaka University,
Japan*

1. Introduction

Deep brain stimulation (DBS) of several nuclei at the basal ganglia, mainly globus pallidus interna (GPi), and subthalamic nucleus (STN) is highly effective in controlling motor symptoms in patients with advanced Parkinson's disease (PD) (Krack et al., 1998; Limousin et al., 1998). However, several complications have been published by different groups with a large experience in DBS (Lyons et al., 2004; Umemura et al., 2003), and patients with poor response to levodopa or those with cognitive impairment, advanced age, considerable brain atrophy, cerebral ischemic foci in the white matter or Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III < 30 to 40 in the *off* condition are considered unsuitable patients for DBS, because of the increased surgical risk (Lopiano et al., 2002; Pahwa et al., 2005). On the other hand, STN DBS may improve axial symptoms at the beginning, but results are less rewarding at long-term follow-up (Bejjani et al., 2000; Kleiner-Fisman et al., 2003).

At the early of the 1990s, Tsubokawa introduced electrical motor cortex stimulation (EMCS) for the relief of central pain (Tsubokawa et al., 1991a, b). Its use has been extended to peripheral neuropathic pain conditions, and very recently to patients with movement disorders. EMCS might represent an alternative in patients who would not fulfill all DBS inclusion criteria. There has been some evidence that EMCS may relieve motor symptoms of patients with PD (Canavero et al., 2002; Pagni et al., 2005). However, there have also been a number of contradictory reports regarding the efficacy of EMCS in patients with PD. A number of reasons could account for the apparent discrepancies among different studies which may include different selection criteria, different surgical (i.e. extradural vs. subdural electrode) or methodological (i.e. stimulation frequencies) approaches, and importantly, different way of motor performance assessments. This report attempts to summarize current evidence on these topics.

2. Transcranial magnetic stimulation on primary motor cortex

Several studies have shown the transient benefit of the stimulation of primary motor cortex (M1) using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the symptoms of patients

with PD, such as akinesia, tremor, rigidity and depression. The benefits depend on stimulus frequency and the site of the stimulation; high frequency rTMS of M1 (5-25 Hz) improved the motor performance (Khedr et al., 2006; Lefaucheur et al., 2004), rTMS of the supplementary motor area (SMA) worsened performance of motor tasks at high frequencies (5-10 Hz) or improved UPDRS (Hamada et al., 2008) but reduced levodopa-induced dyskinesias at low frequency (1 Hz) (Boylan et al., 2001; Koch et al., 2005), and 5 Hz rTMS of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) demonstrated the benefit on depression of patients with PD (Pal et al., 2010). Recently, rTMS on M1 is expected to predict the efficacy of EMCS for patients with PD, for instance, we experienced a patient with akinesia in whom high frequency rTMS on M1 showed similar beneficial effect on motor symptom to the subsequent EMCS. In the patients with intractable pain, Andre-Obadia demonstrated that 20 Hz rTMS on M1 predicted the efficacy of subsequent EMCS for pain reduction (Andre-Obadia et al., 2006) and Hosomi et al reported that there is good correlation between the pain reduction with 5 Hz rTMS and that with EMCS (Hosomi et al., 2008). Thus, the rTMS technique might be used to better define the targets and the parameters of stimulation subsequently applied in chronic EMCS.

3. Surgical procedure

Basically, the surgical procedure of EMCS for Parkinson's Syndrome is same as that for intractable pain. Because of the small number of the reported case of EMCS for PD, there is still controversy, such as unilateral stimulation or bilateral stimulation, epidural electrode or subdural electrode. Detailed procedure of EMCS will be mentioned in this session. Previously the detailed methods were reported (Saitoh and Hosomi, 2009).

3.1 Pre-surgical preparation

Prior to the surgical procedure, the hand motor area is identified as a target of EMCS using fMRI or anatomical MRI. Because the lower limb motor area locates in the inter-hemispheric fissure, implanting an electrode on the lower limb motor area is difficult. Functional MRI (fMRI) (Figure 1) is useful to precisely localize the site of the M1, otherwise some anatomical landmarks can help to identify the central sulcus. The central sulcus is characterized by the lack of sulcal branches, and lies just anterior to the pars marginalis of the cingulate sulcus on the interhemispheric surface (Naidich et al., 2001; Naidich et al., 1995). The precentral knob sign corresponding to the hand motor area is easily identified on surface view of MRI (Figure 2).

3.2 Neuronavigation

After the identification of targeted area, neuronavigation is used to precisely identify M1 intraoperatively. Several kinds of navigation systems for neurosurgical assistance can be used to estimate the position of the central sulcus from skin surface (Tirakotai et al., 2007). Neuronavigation combined with fMRI data help to decide the best position for craniotomy and for placement of the stimulating paddle (Rasche et al., 2006). A drawback of neuronavigation is the requirement that the patient's head be fixed in a 3-point pin holder or vacuum headrest (Tirakotai et al., 2007), which several patients may not tolerate under local anesthesia. For this reason, other surgeons prefer not to fix the patient's head and operate without neuronavigation, and use the Taylor-Haughton instead of neuronavigation lines (Figure 3) (Greenberg, 2010).

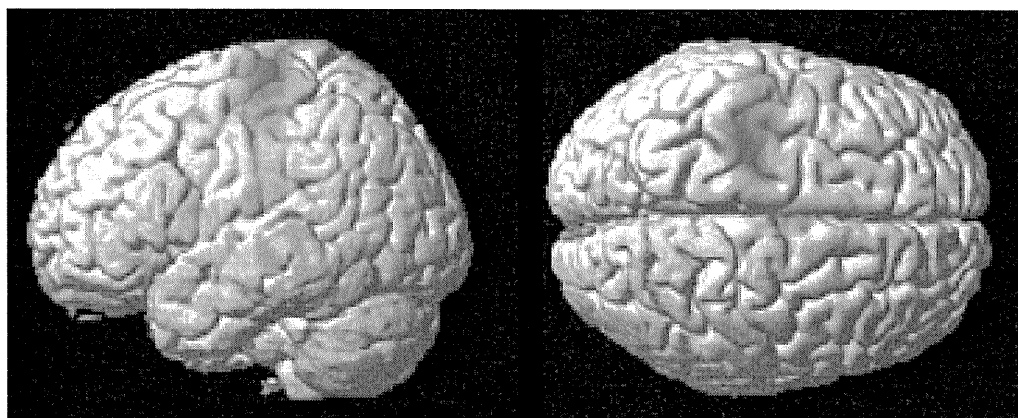


Fig. 1. Motor cortex localization using fMRI. During the acquisition of fMRI data (echo planar imaging), the patient performed twelve 30-second epochs of right hand grasp with identical rest epochs. Data analysis was performed in MATLAB 2008a (Math Works, Inc., Natick, MA) using Statistical Parametric Mapping software (SPM@; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England).

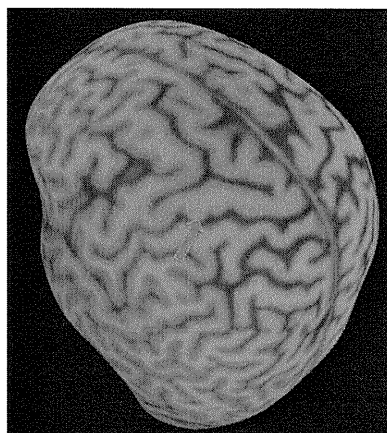


Fig. 2. Brain surface view of MRI. Red arrow indicates the left primary motor cortex hand area.

3.3 Anesthesia

Implantation of electrode is done under local anesthesia or general anesthesia. General anesthesia is induced with a loading dose of Remifentanyl 3–4 ng/ml in continuous infusion followed after 5–8 min by Propofol 5.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ as induction dose (Total intravenous anesthesia, TIVA). Endotracheal intubation is facilitated by vecuronium bromide 0.1 mg/kg; no further doses of muscle relaxants are administered throughout surgery. The lungs are mechanically ventilated with a 50% O₂ in air mixture, in order to maintain end tidal concentrations of CO₂ (ETCO₂) at 30–35 mmHg. Anesthesia is maintained with Remifentanyl (5–6 ng/ml, up to 7–8 ng/ml if necessary) and Propofol (2.5–3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$). At the end of the surgical procedure, all patients are awakened within 15–30 min from cessation of TIVA.

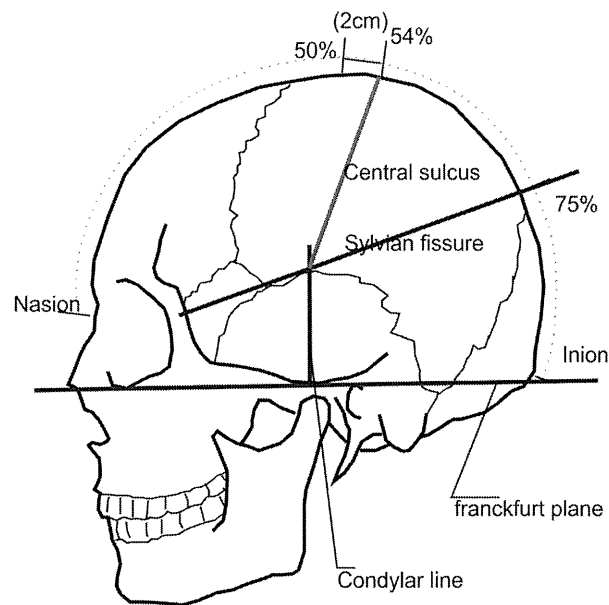


Fig. 3. Taylor-Haughton line indicates the position of the central sulcus from the scalp. The Frankfort plane is the line from the inferior margin of the orbit through the upper margin of the external auditory meatus. The distance from the nasion to the inion is measured across the top of the calvaria and is divided into quarters. The condylar line runs perpendicular to the baseline through the mandibular condyle (intersecting the line representing the sylvian fissure). The Sylvian fissure is approximated by a line connecting the lateral canthus to the point 3/4 of the way posterior along the arc running over convexity from nasion to inion. Central sulcus is drawn from 54% point on naso-inion line to the point where the Sylvian line cuts the condylar line.

3.4 Electrophysiological localization of hand motor area

For localizing central sulcus, most neurosurgeons employ somatosensory evoked potential (SSEP) using contralateral median nerve stimulation. The phase reversal of the N20 (sensory cortex) /P20 (motor cortex) waves is used to confirm the location of the central sulcus (Wood et al., 1988), using a multi-contact grid and the central scalp EEG leads or directly using the definitive 4-contact strip overlying the dura matter (Figure 4). Recently, an enlarged and displaced motor map for the hand area was described in patients with PD. Map shifts were found in the majority of the patients (Thickbroom et al., 2006). Therefore, electrode placement only with SSEP is often inadequate or impossible. According to Velasco et al. (Velasco et al., 2002), recording corticocortical evoked responses (CCER) is simple and reliable and superior to SSEPs. M1 stimulation elicits negative CCER over the frontal scalp, whereas the stimulation of primary sensory cortex (S1) elicits positive responses over parietal and occipital scalp regions.

Most neurosurgeons attempt intraoperative test stimulation by using the quadripolar or the grid electrodes. Test bipolar stimulation (210-1000 μ s –generally 400-500- μ s, 1-5 Hz up to 500Hz, at increasing voltage or intensity –up to 50 mA, anodally, but also cathodally) is applied by means of the contacts situated over M1. In general, the amplitude needed to produce motor responses is higher using epidural rather than subdural stimulation. Motor contraction can be elicited at relatively lower amplitudes when general anesthesia is not employed. 1Hz stimulation is preferred to higher frequencies, since the former does not

habituate and has less potential to trigger seizures. Muscle responses are recorded from muscle bellies of the contralateral upper limb, with EMG electrodes or visually.

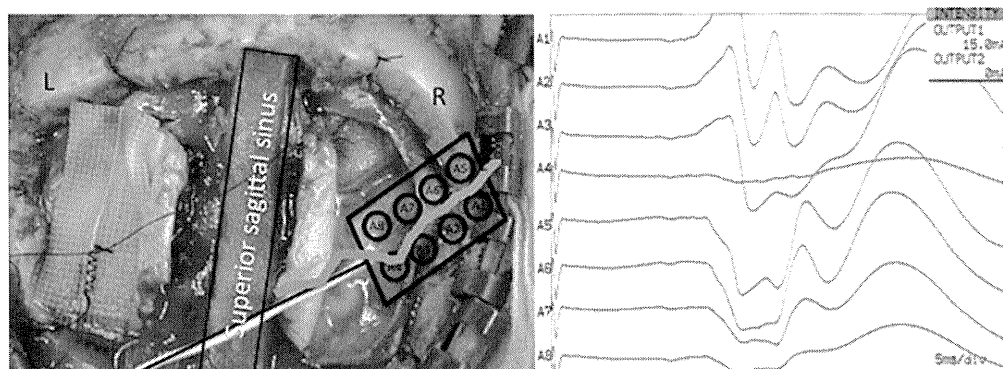


Fig. 4. SSEP recording on the right central sulcus using an eight contact subdural electrode. An eight-polar plate electrode (Specify Lead, 3998; Medtronic, Minneapolis, MN) was placed on the right central sulcus. Left median nerve was stimulated at wrist with stimuli consist of single shocks (0.5 ms, 4.7 Hz, 20 mA) to produce a small, but consistent contraction of the thumb. SSEPs were recorded from each cortical electrode referenced to the ipsilateral ear lobe. Individual SSEP signals were differentially amplified and filtered: 200 were averaged through a digital signal analyzer with sample interval of 100 msec. Blue line indicates the central sulcus confirmed by SSPE.

3.5 Electrode implantation

For EMCS, the great majority of investigators prefer epidural electrode to subdural electrode. This attitude is attributed largely to the greater risk of developing complications with subdural EMCS, such as cerebrospinal fluid leakage, difficulty in fixing the electrode, hemorrhage, and iatrogenic seizures. However, according to the physical model suggested by Holsheimer et al. (Holsheimer et al., 2007) and Manola et al. (Manola et al., 2007), subdural EMCS appears to be more energy-efficient, as compared with epidural EMCS. In some patients with brain atrophy, the cortical surface and the dura mater are wide apart, in which case patients may fail to respond to extradural stimulation: a subdural approach may be considered in selected cases.

There is no direct comparison study between unilateral EMCS and bilateral EMCS. Some investigator reported the bilateral effects in clinical outcome by unilateral EMCS (Cilia et al., 2008; Pagni et al., 2005). These bilateral effects of unilateral cortical stimulation are probably due to bilateral afferent and efferent connections between cortical and subcortical structures (Leichnetz, 1986).

The four-contact electrode array or 2 side-by-side 4-contact electrode strips is placed on the hand motor area. Some surgeons place the electrode perpendicular to the central sulcus above the precentral (cathode) and postcentral (anode) gyri for the supposed improved selectivity (Nguyen et al., 1999), others in a parallel fashion, i.e. with all contacts on the M1 or S1 (Canavero and Bonicalzi, 2002; Rasche et al., 2006). Moreover, no polarity-related difference in pain relief is seen for most patients with epidural electrodes (Katayama et al., 1998).

3.5.1 Epidural electrode

Canavero (Canavero et al., 2002, 2003) makes an oblique linear skin incision (6-10cm) parallel to and 1 cm ahead of or behind the projection of the central sulcus and then drills

two burr holes at a distance of 2-4 cm (plus a bony groove parallel to the paddle to accommodate the connector between the looping lead and the extension). A stimulating paddle is inserted from the edge of one burr hole into the epidural space overlying the precentral gyrus contralateral to more disabled side for movement disorders. The bony bridge between the two holes will then hold the plate in place and simultaneously reduce the durocortical gap (Figure 5). This technique entails no risk of epidural hematoma, and accidental displacement of the electrode has never been observed (S Canavero, personal communication)

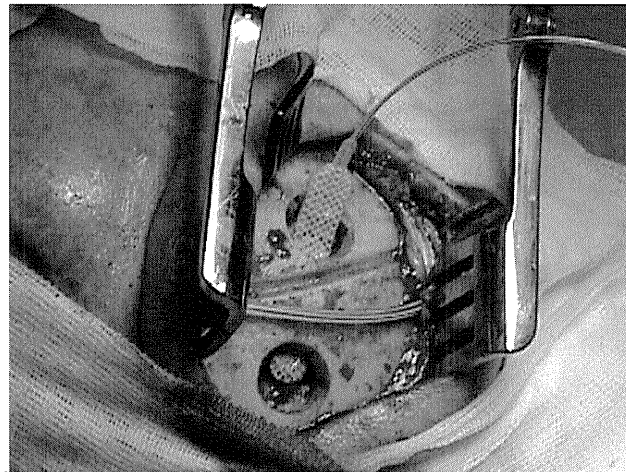


Fig. 5. Two burr-hole surgery is shown. The locations of burr holes are marked on the scalp depending on the anatomical landmarks (courtesy of Prof. Canavero).

3.5.2 Subdural electrode

In patients with advanced cortical atrophy, epidural stimulation may fail due to the durocortical separation. The cortical surface and interhemispheric surfaces subdurally may be elected as targets for stimulation. However, large bridging veins sometimes interfere with implantation on the interhemispheric surface. We perform bilateral craniotomy over superior sagittal sinus. After the opening of dura mater, the location of central sulcus is confirmed using phase reverse of the N20 component upon stimulation of the median nerve. A subdural quadripolar electrodes (Resume II, model 3587A; Medtronic, Minneapolis, MN) are then placed bilaterally on the M1 adjacent to the superior sagittal sinus. At the end of surgery, the lead extension is fixed to the dura or the border of the burr hole with a silk suture to prevent dislocation. However, migration of the electrodes seems to be more of a problem with a subdural than an extradural approach. A meticulous, watertight dural closure is mandatory to minimize the risk of cerebrospinal fluid leakage.

3.6 Test stimulation

After closure of the craniotomy, the electrode cable(s) is/are connected to trial stimulator. After 3 to 14 days period of test stimulation, the best stimulation parameters and electrodes are decided. There is considerable variation in the stimulation parameters; amplitudes range from 2 V to 6 V, rates from 10 Hz to 130 Hz, and pulse widths from 60 μ sec to 450 μ sec (Canavero et al., 2003; Canavero et al., 2002; Cilia et al., 2007; Cilia et al., 2008; Fasano et al., 2008; Gutierrez et al., 2009; Pagni et al., 2005; Strafella et al., 2007; Tani et al., 2007). The best

location and orientation of the electrode array are generally determined in such a way that bipolar stimulation with an appropriate pair of electrodes. Once the pulse width and frequency have been optimized, most investigators will increase stimulus intensities during the trial using a percentage of the motor threshold as a guide. Many investigators begin by increasing the intensity by 20% of the motor threshold and then increase by 20% increments thereafter to 80% of motor threshold.

3.7 Implantation of IPG

If the test stimulation improves the motor symptom, patients would be returned to the operating room and the electrode(s) is/are connected to implanted pulse generator(s) (Itrel III IPG; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), usually placed subcutaneously over the pectoralis muscle under general anesthesia (Figure 6).

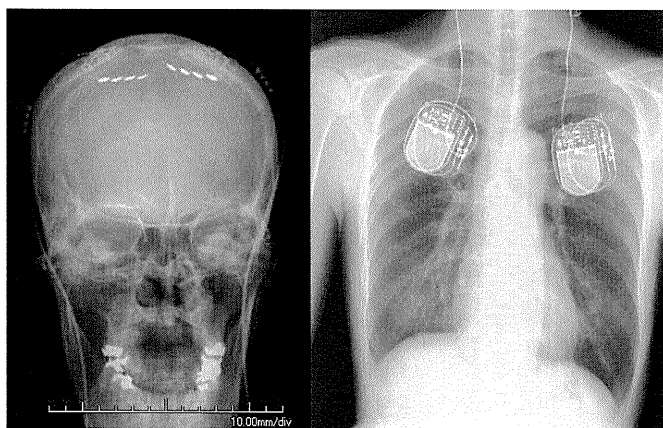


Fig. 6. Subdural electrodes implanted bilaterally on the primary motor cortex and pulse generators. The two Resume II electrodes are connected to pulse generators (Itrel III; Medtronic) that are implanted in the bilateral anterior chests.

4. Clinical outcome

Clinical outcomes from several studies were summarised in Table 1. Variable clinical outcomes after EMCS have been reported in the patients with PD. The limited case series available on literature and the differences in patient selection criteria and stimulus parameters may partly account for the variable clinical benefit reported so far. Basically, the degree of the clinical improvement obtained with EMCS is lower than that reported with DBS (Cilia et al., 2008; Gutierrez et al., 2009). Most of EMCS studies did not find significant mean changes between stimulation-on and stimulation-off in UPDRS part II and III (Cilia et al., 2008; Gutierrez et al., 2009; Strafella et al., 2007). On the other hand, motor evaluation in individual patients revealed clinical improvement during stimulation in comparison to STIM-OFF condition (Cilia et al., 2008; Fasano et al., 2008; Gutierrez et al., 2009; Strafella et al., 2007; Tani et al., 2007). These published data must be interpreted very cautiously, because they are from open labelled studies that involved only small numbers of patients from a few centres. The clinical benefits from EMCS were observed mainly in axial symptoms, such as gait, stooped posture and postural instability. Because axial symptom has small proportion in UPDRS-III (20/108), the benefit of EMCS for axial symptom does not change a lot in UPDRS-III score. Additionally, clinical improvement by EMCS occurs

Authors	Cases	Stimulation condition	clinical outcome
Cilla	6	epidural, unilateral, monopolar, 40-60 Hz, 3.0 ± 0.67 V, 180 -210 μ sec	No significant mean changes in UPDRS-II (40% improvement), UPDRS-III (20% improvement), as well as medication dose (15% reduction) between baseline, 6-month STIM-ON and 6-month STIM-OFF. Objective motor benefit was observed mainly in axial symptoms, such as gait, stooped posture and postural instability.
Pagni	6	epidural, unilateral, bipolar, 25-40 Hz, 2.5-6 V, 100-180 μ sec	UPDRS: tremor; bilaterally more than 80% reduction in 3 of 4 cases, rigidity; more than 50% reduction in 5 of 6 cases in contralateral side and in 4 of 6 cases in ipsilateral side, activities of daily living; more than 50% reduction in 3 of 6 cases, axial symptom.; more than 50% reduction in 3 of 6 cases, dyskinesia; more than 50% reduction in 4 of 5 cases, 11-70% reduction of L-dopa daily dose
Strafella	4	subdural, unilateral, 50 or 130 Hz, 3-5 V, 60-90 μ sec	No reduction of daily L-dopa dose, no significant difference in the UPDRS motor score between OFF stimulation (43.0 ± 7.9) and ON stimulation (39.5 ± 12.5).
Gutierrez	6	epidural, unilateral, bipolar, 10-30 Hz, 3-4.5 V, 330-450 μ sec	Mild improvement in 2 of 6 cases (14.7% and 7.3% improvement in UPDRS-III)(on stimulation on medication vs off stimulation on medication), $17.1 \pm 11.1\%$ reduction of L-dopa daily dose.
Canavero	3	epidural, unilateral, bipolar, 20-31 Hz, 2-3.5 V, 90-330 μ sec	Case 1; independent walk, absence of rigidity, trochlea, and tremor to all four limbs, 80% reduction of L-dopa daily dose. Case 2; 50% improvement of UPDRS-III, absence of freezing gait, tremor, improvement of bradykinesia, 70% reduction of L-dopa daily dose. Case 3; absence of tremor, rigidity, improvement of gait and speech.
Fasano	1	epidural, bilateral, bipolar, 130 Hz, subthreshold intensity, 120 μ sec	20% improvement of UPDRS-III, mainly in Axial score (UPDRS items 27-30).
Tani	1	subdural, bilateral, bipolar, 100 Hz, 1.8 V, 210 μ sec	50% improvement of UPDRS-III and dramatic improvement in walking

Table 1. Summary of clinical outcomes