

4

心理学的治療法

A 一般心理療法

はじめに

心理療法とは、人間の心理に注目し、治療的な働きかけを行うことである。もしくは、“患者の悩みや問題を、その背景にある歪んだ心的態度やその外的な表現として行動を修正することにより解決する治療法”と説明される¹⁾。精神分析、行動療法、来談者中心療法が心理療法の三大源流として知られているが、現在はその流派から派生した療法、それ以外のルーツを持つ療法など、さまざまな理論・技法が知られている。

一般的に、心理療法の過程は導入期、深化期、介入期、終結期に区分される。導入期では治療者と患者が治療的な人間関係を確立し、深化期では治療者は傾聴の姿勢を保って、患者により深い悩みを表現させて患者の問題を理解する。介入期では治療者が患者の問題を明確化し、その意味を解釈して患者の洞察を深め、終結期では治療者と患者の人間関係を少しずつ弱め、患者は治療者に対する依存関係から自立の方向へと向かうように援助する¹⁾。

本項では、神経障害性疼痛の臨床において、有用となる一般的な心理療法について言及する。実際には神経障害性疼痛に対する心理的働きかけというよりも、神経障害性疼痛という特殊なタイプの痛みの持続に苦しむ慢性疼痛患者の心理を理解し、適切な心理的サポートを行うことが、臨床的に重要である。

神経障害性疼痛の痛みの特徴と患者の苦悩

神経障害性疼痛を合併した際に生じる痛みは、通常の末梢における痛覚線維の自由神経終末を刺激した際に生じる痛みと異なり、痛覚伝導路の異所性の放電に伴う独特な表現で訴えられる痛みである。周囲の健康人は体験したことがない種類の痛みであるため、家族などには理解されにくい不愉快な痛みである。痛みが特殊であるうえに、周囲に共感されにくいことにより、さらに患者の苦しみが増しているという点が患者の心理を考えるうえで重要である。

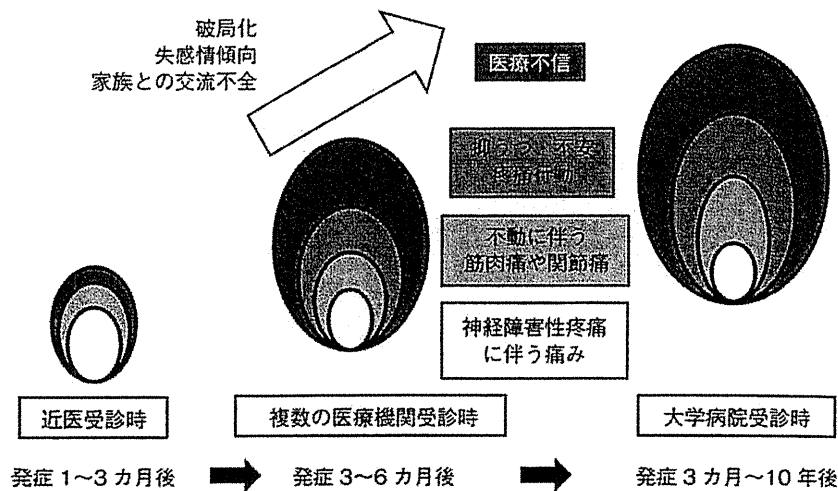


図 神経障害性疼痛を基礎とする慢性疼痛の遷延化とその質的变化
同じ症例でも、時間の経過で病態が変化しているという観点が重要

複合性局所疼痛症候群（CRPS）のように、複数の医療機関を受診しても診断されずに患者は困惑した後に、第三次医療機関でようやく神経障害性疼痛と診断される場合も多く、そのほとんどは診断されるまでは、“痛み表現が過剰な、心因性の痛みである”と誤解されている。整形外科入院治療を受けていた反射性交感神経性萎縮症（RSD）の症例で、多面的心理評定を行うミネソタ多面的パーソナリティ質問紙（MMPI）を経時的に施行したところ、周囲に痛みの苦しみを理解されないという不信の思いが募るなかで、心気症、抑うつ、ヒステリー傾向が増悪し、精神医学的病態が形成されていく具体症例も報告²⁾されている。

神経障害性疼痛の持続に伴い、図に示すように、神経障害性疼痛による痛みに加えて、患部を動かさなくなるための不動による筋肉痛と関節の拘縮による痛みが加わることがある。fear-avoidance メカニズムと表現されるタイプの痛みで、動かすと痛かったという経験により、患部やその周囲をまったく動かさなくなり、それに伴って実際に筋骨格系の痛みが加わることになる。

国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain）の痛みの定義では、“痛みとは組織の実質的あるいは潜在的な傷害に結びつくか、このような傷害を表す言葉を使って述べられる不快な感覚体験・情動体験である”（1994年）とされており、痛みが感覚のみならず、情動も含む不快な体験であるということが明記されている。主要な痛覚伝導路として知られている脊髄視床路は、末梢の侵害受容情報を脊髄、視床と上行し、大脳皮質の第一次および第二次体性感覚野に伝え痛みの識別的評価を行う外側系脊髄視床路と、島皮質、帯状回、扁桃体を含む広範な領域に投射し、痛みの情動的评价を行う内側系脊髄視床路の2つの経路が存在しているという解剖学的知見が、上記の痛みの定義を支えている。

A δ 線維が局在のはっきりした痛みを伝える外側系に大きく関与し、C線維が局在の

はっきりしない漠然とした痛みは感情成分により大きく関与していると考えられている。これらに加えて、脊髄網様体視床路、脊髄中脳路、脊髄視床下部路、および脊髄結合腕傍核扁桃体路といった自律神経、視床下部、情動系に入力する経路が多数存在しているという事実が重要である³⁾。したがって、神経障害性疼痛による痛みは不動に伴う筋肉痛や関節痛が加わっただけでも、痛みの感覚成分が増大するだけでなく、扁桃体、前部帯状回、島皮質といった脳部位への入力も増大し、痛みの情動成分が増大し、不安が増大する。そして、複雑な痛みになり、その複合体の痛みが持続するなかで、不安・抑うつの心理的病態が合併してくる。さらに、痛みにより生活全般の機能障害が生じるなかで、痛みに対する悲観的な認知である破局化 (catastrophizing) が病態に加わってくる。破局化は、痛みに関する考えを繰り返し考える“反芻”、痛みに関するできごとを過大なものとする“拡大視”、無力であるという考え“無力感”の3つの因子があることが知られている。慢性ストレスや抑うつ状態になると、セロトニンやノルアドレナリンといった神経伝達物質がシナプス間隙で枯渇し、中心灰白質などからの下行性痛覚調整系に変調を来し、脊髄後角膠様質で侵害受容情報伝達を抑制していたシステムが機能しなくなり、末梢の痛覚情報が脊髄以上の部位へ伝達されやすくなり、結果として痛覚過敏が生じてくる。

痛みそのものも慢性のストレスになるが、さらに痛みの持続に伴う不眠が生じてくると、脳神経系全般の興奮性が増し、易怒性や攻撃性が生じることもあり、周囲との人間関係が悪化し、交流不全が起こりやすい。交流不全は、家族のみでなく、助けを求める医療スタッフとの会話でも起こりやすくなる。潜在していた家族内交流不全が顕在化したうえで医療不信も増悪していき、結果として雪だるま式に患者の苦悩が増悪し、うつ状態が悪化していくうちに、精神医学的に診断可能なうつ病の合併を招いていることもある。

図に示されるような複数の病態が合併していくと、患者の多面的な苦悩は一見理解しにくい状態になり、自らの感情に気づきにくい特性である失感情症 (alexithymia) 傾向の程度が強いほど、患者は適応的な対処法がとれずに、身体症状を破局的に訴えるという疼痛行動が悪化し、難治化した病態が形成されていく。

神経障害性疼痛に対する一般心理療法

上記のような、神経障害性疼痛に伴う一般的な患者の苦悩の特性を理解したうえで、患者との対話のなかで各症例に独特な病態を理解していこうという姿勢が、治療者の心構えとしてまず重要である。心理療法としては、神経障害性疼痛を合併した慢性疼痛の治療にあたる治療スタッフは、支持的心理療法を原則とすることが望ましい。後述する認知行動療法を施行するにあたっては、患者と治療スタッフとの間に十分な信頼関係が形成されていなければ、患者の具体的な苦悩が理解されずに、治療手法のみが一人歩きをすることになり、望ましい結果につながらないことになる。その際には、具体的な治療に入る前に、過去の医療に関する患者の苦勞や否定的な感情を具体的に聴取し、患者

独特の認知・感情・行動の様式を理解することが、安定した治療関係のために重要である。医療不信や人間不信の程度を評価し、医療不信が強度であれば、神経ブロックなどの侵襲的治療に入る前に、十分な信頼関係の構築を目指して、焦らずにステップを踏んで信頼関係を形成し、状況が許せば、臨床心理士、心療内科医、精神神経科医との連携治療を導入することが望ましい。その際、身体的治療を担当する医師が非侵襲的治療を継続したうえで、心理療法を行う治療スタッフを導入し、併診するという形が円滑な心理療法の導入に有用である。

治療構造としては、身体的な苦痛の訴えに対する対処法と、心理的な苦悩に対する対処法を区別して対応することが有用である。患者の主要な訴えである身体的な苦痛に対しては、比較的体調や情緒が安定しているときに、定期的・自立的（注射をなるべく避け、内服あるいは坐剤などを患者自身で管理する）・合理的な対処法を患者と治療者がよく話し合い、患者本人に十分納得していただいた方式を文章化して参照できるようにしておくことが望ましい。その決定事項を本人・家族・医師・看護師が共有し、統一した対応とすることが原則である。時々刻々と変化する身体的病態に対しての動揺を最小限にしたところで、心理的な苦悩に対して、定期的に構造化した積極的傾聴を行うことは有用である。神経障害性疼痛の医学的治療を受ける際に生じてくる心理的な葛藤状態について話し合い、具体的な悩みを解決するための援助を行う。一方、痛みを発症する以前の生育歴についても、段階を追って徐々に話を聞き、ライフレビューを行うことは、特に重症症例における治療の膠着状態を打破する際に有用となる。両親の養育における問題点や、虐待歴などが潜在することがあり、信頼関係の形成に困難を生じている背景が理解されることがある。もしくは、現在の家族との関係性に問題があることがあり、症例によっては家族療法を導入することが有用となることがある。

神経障害性疼痛に対する心理療法としては、後述する通常の認知行動療法以外にも、オペラント行動学的アプローチ（患者周囲の対応を構造化し、疼痛行動を強化している報酬を無力化する）、バイオフィードバック（筋緊張、皮膚温といった生理学的パラメータをモニターしながら、コントロールを学ぶ方法）、催眠（リラクゼーションやイメージを利用して、注意を向ける導入を行う）などが知られている⁴⁾。

神経障害性疼痛に対する動機づけインタビュー

神経障害性疼痛を持つ患者は、健康関連の生活の質（quality of life : QOL）が低下していることが報告されているが、身体的機能や感情的機能の障害、睡眠障害、および役割・社会機能障害により、自己効力が低下し、全体的な QOL が低下していくことが多い⁵⁾。薬物療法や神経ブロック療法、理学療法などを適宜選択し、痛み症状を軽減したうえで、最終的には運動療法が必要になってくる。fear-avoidance メカニズムによる痛みの増悪を防ぎ、痛みが持続しながらも運動療法を行うには困難が伴うが、適切な自立的な意欲を支える動機づけインタビュー（motivational interviewing）⁶⁾が有用である。動機づけインタビューとは、“二律背反の気持ちを探し解決していくことにより、変

化に対する内面からの動機づけを強化するクライアント中心の指示的な方法”と定義されている。患者の状態を以下の6つの段階のどの段階にあるかを評価して、その段階にあった介入（対応）を行う。

① Precontemplation（前熟慮の段階）：変化を全然考慮できない段階で、変化を強制されると積極的に抵抗する段階→【対応】この状態でよいかどうかについて、疑義を提示する。

② Contemplation（熟慮の段階）：変化の必要性を感じ、変わることを考慮し始めた段階→【対応】平衡状態にあるバランスを、変化の方向を支持し、重みづけを行っていく。

③ Preparation（準備の段階）：変化を決断する過程にあり、変化の意欲はあり、変化への最初のステップを考えている段階→【対応】方法を発展させ、強化することを支持する。

④ Action（活動の段階）：希望する変化に向けて、行動上の具体的なステップに進んでいる段階→【対応】変化に対して、情熱的に反応する。苦勞がありながらも努力していることを賞賛する。

⑤ Maintenance（維持の段階）：活動期の変化を維持する努力を続けている段階→【対応】苦勞がありながらも維持のために努力していることを賞賛する。情熱的、情緒的に肯定的に反応する。

⑥ Relapse（後戻りの段階）：活動期の変化を維持する努力から後戻りした状態→【対応】今までがんばってきた活動・維持の時期の達成を評価し、今の段階で何を学んでいるかを話し合う。後戻りの時期を、維持を確固なものとするために必要なステップとして再構成する。

おわりに

本項では、神経障害性疼痛の医療において、医師・看護師・臨床心理士といった、医療スタッフが理解しておくことが望ましい一般的な心理療法について概説した。神経障害性疼痛が適切に診断される前に、心理的病態が追加されやすく、診断されたときには、神経障害性疼痛を伴う慢性疼痛として対応することが現実的となる症例が多い。医療不信、疼痛行動、抑うつ・不安・破局化といった難治化の因子を見極め、具体的には、不動に伴う筋骨格系の痛みを予防する動機づけインタビューを日常の診療で行っていく支持的介入が、神経障害性疼痛に携わる医療スタッフに一般化することが医療の満足度を上げることにつながると考えられる。

■参考文献

- 1) 社団法人日本心身医学会用語委員会編. 心身医学用語事典. 心理療法. 東京：医学書院；2001. p.122.
- 2) 細井昌子, 小宮山博朗, 米尾佳世子ほか. 遷延化した RSD 症例の検討—身体表現性疼痛障害との関連—. 慢性疼痛 1993；12：90-4.

4. 心理学的治療法

- 3) 細井昌子. 心因性慢性疼痛. (特集) 慢性疼痛診療ガイド. 治療 2008 ; 90 : 2063-72.
- 4) Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological assessment and treatment of patients with neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep 2001 ; 5 : 124-9.
- 5) Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life : Review and implications. Neurology 2007 ; 68 : 1178-82.
- 6) Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing : Preparing people for change. Facilitating change. New York : The Guilford Press ; 2002. p.20-9.

(細井 昌子)

4

心理学的治療法

B 認知行動療法

はじめに

認知行動療法 (cognitive-behavior therapy) とは、元来、抑うつ、不安、恐怖症など、メンタルヘルスの問題の心理学的研究から生まれた治療法である。患者の思考や信念(認知)、行動、感情を心理学的な訓練によって変化させて、それらの問題を治療するものである¹⁾。認知や行動は、それらを直接変化させる訓練を用いて変化させるが、感情は直接制御しにくいので、認知や行動を変えることで間接的に変化させる。例えば、抑うつ治療であれば、“自分はだめな人間だ”などの否定的認知(認知)や、一日中寝ているような不活発な生活(行動)を変えることで、間接的に抑うつ気分(感情)の改善を目指す。

不安や抑うつに対する認知行動療法の成功症例が報告された後、認知行動療法を慢性疼痛治療へ応用する試みがなされた。それは Melzack & Wall²⁾のゲートコントロール理論や Fordyce³⁾による疼痛行動の理論が出現して、痛み体験への心理学的要因の影響が明らかになり、痛みに対する心理学的治療の可能性が開かれたためである。痛みの認知行動療法では、生物医学的病態生理だけではなく、患者の認知や行動、感情も痛みに影響するという痛みの認知行動モデルの視点で患者の痛みを分析し、認知や行動、感情を変化させることで痛みの治療を行う⁴⁾。

オペラント条件づけプログラムとストレス免疫訓練

最初に開発されたのが、Fordyce³⁾による疼痛行動に対するオペラント条件づけプログラムである。痛みが慢性化すると、痛みの訴えや痛みによって横臥すること(疼痛行動)が増えるが、疼痛行動によって患者に対する家族や医療関係者の社会的交流が増えるために、それがかえって痛みの訴えや横臥する生活を持続させ、生活の質 (quality of life : QOL) を低下させていることがある。オペラント条件づけプログラムでは、漸進的に疼痛行動への周囲のかかわりを最小限度に、逆に起き上がって活動することに対

するかかわりをしだいに増やすことで患者の活動性を改善し、QOLを高める治療法である。

次に現れたのが、ストレスの心理学的理論を元に開発されたストレス免疫訓練である⁵⁾。これが通常、慢性疼痛の認知行動療法と呼ばれている。痛みは、患者にとってストレスの原因（ストレッサー）であるが、ストレッサーが生じさせるストレス反応は、自動的にストレッサーの強さによって規定されるものではなく、患者によるストレスの受け止め方や対処の仕方によって非常に異なる。“痛みのせいで自分の生活は台無しだ”（否定的認知）と認知するか、“痛みがあってもできることはある”と認知するかで、患者の痛みに対する適応状態は違うことが多くの心理学的研究で明らかになっている⁶⁾。よく知られているのは、自己効力感（痛みをある程度コントロールできると感じている）と破局化〔痛みに対して極端に否定的な考え方をすること（例：痛みにいつも圧倒されている）〕が、痛みの強さや痛みに対する適応と相関することが一貫して示されている。また、痛みに対して休養を取り過ぎる、不活発になるなどの受け身的な対処を取り過ぎると適応は悪くなる。

さらに、抑うつ、不安、緊張、怒りなどの感情的ストレスや、痛みにとらわれ過ぎたり、じっとして何もしなかったりなどの心理学的要因が痛みを増強すること、リラックス、幸福感および適切な休養によってもたらされる感情的な安定や肯定的な思考が痛みを減少させることも知られている。

痛みの悪循環と痛みの認知行動療法

否定的認知や感情、不活発な生活習慣や行動などの心理学的要因は、痛みを増強させるが、逆に痛みは否定的な認知や感情、不活発な生活や行動を誘発するという悪循環の関係にある。Otis⁷⁾は、これを痛みの悪循環と呼んでいる。

そこで、さまざまな痛み対処技能や痛みへの認知を変える技法を組み込んだ治療法が考案された。痛みの認知行動療法は、①再概念化、②技能の習得、③技能の強化、④技能の般化と維持、という4つの段階から構成されている⁸⁾。認知行動療法で教育される技能は、認知や行動を変えることで痛みの悪循環を止める機能がある（図）。また、痛みへの適切な対処技能を習得させることで、痛みへの適応を改善させる効果もある。認知行動療法プログラムは、集団療法の形式で行われることも多い。集団療法のグループは4～8名の患者からなり、1回のセッションは1.5～2時間である。外来であれば毎週、入院プログラムであれば毎日、6～12セッションが行われる⁹⁾。集団療法の治療者は、認知行動療法を専門とする臨床心理士が行うことが多い⁹⁾。

1 再概念化

再概念化とは、痛みは身体疾患であって患者自身が対処できる余地はまったくないという患者の認知を修正し、自分の痛みは自分の力で対処可能なのだという態度を習得さ

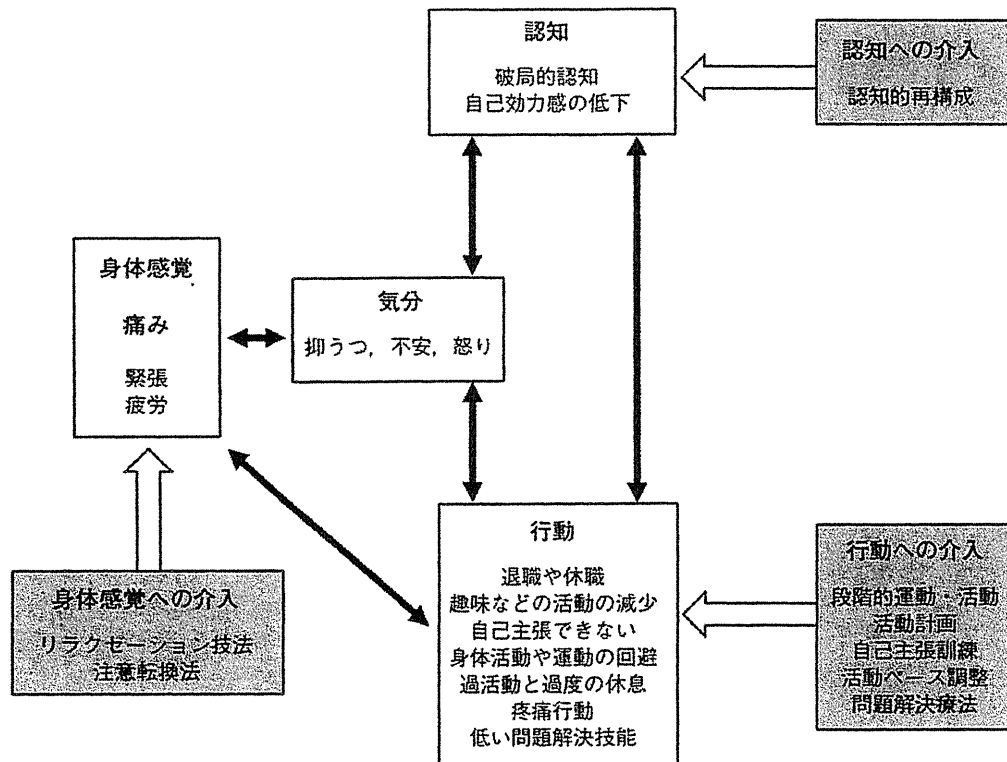


図 認知行動療法による痛みの悪循環への介入

せることである。ゲートコントロール理論や痛みの心理学理論を提示し、さまざまな心理的要因が痛みに影響することを説明して、認知や感情、行動は認知行動療法で変えることができると伝える。実際に感情が痛みに影響することを検証するために、痛みと感情、思考、行動などについて記録してもらうこともある。

2 技能の習得段階

技能の習得段階では、認知や行動を変容させ、痛みやストレスに対処するための技能を教示する。段階的運動・活動、活動計画、活動ペース調整、問題解決技法、リラクゼーション技法、注意転換技法、自己主張訓練、認知的再構成法などが教えられる。

a. 認知的再構成法

認知的再構成法とは、否定的な認知（考え方）と別の客観的合理的な（単なるプラス思考ではない）認知ができるよう、訓練するものである。

b. 問題解決技法

問題解決技法とは、日常生活上のさまざまな問題を解決するための構造化された技法である。a. 問題を具体的に定義する、b. いくつかの解決案を考案する、c. どの選択肢

4. 心理学的治療法

が一番成功しそうか評価する, d. 採用した解決案を実施してみる, e. 成功度を評価し, 不十分なら別の選択肢を使ってみる, などの段階からなっている。

c. 段階的運動・活動

段階的運動・活動とは, 患者が耐えられる範囲で徐々に運動, 仕事や家事などの活動量を増やしていく技法である。

d. 活動計画

活動計画とは, 元来うつ病の行動療法技法であり, 達成感や楽しさを味わえる活動を毎日無理のない範囲内で計画的に実行してもらうものである。

e. 自己主張訓練

自己主張訓練とは, 攻撃的にも卑屈にもならず, 適切に言いたいことを相手に伝えられるよう訓練することである。面接室で実際に自己主張することを演じて訓練する。

f. 活動ペース調整

活動ペース調整は, 極端に長時間活動した後, 痛みや疲れが出て, 過度に休息を取り過ぎる, という慢性疼痛患者特有の不適応的活動パターンを修正する技法である。過度の活動と過度の休息は, どちらも痛みが悪影響を及ぼす。そこで, 無理のない長さの活動時間の後に小休息を挟むという活動パターンを教示する。

g. リラクゼーション技法

リラクゼーション技法とは, 患者が自らリラックスできるように, 訓練して緊張や痛みに対処するための方法である。

h. 注意転換技法

注意転換技法とは, 患者が痛みで過度にとらわれる傾向を修正する技法であり, 自分が快適な場面にいると想像させるイメージ技法などが使われる。

3 技能の強化段階

技能の強化段階では, 教示した技能が確実に習得されるよう, 繰り返し練習する。また, 教えられた技能を家庭や職場など, さまざまな場面で使うよう課題を出すのも認知行動療法の特徴である。

4 技能の般化と維持の段階

技能の般化と維持の段階では, 患者本人に対しては課題の重要性を説明し, 課題を続けることを勧める。家族に対して課題の必要性を説明して治療に協力してもらうことや,

表 痛みの認知行動療法の特徴

問題指向的（漠然と治療するのではなく、標的症状や問題を明確にして介入）

患者教育を行う

（痛みの認知行動モデル、痛みやストレスへの対処法、問題解決法、人とのコミュニケーション技能を教える）

（患者自身の対処能力を高める）

患者と共同して治療を進める（治療者が一方的に教えるのではない）

問題の分析や技能習得を強化するために課題を出す。教育した技能は家庭で練習してもらう

治療を妨げる否定的感情（医療不信や疾患、生活、治療への不安など）を処理するため、患者自身の不安や怒りなど気持ちの表現を促す

思考（認知）、感情、行動、痛みなどの症状との関連性を分析して介入する

症状再発時の対処法も教育する

（Turk DC. A cognitive-behavioral perspective on treatment of chronic pain patients. In : Turk DC, Gatchel RJ, editors. Psychological approaches to pain management. 2nd ed. New York : Guilford Press ; 2002. p.138-58 より改変引用）

症状が再発した場合の対処法も話し合っ、再発に備えることも行う。

慢性疼痛の認知行動療法についての具体的な治療プロトコルは、Turk ら¹⁾⁸⁾¹⁰⁾、Keefe ら⁹⁾に詳しい。患者向けの解説書⁷⁾¹⁰⁾も、出版されている。表に、慢性疼痛の認知行動療法の特徴についてまとめた。

神経障害性疼痛と認知行動療法

神経障害性疼痛に対する認知行動療法のエビデンスは、少ないがいくつか散見される。神経障害性疼痛でも一般的な慢性疼痛と同様に、不適応的認知や対処が痛みへの適応と相関することがワシントン大学の Jensen ら¹³⁾の研究グループによって明らかになっており（例：Molton ら¹¹⁾）、認知や対処への介入は有望であると思われる。無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）も報告されている。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）由来の神経障害性疼痛に対して、認知行動療法と一般的心理療法の効果が比較され、両群とも痛み強度が減少したが、痛み関連の生活障害では認知行動療法のほうがより改善したという結果であった¹²⁾。RCT ではないが、Norrbrink ら¹³⁾は脊髄損傷関連の神経障害性疼痛に認知行動療法を適用し、抑うつと不安が改善したとしており、Ehde & Jensen¹⁴⁾は脊髄損傷や四肢切断関連の慢性疼痛に認知行動療法を適用し、疼痛強度の減少が得られたと報告している。

おわりに

神経障害性疼痛の治療に認知行動療法を導入することは、治療の効率化を促進すると考えられる。特に、回数を限定した集団療法の形式で実施すれば、医療経済的にも有利

であろう。認知行動療法では、限られた面接回数の中で患者に痛みやストレスへの対処戦略を教示して、症状の減らし方や、症状があっても生活できるノウハウを教育する。痛みや生活障害が完全にならなくても、患者の自己管理能力が上がれば、それだけ治療スタッフの負担は軽減される。患者の苦悩を全部スタッフが丸抱えする必要はない。医師や医療スタッフは、疼痛やストレス対処に関する患者の訴えについて、認知行動療法を行う担当スタッフとの治療の場で解決するという治療の構造化を行うと、生物医学的治療を担当するスタッフの負担が軽減される。認知行動療法を一通り終了した患者であれば、習得した対処技能を具体的に明示して、それを使って対処するよう指示してもよい。その場合は、初めから解決策を考え出さなくてよいので、面接の時間も節約できる。

長期化した難治症例を担当している医師を中心とする神経障害性疼痛の治療スタッフの否定的気分を改善するためにも、認知行動療法の有用性についての理解が進み、神経障害性疼痛に苦しむ患者やその家族とともに治療スタッフの認知や行動が変容されることが期待される。

■参考文献

- 1) Turk DC, Okifuji A. A cognitive-behavioral approach to pain management. In : Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 4th ed. London : Churchill Livingstone ; 1999. p.1431-44.
- 2) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms : A new theory. Science 1965 ; 50 : 971-9.
- 3) Fordyce WE, Fowler RS Jr, Lehmann JF, et al. Some implications of learning in problems of chronic pain. J Chronic Dis 1968 ; 21 : 179-90.
- 4) Keefe FJ. Cognitive behavioral therapy for managing pain. The Clinical Psychologist 1996 ; 49 : 4-5.
- 5) Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavioral medicine : A cognitive-behavioral perspective. New York : Guilford Press ; 1983. p.177-339.
- 6) 有村達之. 痛みへのアプローチ : 心療内科と認知行動療法. 臨床心理学 2005 ; 28 : 472-7.
- 7) Otis JD. Managing chronic pain : A cognitive-behavioral therapy approach—Workbook. New York : Oxford University Press ; 2007.
- 8) Turk DC. A cognitive-behavioral perspective on treatment of chronic pain patients. In : Turk DC, Gatchel RJ, editors. Psychological approaches to pain management. 2nd ed. New York : Guilford Press ; 2002. p.138-58.
- 9) Keefe FJ, Beaupre PM, Gil KM, et al. Group therapy for patients with chronic pain. In : Turk DC, Gatchel RJ, editors. Psychological approaches to pain management. 2nd ed. New York : Guilford Press ; 2002. p.234-55.
- 10) Turk DC, Winter F. The pain survival guide : How to reclaim your life. Washington DC : American Psychological Association ; 2006.
- 11) Molton IR, Stoelb BL, Jensen MP, et al. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in spinal cord injury : Replication and cross-validation. J Rehabil Res Dev 2009 ; 46 : 31-42.
- 12) Evans S, Fishman B, Spielman L, et al. Randomized trial of cognitive behavior therapy versus supportive psychotherapy for HIV-related peripheral neuropathic pain. Psychosomatics 2003 ; 44 : 44-50.

- 13) Norrbrink BC, Kowalski J, Lundeberg T. A comprehensive pain management programme comprising educational cognitive and behavioral interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med* 2006 ; 38 : 172-80.
- 14) Ehde DM, Jensen MP. Feasibility of a cognitive restructuring intervention for treatment of chronic pain in persons with disability. *Rehabil Psychol* 2004 ; 49 : 254-8.

(有村 達之, 細井 昌子)

Chronological Changes in Astrocytes Induced by Chronic Electrical Sensorimotor Cortex Stimulation in Rats

Takashi MORISHITA,^{1,2} Akiko YAMASHITA,² Yoichi KATAYAMA,¹
Hideki OSHIMA,^{1,3} Yuji NISHIZAKI,⁴ Katsunori SHIJO,^{1,2}
Chikashi FUKAYA,^{1,2} and Takamitsu YAMAMOTO^{1,2}

¹Division of Neurosurgery, Department of Neurological Surgery,

²Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, and

³Division of Morphological Anatomy, Department of Functional Morphology,
Nihon University School of Medicine, Tokyo;

⁴Department of Cardiology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

Abstract

Motor cortex stimulation (MCS) is a treatment option for various disorders such as medically refractory pain, poststroke hemiplegia, and movement disorders. However, the exact mechanisms underlying its effects remain unknown. In this study, the effects of long-term chronic MCS were investigated by observing changes in astrocytes. A quadripolar stimulation electrode was implanted on the dura over the sensorimotor cortex of adult rats, and the cortex was continuously stimulated for 3 hours, 1 week, 4 weeks, and 8 weeks. Immunohistochemical staining of microglia (ionized calcium-binding adaptor molecule 1 [Iba1] staining) and astrocytes (glial fibrillary acidic protein [GFAP] staining), and neuronal degeneration histochemistry (Fluoro-Jade B staining) were carried out to investigate the morphological changes following long-term chronic MCS. Iba1 staining and Fluoro-Jade B staining showed no evidence of Iba1-positive microglial changes or neurodegeneration. Following continuous MCS, GFAP-positive astrocytes were enlarged and their number increased in the cortex and the thalamus of the stimulated hemisphere. These findings indicate that chronic electrical stimulation can continuously activate astrocytes and result in morphological and quantitative changes. These changes may be involved in the mechanisms underlying the neuroplasticity effect induced by MCS.

Key words: motor cortex stimulation, neural plasticity, trophic function, pain, cingulate gyrus

Introduction

Continuous electrical stimulation of the human brain and the spinal cord is known to have therapeutic effects on various disorders. In particular, motor cortex stimulation (MCS) has been increasingly receiving attention since the first application to intractable thalamic pain.²⁸⁻³⁰⁾ Nowadays, MCS is applied for both thalamic and peripheral neuropathic pain, movement disorders, and neurorehabilitation.^{1,3,15,20,21)} Continuous electrical stimulation may induce neuroplasticity and reorganization of the neural networks.^{3,14,27)}

We previously investigated the neural activities in the rat brain following unilateral chronic MCS utilizing c-Fos immunopositivity as a functional

marker.²⁷⁾ Both astrocytes and neurons were activated as shown by the observation of c-Fos-immunopositive cells in the sensorimotor cortex (SMC) and deep brain structures.²⁷⁾ On the other hand, recent studies have shown that astrocytes are important in neural networks, and that abnormalities of astrocytes are associated with various disorders.^{8,13)} Several studies demonstrated that electrical stimulation activates astrocytes *in vitro*,^{12,13)} and we also found unusually large astrocytes in a patient with Parkinson's disease who had long-term continuous subthalamic nucleus stimulation (manuscript in preparation). On the basis of these findings, we extended our previous investigation to evaluate the chronological changes in the astrocytes following continuous MCS.

In this study, the SMC in the left hemisphere in rats was chronically stimulated for 3 hours, 1 week, 4 weeks, and 8 weeks. The motor cortex has direct

Received February 10, 2011; Accepted March 24, 2011

and indirect connections with deep brain structures such as the thalamus (TH), basal ganglia, anterior cingulate cortex, and periaqueductal gray matter.^{6,22)} Therefore, chronological changes in the number of c-Fos-immunopositive astrocytes in the SMC and two deep brain structures (i.e. TH and cingulate gyrus [CG]) were observed utilizing immunohistochemical techniques. In addition, the number and area of astrocytes in the CG were investigated, as the CG has crucial roles in mood and pain control.^{6,7,22,23)} We discuss the possible mechanisms underlying pain suppression and neuroplasticity effects induced by MCS.

Materials and Methods

This study was carried out in accordance with the Guide for Animal Experimentation of the Faculty of Medicine, Nihon University and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH publication No. 86-23, revised 1985), and approved by the Animal Care and Use Committee of Nihon University.

The surgical procedure and the parameters of electrical stimulation were described in detail in our previous study.²⁷⁾ The experimental animals were 12 adult male Wistar rats (body weight, approximately 500 g). The animal was anesthetized by intramuscular injection of ketamine hydroxylase (100 mg/kg body weight), and a mixture of 0.5% epinephrine hydrochloride and lidocaine hydrochloride (1 ml each) was injected under the skin and external ear canals to numb the areas. Then intraperitoneal injection of sodium pentobarbital (Nembutal; Abbot Laboratories, Chicago, Illinois, USA) (20 mg/kg body weight) was carried out. The rat was positioned in a stereotactic frame (Narishige, Tokyo) and a cranial burr hole (2 mm × 5 mm) was drilled on the left coronal suture, 3.5 mm lateral to the midline. A quadripolar stimulation electrode 2 mm wide and 5 mm long (Unique Medical, Tokyo) was positioned on the dura over the SMC in the left hemisphere. The electrode with four contact points numbered 0 to 3 sequentially from the most distal contact (0) to the most proximal contact (3) was placed, so that contact 0 was located in the rostral portion of the SMC. Each contact of the electrode was 0.7 mm long and the contacts were 0.7 mm apart. The optimal location was confirmed by test stimulation that causes forelimb muscle contraction. An extension wire was then passed from the head to the back subcutaneously and connected to an implantable pulse generator (Soletora Model 7426 IPG; Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA).

Bipolar stimulation was applied at 25 Hz with the

anode on the rostral contact and the cathode on the caudal contact beginning on postoperative day 1. A stimulation voltage of approximately 2–3 V was applied with a pulse width of 0.2 msec. The voltage was determined as less than 80% of that required for forelimb muscle contraction. These parameters were lower than the threshold level that induces seizure activity.^{27,32)} The stimulation was applied for 3 hours, 1 week, 4 weeks, and 8 weeks, and the stimulation parameters were not changed during these periods. Following each stimulation period, it was confirmed that the SMC was continuously stimulated by test stimulation before sacrificing the rat. The same operative procedures were carried out except for electrical stimulation was not performed as controls.

Following the chronic stimulation period, the rats were sacrificed by intraperitoneal injection of pentobarbital (60 mg/kg body weight) and perfused with 4% paraformaldehyde in 0.1 M phosphate-buffered saline, pH 7.4, following perfusion of 0.15 M NaCl. The brains were removed, postfixed in the same fixative for 12 hours with constant shaking, and then immersed in 20% sucrose for approximately 48 hours at 4°C until the brains sank. Brain slices were made at 5 mm anterior to the vertical zero point, which was immediately below the stimulated part of the SMC, for determining the number, area, and density of cells in each slice. The brains were embedded in the OCT compound, frozen, and sectioned (40 μm thick) on a freezing sliding microtome (Yamato Kohki Industrial Co., Ltd., Tokyo).

Immunohistochemical analyses used fluorescent double-staining methods to identify c-Fos-immunopositive astrocytes, and an immunoenzymatic staining method to detect glial fibrillary acidic protein (GFAP)-immunopositive cells to measure the areas of astrocytes. Selected sections were pretreated with 0.3% hydrogen peroxide solution in methanol and incubated in normal goat serum and 10% fish gelatin in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4 (FG-PB). Then, the sections were incubated with a mixture of an anti-c-Fos goat antibody (1:100; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, California, USA) and anti-GFAP rabbit antibody (1:100; Sigma, St. Louis, Missouri, USA) diluted in FG-PB for 48 hours at 4°C. After several washes with PB, the sections were incubated with secondary antibodies. The sections were first reacted with a fluorescein isothiocyanate-labeled anti-goat immunoglobulin G (IgG) donkey antibody (1:200; Chemicon, Billerica, Massachusetts, USA), and following several washes, an Alexa Fluor-labeled anti-rabbit IgG goat antibody (1:200; Invitrogen, Carlsbad, California, USA) diluted in FG-PB was used. The sections were set on slide



Fig. 1 Photomicrographs of double immunostaining of c-Fos (A) and glial fibrillary acidic protein (B) of cells in the lateral thalamus following 1-week stimulation. Arrows indicate double-immunopositive cells in the merged photograph (C). Original magnification $\times 400$.

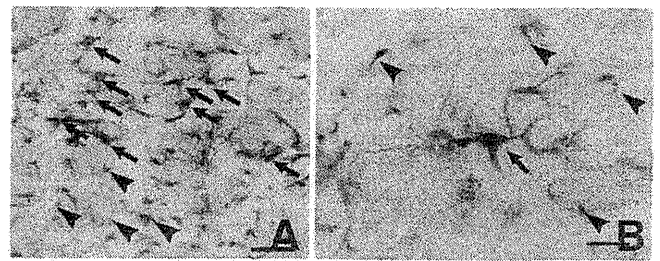


Fig. 3 Photomicrographs of giant astrocytes in rats stimulated for 4 and 8 weeks. Glial fibrillary acidic protein immunohistochemistry showed unusually large astrocytes (arrows) compared with other astrocytes (arrowheads) in the cingulate gyrus following 4-week stimulation (A) and the thalamus following 8-week stimulation (B). Original magnification A: $\times 80$, B: $\times 160$.

glasses and mounted with nonfluorescent glycerine (Merck, Darmstadt, Germany). The sections were photographed using a Coolscope CCD camera (Nikon, Tokyo) attached to an Eclipse microscope (Nikon). Then, the numbers of c-Fos/GFAP-double-immunopositive cells in the SMC, TH, and CG were counted (Fig. 1). In this process, GFAP-positive cells in the capillary walls were excluded.

Selected sections were pretreated with 0.3% hydrogen peroxide solution in methanol and normal goat serum, then incubated with only anti-GFAP rabbit antibody diluted in FG-PB for 48 hours at 4°C. Following several washes with PB, the sections were incubated with a biotinylated goat anti-rabbit IgG antibody (Vector Laboratories, Burlingame, California, USA) and reacted with avidin-biotin complex solution (Vector Laboratories). Then, the sections were reacted with 0.02% diaminobenzidine and 0.03% H₂O₂ for 10 minutes. Select sections were stained with Nissl for counterstaining. The sections

were mounted on gelatin-coated glass slides, and air-dried, then dehydrated with ethanol, cleared in xylene, and coverslipped. The sections were examined and photographed utilizing a Coolscope CCD camera attached to an Eclipse microscope. First, the CG, TH, and SMC sections were examined to search for giant astrocytes. Then, the number of GFAP-immunopositive cells in the CG was counted and the area was also measured utilizing a NeuroLucida system (MicroBrightField, Inc., Williston, Vermont, USA) installed on a personal computer attached to an AX-10 microscope (Olympus, Tokyo) and a 2400c CCD camera (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Shizuoka).

Cell density (number of c-Fos/GFAP-double-immunopositive cells/0.1 mm²) was first calculated,

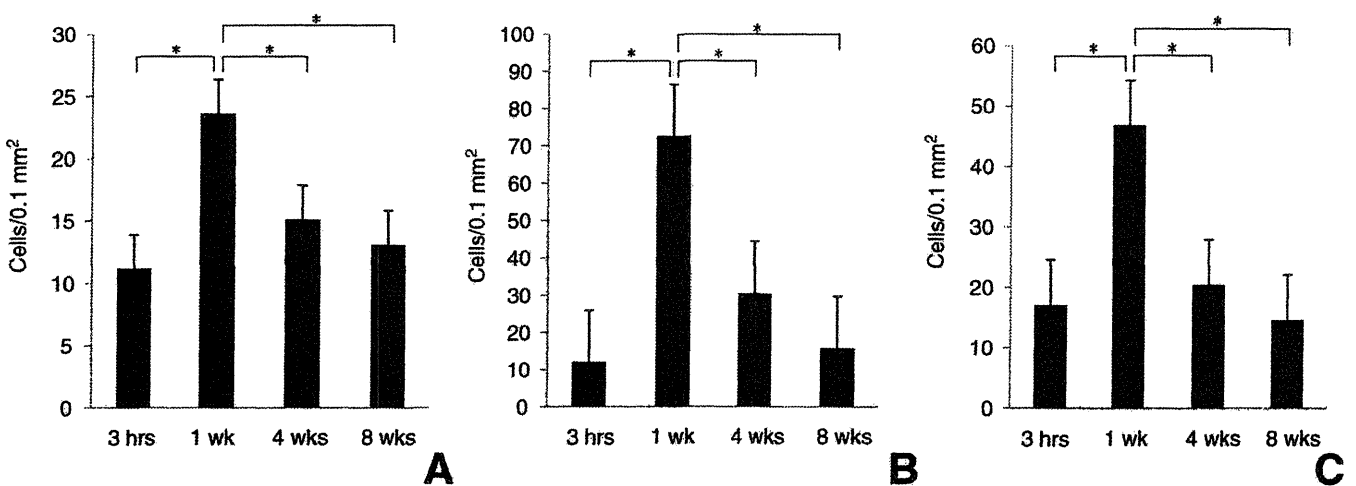


Fig. 2 Mean number of c-Fos-immunopositive astrocytes over time. The number of activated (c-Fos-immunopositive) astrocytes peaked following 1 week of continuous stimulation in the cingulate gyrus (A), thalamus (B), and sensorimotor cortex (C). Values are mean and standard deviation. * $p < 0.01$.

and then compared between time points utilizing the Wilcoxon signed-rank test. To investigate the chronological changes in astrocytes, differences in area were compared between time points as well as between the left and right hemispheres. Two-way analysis of variance (ANOVA) was used to test the null hypothesis of no chronological differences in the number and area. SAS Enterprise Guide 4.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) was used for the statistical analyses.

To validate the experimental procedures, we confirmed that electrical stimulation did not cause neuronal damage by performing double staining using c-Fos and ionized calcium-binding adaptor molecule 1 (Iba1). Fluoro-Jade B (FJB) staining was also carried out to detect degenerating neurons in accordance with the method of Schmued et al.²⁶⁾ Iba1 was used as a marker of microglia/macrophages, and the staining method was as for the c-Fos/GFAP double staining method except that anti-Iba1 rabbit antibody (1:250; Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka) was used instead of the anti-GFAP rabbit antibody as the primary antibody. For FJB histochemistry, the sections were incubated with 1% sodium hydroxide in 80% ethanol for 5 minutes and in 0.06% potassium permanganate for 10 minutes on a shaker. The sections were then incubated in freshly mixed 0.0004% FJB (Cosmo Bio Co., Ltd., Tokyo) in 0.1% acetic acid for 20 minutes, washed in distilled water, and air-dried at 50°C for 10 minutes. The sections were cleaned using xylene and coverslipped.

Results

The number of c-Fos-immunopositive astrocytes was counted in one sham-operated rat (control) and two stimulated rats at each time point. Twelve high-power fields (HPFs) were examined for the CG, 4 HPFs for the TH, and 4 HPFs for the SMC in each animal. The area of each HPF was 0.1 mm². The chronological changes in the mean number of c-Fos-immunopositive astrocytes showed that the number peaked following 1 week stimulation in all areas (Fig. 2). Only a few c-Fos-immunopositive astrocytes were observed in control rats, whereas a significantly larger number of c-Fos-immunopositive astrocytes were found in stimulated rats.

Several unusually large astrocytes (larger than 50 μm^2) were observed; in particular, we observed supergiant astrocytes with areas larger than 100 μm^2 (arrows in Fig. 3) in the CG and TH of rats stimulated for more than 4 weeks. The mean areas and numbers of measured astrocytes are summarized in Fig. 4. Two-way ANOVA revealed that the mean area of astrocytes peaked following 4 weeks of continuous

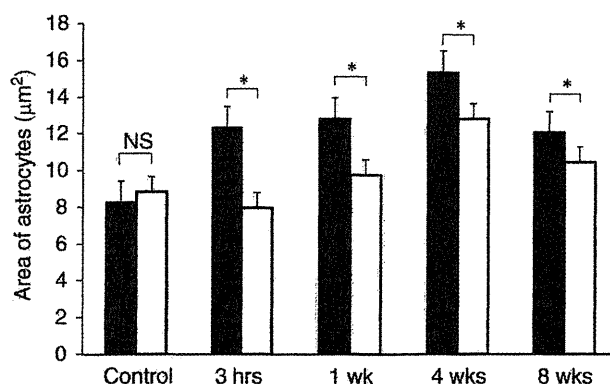


Fig. 4 Comparison of the area of astrocytes between stimulated (left, closed columns) and nonstimulated (right, open columns) cingulate gyri. The mean area of astrocytes in the stimulated hemisphere was significantly larger than that in the nonstimulated hemisphere. NS: not significant. Values are mean and standard deviation. * $p < 0.01$.

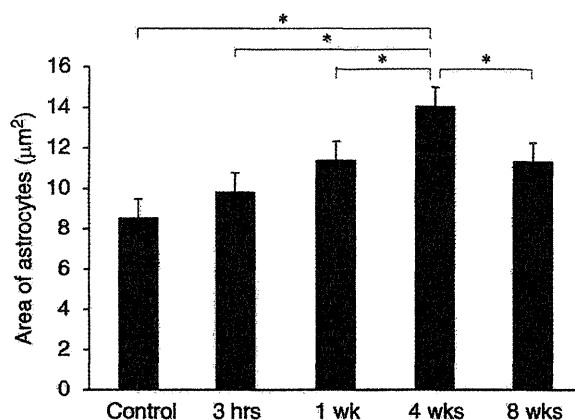


Fig. 5 Area of astrocytes over time in the cingulate cortex. The mean area of astrocytes peaked following 4 weeks of continuous stimulation. Values are mean and standard deviation. * $p < 0.01$.

stimulation (Fig. 5), and the mean area was larger in the left hemisphere (stimulated side) than in the right hemisphere (nonstimulated side) throughout the 8 weeks (Fig. 4).

No abnormal seizure movements were observed during the surgical procedure or observation periods up to 8 weeks. Perfused brains did not show obvious macroscopic hemorrhage or contusion under the electrodes. A few cells were positive for both c-Fos and Iba1 in both the control rats and stimulated rats up to 8 weeks, as observed in a previous study.²⁴⁾ Moreover, there were no FJB-stained cells in the cortex, hippocampus, and TH. These findings indicate no evidence of neurodegeneration or injury

due to surgery or chronic electrical stimulation, consistent with our previous study.²⁷⁾

Discussion

The present study showed the changes in astrocytes following continuous electrical stimulation of SMC in rats. As shown in our previous study by c-Fos histochemistry,²⁴⁾ the present study found that astrocytes were activated by chronic electrical stimulation in rats without damage to the neural structures. Most previous studies showed that neurons are activated following short-term electrical stimulation ranging from 3 hours to 2 weeks,^{4,10,11,16,25,31)} but the present study found changes in astrocytes following chronic electrical stimulation up to 8 weeks.

Our *in vivo* study showed that the astrocytes were activated in a delayed manner as the activity indicated by the number of c-Fos/GFAP-double-immunopositive cells peaked following 1 week of continuous stimulation. Moreover, the astrocytes become larger following activation by continuous stimulation as the area of astrocytes peaked after 4 weeks. Other *in vitro* studies have also demonstrated that electrical stimulation activated and enlarged astrocytes.^{10,11)}

Recent studies have shown that astrocytes are important in synaptic activity, and that structures consisting of astrocytes and neurons are known as "tripartite synapses."^{2,8)} In this context, astrocytes and neurons may influence each other under MCS. High-frequency electrical stimulation facilitates the release of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) from neurons,²⁾ and the morphology of astrocytes is regulated via a BDNF-specific receptor.¹⁸⁾ In addition, BDNF is derived from neurons not astrocytes, and astrocytes regulate synaptic formation via BDNF-specific receptors.⁵⁾ Together with these previous reports, the present study indicates that MCS activates both neurons and astrocytes, and then the astrocytes are morphologically changed via neurotrophic factors such as BDNF released by neurons. Furthermore, local contacts of astrocytes with neurons enhance synaptogenesis.⁹⁾ We speculate that the number of contacts of astrocytes with neurons is increased by the enlargement of astrocytes in a tripartite synapse, and that this increase may result in the enhancement of synaptogenesis in the electrically stimulated brain.

Concerning chronological changes in a clinical setting, patients with chronic pain usually experience gradual improvement in pain over hours or days following MCS.⁶⁾ In addition, some patients with thalamic pain experience functional recovery following chronic MCS,³⁰⁾ and MCS may enhance

the effect of rehabilitation.³⁾ Our findings that chronic MCS activated and enlarged astrocytes over weeks in rats may shed light on the mechanism underlying the effect of chronic MCS in practice. We speculate that MCS activates astrocytes and modulates the function of neurotransmitters, which may result in pain relief and functional recovery from stroke or movement disorders in humans. On the other hand, our results may implicate the decreased number of reactive astrocytes after electrical stimulation is continuously applied for a long period. A phenomenon called "tolerance" or "habituation" occurs in patients with pain or movement disorders following long-term neurostimulation therapy including MCS and deep brain stimulation.^{17,19)} The decrease in the number of c-Fos/GFAP-double-immunopositive cells and the mean area of astrocytes following 8 weeks may be related to the mechanisms of tolerance/habituation.

In our study, the CG, TH, and SMC were investigated as the motor cortex has projections to and from different brain areas such as the thalamocortical projections, corticocortical projections, and local cortical connections in parallel to the cortical layers.¹²⁾ A recent positron emission tomography study in humans has demonstrated increased cerebral blood flow following MCS in neuronal structures such as the ventrolateral nucleus of the thalamus, medial thalamus, insula, orbitofrontal area, CG, and upper brain stem.¹⁶⁾ In particular, the anterior cingulate cortex is considered to be important in moods: for example, the number and density of glial cells in depressed or bipolar patients are reduced in the anterior cingulate cortex, which is associated with the affective components of pain.²¹⁾ Our study showed that the astrocytes in the CG were both activated and enlarged, suggesting that these changes may contribute to the pain relief mechanism induced by MCS in human patients.

In this study, the chronological changes in astrocytes were observed up to 8 weeks. Further study will be necessary to determine the more detailed reciprocal relationship between neurons and astrocytes, and the mechanism of modulation of the clinical symptoms in humans.

Changes in GFAP-immunopositive astrocytes were observed over time in this study. Activation and morphological changes of astrocytes may contribute to the mechanisms underlying pain relief or functional recovery from stroke or movement disorders. MCS may induce neuroplasticity through the activation of astrocytes.

Acknowledgments

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (A18209046 and C17591535) and Strategic Research Program for Brain Sciences from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- 1) Baba T, Kameda M, Yasuhara T, Morimoto T, Kondo A, Shingo T, Tajiri N, Wang F, Miyoshi Y, Borlongan CV, Matsumae M, Date I: Electrical stimulation of the cerebral cortex exerts antiapoptotic, angiogenic, and anti-inflammatory effects in ischemic stroke rats through phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Stroke* 40: e598-605, 2009
- 2) Balkowiec A, Katz DM: Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *J Neurosci* 22: 10399-10407, 2002
- 3) Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, Cramer SC: Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* 58: 464-473, 2006
- 4) Doi W, Sato D, Fukuzako H, Takigawa M: c-Fos expression in rat brain after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 12: 1307-1310, 2001
- 5) Elmariah SB, Oh EJ, Hughes EG, Balice-Gordon RJ: Astrocytes regulate inhibitory synapse formation via TrkB-mediated modulation of postsynaptic GABA_A receptors. *J Neurosci* 25: 3638-3650, 2005
- 6) Garcia-Larrea L, Peyron R: Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *Neuroimage* 37 Suppl 1: S71-79, 2007
- 7) Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguière F, Sindou M, Laurent B: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83: 259-273, 1999
- 8) Halassa MM, Fellin T, Hayden PG: The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med* 13: 54-63, 2007
- 9) Hama H, Hara C, Yamaguchi K, Miyawaki A: PKC signaling mediates global enhancement of excitatory synaptogenesis in neurons triggered by local contact with astrocytes. *Neuron* 41: 405-415, 2004
- 10) Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C: Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 76: 355-362, 2000
- 11) Herrera DG, Robertson HA: Activation of c-fos in the brain. *Prog Neurobiol* 50: 83-107, 1996
- 12) Jeong SH, Jun SB, Song JK, Kim SJ: Activity-dependent neuronal cell migration induced by electrical stimulation. *Med Biol Eng Comput* 47: 93-99, 2009
- 13) Jun SB, Hynd MR, Smith KL, Song JK, Turner JN, Shain W, Kim SJ: Electrical stimulation-induced cell clustering in cultured neural networks. *Med Biol Eng Comput* 45: 1015-1021, 2007
- 14) Kleim JA, Bruneau R, VandenBerg P, MacDonald E, Mulrooney R, Pocock D: Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri-infarct dysfunction following ischemic insult. *Neurol Res* 25: 789-793, 2003
- 15) Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70: 2329-2337, 2008
- 16) Morgan JJ, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T: Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. *Science* 237: 192-197, 1987
- 17) Morishita T, Foote KD, Burdick AP, Katayama Y, Yamamoto T, Frucht SJ, Okun MS: Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and emergencies. *Parkinsonism Relat Disord* 16: 153-162, 2010
- 18) Ohira K, Funatsu N, Homma KJ, Sahara Y, Hayashi M, Kaneko T, Nakamura S: Truncated TrkB-T1 regulates the morphology of neocortical layer I astrocytes in adult rat brain slices. *Eur J Neurosci* 25: 406-416, 2007
- 19) Okun MS, Rodriguez RL, Foote KD, Sudhyadhom A, Bova F, Jacobson C, Bello B, Zeilman P, Fernandez HH: A case-based review of troubleshooting deep brain stimulator issues in movement and neuropsychiatric disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 532-538, 2008
- 20) Pagni CA, Altibrandi MG, Bentivoglio A, Caruso G, Cioni B, Fiorella C, Insola A, Lavano A, Maina R, Mazzone P, Signorelli CD, Sturiale C, Valzonia F, Zeme S, Zenga F: Extradural motor cortex stimulation (EMCS) for Parkinson's disease. History and first results by the study group of the Italian neurosurgical society. *Acta Neurochir Suppl* 93: 113-119, 2005
- 21) Pagni CA, Zeme S, Zenga F, Maina R: Extradural motor cortex stimulation in advanced Parkinson's disease: the Turin experience: technical case report. *Neurosurgery* 57: E402, 2005
- 22) Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L: Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 34: 310-321, 2007
- 23) Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30: 263-288, 2000
- 24) Rajkowska G: Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 4: 105-116, 2002
- 25) Sagar SM, Sharp FR, Curran T: Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level. *Science* 240: 1328-1331, 1988
- 26) Schmued LC, Albertson C, Slikker W Jr: Fluoro-Jade: a novel fluorochrome for the sensitive and reliable histochemical localization of neuronal degeneration.

- Brain Res* 751: 37–46, 1997
- 27) Shijo K, Katayama Y, Yamashita A, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T: c-Fos expression after chronic electrical stimulation of sensorimotor cortex in rats. *Neuromodulation* 11: 187–195, 2008
- 28) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52: 137–139, 1991
- 29) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 14: 131–134, 1991
- 30) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 78: 393–401, 1993
- 31) Viltart O, Sequeira H: Induction of c-Fos-like protein in bulbar catecholaminergic neurones by electrical stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Neurosci Lett* 260: 65–68, 1999
- 32) Voskuyl RA, Dingemans J, Danhof M: Determination of the threshold for convulsions by direct cortical stimulation. *Epilepsy Res* 3: 120–129, 1989

Address reprint requests to: Akiko Yamashita, PhD, Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan.
e-mail: namikawa.akiko@nihon-u.ac.jp