

the 7 DYT-1 positive patients compared to the 17 DYT-1 negative patients.<sup>44,49</sup>

Recently, DYT-1 mutation status has again been implicated as a predictor of better DBS outcome in children and adolescents. Borggraefe et al.<sup>6</sup> described 6 PGD paediatric patients having GPi DBS and also reviewed the literature finding 44 reported PGD cases with surgery occurring before age 21 years, known DYT-1 status, and postsurgical evaluations at 4 weeks or more. The authors found DYT-1 positive patients (29/50) improved significantly more than mutation negative patients.

**DYT-11.** There are a small number of class IV reports of DYT-11 (myoclonus-dystonia) patients undergoing thalamic or GPi DBS. Thalamic DBS was reported effective in one patient with myoclonus dystonia,<sup>61</sup> as well as bilateral GPi DBS in another two patients.<sup>62,64</sup>

**Other Genetic Dystonias.** Several case reports about GPi DBS in secondary dystonias due to inherited disorders have been published. Bilateral GPi DBS in Huntington's disease,<sup>80–82</sup> neuroacanthocytosis,<sup>83</sup> Lubag (X-linked dystonia-parkinsonism, DYT-3),<sup>60,61</sup> Lesh-Nyhan syndrome,<sup>84</sup> PKAN,<sup>52–54</sup> and Type 3 gangliosidosis<sup>85</sup> has been performed so far. The surgical outcomes have been heterogeneous, but no worsening of preoperative conditions has been reported.

### Conclusions

Most class III and IV studies have not found that DYT-1 mutation positive PGD patients differ in their clinical benefits from GPi DBS compared with mutation negative PGD patients, although one recent meta-analysis of children and adolescents undergoing GPi DBS suggests DYT-1 positive patients have better outcome. The role of DYT-1 genetic testing and determination of gene status in PGD as a predictor of surgical outcome, therefore, remains to be determined and may differ in paediatric and adult populations. There are few data available for other genetic dystonias. Secondary dystonias due to genetic disorders have differing outcomes.

### Pragmatic Recommendations

Testing for DYT-1 dystonia or myoclonus dystonia (DYT-11) is helpful to confirm the diagnosis and for counselling the patient regarding outcomes of treatment.

### Points to Be Addressed

Other genetic PGD (e.g., DYT-6) might have a different response to DBS surgery. Further prospective studies that systematically test PGD patients for both

DYT-1 and DYT-6 should clarify whether surgical outcomes are associated with mutation status.

## References

1. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818–829.
2. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5:780–790.
3. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5:864–872.
4. Hamani C, Moro E. Surgery for other movement disorders-dystonia, tics. *Curr Opin Neurol* 2007;20:470–476.
5. Benabid AL, Deuschl G, Lang AE, Lyons KE, Rezai AR. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;Suppl 14:S168–S170.
6. Borggraefe I, Mehrkens JH, Telegravciska M, Berweck S, Bötzel K, Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia—report of six patients and literature based analysis of predictive outcomes variables. *Brain Dev* 2010;32:223–228.
7. Vasques X. Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2009;24:846–853.
8. Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 2009;23:1033–1040.
9. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008;131:1895–1902.
10. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000;355:2220–2221.
11. Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004;101:189–194.
12. Halbig TD, Gruber D, Kopp UA, et al. Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1713–1716.
13. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, et al. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:145–150.
14. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004;54:613–619;discussion 619–621.
15. Valdeoriola F, Regidor I, Mínguez-Castellanos A, et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:65–69.
16. Holloway KL, Baron MS, Brown R, et al. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation* 2006;9:253–261.
17. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, et al. The Canadian multicenter study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007;130:2879–2886.
18. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 2007;68:457–459.
19. Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003;18:436–442.
20. Bereznaï B, Steude U, Seelos K, Bötzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002;17:138–144.
21. Tonomura Y, Kataoka H, Sugie K, et al. Atlantoaxial rotatory subluxation associated with cervical dystonia. *Spine* 2007;32:E561–E564.
22. Muta D, Goto S, Nishikawa S, et al. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord* 2001;16:774–777.

23. Opherck C, Gruber C, Steude U, Dichgans M, Bötzel K. Successful bilateral pallidal stimulation for Meige syndrome and spasmodic torticollis. *Neurology* 2006;66:E14.
24. Capelle HH, Weigel R, Krauss JK. Bilateral pallidal stimulation for blepharospasm-ommandibular dystonia (Meige syndrome). *Neurology* 2003;60:2017–2018.
25. Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005;20:203–205.
26. Foote KD, Sanchez JC, Okun MS. Staged deep brain stimulation for refractory craniofacial dystonia with blepharospasm: case report and physiology. *Neurosurgery* 2005;56:E415;discussion E415.
27. Castelnau P, Cif L, Valente EM, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;57:738–741.
28. Albanese A., Barnes MP, Bathia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES task force. *Eur J Neurol* 2006;13:433–444.
29. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. “Motor circuit” gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2003;61:1228–1231.
30. Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A, et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer’s cramp. *Neurology* 2007;69:376–380.
31. Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, Bogousslavsky J, Villmure JG, Ghika J. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2006;63:2170–2172.
32. Foncke EM., Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* 2006;66:142–143.
33. Damier P, Thobois S, Witjas T, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:170–176.
34. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009;73:53–58.
35. Kosel M, Sturm V, Frick C, et al. Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* 2007;41:801–803.
36. Jahanshahi M, Czernecki V, Zurovski M. Neuropsychological and neuropsychiatric issues in DBS for dystonia. *Mov Disord Suppl*.
37. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978–1990.
38. Halbig TD, Gruber D, Kopp UA, Schneider GH, Trottenberg T, Kupsch A. Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1713–1716.
39. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 2006;66:1556–1558.
40. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 2007;107:29–36.
41. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 1998;121:547–560.
42. Pettigrew L, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:650–657.
43. Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:59–67.
44. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459–567.
45. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 2008;23:131–134.
46. Zorzi G, Marras C, Nardocci N, et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord* 2005;20:1194–1200.
47. Manji H, Howard RS, Miller DH, et al. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998;121:243–252.
48. Pretto TE, Dalvi A, Kang UJ, et al. A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg* 2008;109:405–409.
49. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalized dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6:223–229.
50. Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, Hung SW, Poon YYW, Lozano AM. The influence of pallidal stimulation parameters on clinical benefit in cervical dystonia. *Eur J Neurol* 2009;16:506–512.
51. Ostrem JL, Marks WJ Jr., Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007;22:1885–1891.
52. Krause M, Fogel W, Tronnier V, et al. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006;21:2255–2257.
53. Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. Case report. *J Neurosurg* 2004;100:706–709.
54. Shields DC, Sharma N, Gale JT, Eskandar EN. Pallidal stimulation for dystonia in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Pediatr Neurol* 2007;37:442–445.
55. Sako W, Goto S, Shimazu H, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord* 2008;23:1929–1931.
56. Eltahawy HA, Feinstein A, Khan F, Saint-Cyr J, Lang AE, Lozano AM. Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. *Mov Disord* 2004;19:969–972.
57. Trottenberg T, Paul G, Meissner W, Maier-Hauff K, Taschner C, Kupsch A. Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:557–559.
58. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005;64:344–346.
59. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:789–792.
60. Evidente VG, Lyons MK, Wheeler M, et al. First case of X-linked dystonia-parkinsonism (Lubag) to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1790–1793.
61. Martinez-Torres I, Limousin P, Tisch S, et al. Early and marked benefit with GPI DBS for Lubag syndrome presenting with rapidly progressive life-threatening dystonia. *Mov Disord* 2009;24:1710–1712.
62. Cif L, Valente EM, Hemm S, et al. Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2004;19:724–727.
63. Trottenberg T, Meissner W, Kabus C, et al. Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2001;6:769–771.
64. Magarinos-Ascone CM., Regidor J, Martinez-Castrillo JC, Gomez-Galan M, Figueiras-Mendez R. Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:989–991.
65. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001;248:695–700.
66. Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-DYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg* 2003;98:785–792.
67. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009;8:709–717.
68. Katsakiori PF. Deep brain stimulation for secondary dystonia: results in 8 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:473–478; discussion 478.

69. Bronte-Stewart H. Surgical therapy for dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:296-305.
70. Diamond A, Shahed J, Azher S, Dat-Vuong K, Jankovic J. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. *Mov Disord* 2006;21:692-695.
71. Tagliati M, Shils J, Sun C, Alterman R. Deep brain stimulation for dystonia. *Expert Rev Med Devices* 2004;1:33-41.
72. Wang S, Liu X, Yianni J, et al. Use of surface electromyography to assess and select patients with idiopathic dystonia for bilateral pallidal stimulation. *J Neurosurg* 2006;105:21-25.
73. Yianni J, Wang SY, Liu X, et al. A dominant bursting electromyograph pattern in dystonic conditions predicts an early response to pallidal stimulation. *J Clin Neurosci* 2006;13:738-746.
74. Krauss JK, Yianni J, Lohrer TJ, Aziz TZ. Deep brain stimulation for dystonia. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:18-30.
75. Das K, Benzil DL, Rovit RL, Murali R, Couldwell WT. Irving S.Cooper(1922-1985): a pioneer in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 1998;89:865-873.
76. Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the corpus luyisi (subthalamic nucleus) and other targets in Parkinson's disease. Extensions to new indications such as dystonia and epilepsy. *J Neurol* 2001;248 (Suppl)III:37-47.
77. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 2005;20:377-380.
78. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007;107:977-982.
79. Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2003;87:125-128.
80. Moro E, Lang AE, Strafella AP, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 2004;56:290-294.
81. Hebb MO, Garcia R, Gaudet P, Mendez IM. Bilateral stimulation of the globus pallidus internus to treat choreoathetosis in Huntington's disease: technical case report. *Neurosurgery* 2006;58:E383.
82. Fasano A, Mazzone P, Piano C, et al. GPi-DBS in Huntington's disease: results on motor function and cognition in a 72-year-old case. *Mov Disord* 2008;23:1289-1292.
83. Guehl D, Cuny E, Tison F, et al. Deep brain pallidal stimulation for movement disorders in neuroacanthocytosis. *Neurology* 2007;68:160-161.
84. Taira T, Kobayashi T, Hori T. Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with Lesch-Nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report. *J Neurosurg* 2003;98:414-416.
85. Roze E, Paschke E, Lopez N, et al. Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis. *Mov Disord* 2005;20:1366-1369.

Kazumichi Yamada, MD,  
PhD

Tomotaka Sakurama, MD  
Naohiro Soyama, MD  
Jun-ichi Kuratsu, MD,  
PhD

## GPI PALLIDAL STIMULATION FOR LANCE-ADAMS SYNDROME



Posthypoxic myoclonus (PHM) is a rare syndrome of action and intention myoclonus that occurs in patients who survive a cardiopulmonary arrest (CPA).<sup>1-4</sup> Lance-Adams syndrome (LAS) is the chronic type of PHM predominantly characterized by action myoclonus starting days to weeks after hypoxic brain insult as patients regain consciousness.<sup>1-3</sup> Myoclonus can be cortical or subcortical and both forms can coexist.<sup>1,3,5</sup> The basal ganglia may be involved in the pathophysiology of myoclonus.<sup>4,6</sup> Stereotactic functional surgery has not been used to treat LAS.

**Classification of evidence.** Class IV, case report. This is a single observation study without controls.

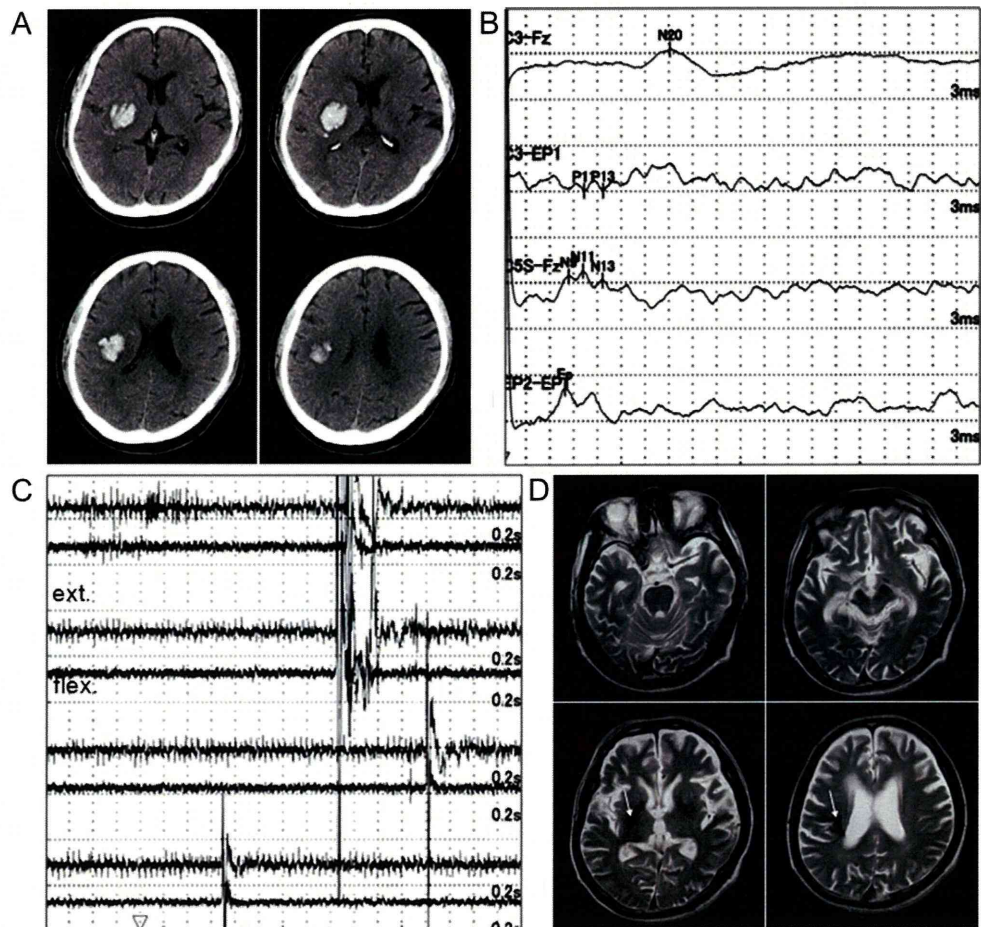
**Case report.** A 71-year-old man developed a complete left hemiparesis due to right putaminal hemorrhage on September 2, 2008 (figure 1A). After 14 days of conservative treatment, he went into CPA due to pulmonary embolism. He was rescued within a few minutes and recovered from a comatose state 2 days after CPA; however, jerky movements appeared on his right hemibody. As his consciousness level improved, his myoclonic movements became exacerbated. PHM was observed even at rest and was obvious when he attempted to move his right extremities. Although he was weaned off the ventilator 1 month after CPA, tracheostomy was needed. The administration of antiepileptic agents showed that a combination consisting of clonazepam (1.5 mg/day), valproate (800 mg/day), and gabapentin (400 mg/day) was optimally effective. Four months after CPA, the tracheostoma was closed. However, he could not feed himself and frequent myoclonus resulted in profound exhaustion. Higher doses of antiepileptic drugs produced sleepiness and swallowing difficulty. His PHM worsened again 10 months post-CPA. After obtaining prior informed consent from the patient and his family for treatment with an uncertain outcome, we proceeded to perform surgery.

At the time of readmission, he exhibited shock-like jerks at 10-second intervals on his right face, neck, trunk, and extremities (video, segment 1, on the *Neurology*<sup>®</sup> Web site at [www.neurology.org](http://www.neurology.org)), while in the spontaneous recumbent position. When he attempted to eat with a spoon, severe right-hand action myoclonus appeared and he upset his food bowl (video, segment 2). Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS) section 2 (at rest) and section 4 (with action) was 24 and 52, respectively. Electrophysiologic study did not detect any epileptic discharges or giant somatosensory evoked potentials (figure 1B). EMG demonstrated brief generalized bursts lasting 20–30 msec (figure 1C). MRI revealed marked cerebral atrophy and a hemorrhagic scar (figure 1D, arrows); there were few ischemic changes that could be held accountable for his movement disorders.

On September 17, 2009, he underwent stereotactic surgery under general anesthesia for deep brain stimulation (DBS) of the left globus pallidus internus (GPi) (model 3387 electrode and SOLETRA; Medtronic, Minneapolis, MN) (figure e-1). Intraoperative microelectrode recordings confirmed the multiunit activities in the GPi and decreased amplitude at the optic tract indicating the ventral border of the GPi. However, unlike patients with dystonia, he manifested no characteristic “grouping discharge” pattern.<sup>7</sup>

We explored to determine the most effective stimulation parameters, and found that bipolar stimulation with contact 1(–) 2(+), 130 Hz frequency, 450  $\mu$ sec pulse width, and amplitude 1.8 V, was optimal. Continuous GPi stimulation almost completely abolished the spontaneous myoclonus; his action myoclonus was ameliorated. Postoperative UMRS section 2 and 3 decreased to 6 and 15, respectively. The oral administration of gabapentin could be stopped after the operation, although he still required clonazepam (1.5 mg/day) and valproate (800 mg/day), because upon withdrawing them his symptoms worsened. Two weeks after the operation, he was able to eat by himself using his right hand (video, segment 3). His PHM continues to be suppressed more than 10 months after DBS surgery.

Supplemental data at  
[www.neurology.org](http://www.neurology.org)



(A) CT scan obtained at the first admission shows a right putaminal hematoma. (B) On readmission, no giant somatosensory evoked potentials are evident. (C) Surface EMG recordings of the extensor (ext.; triceps) and flexor (flex.; biceps) muscles of the right elbow demonstrate brief generalized bursts lasting 20–30 msec. (D) MRI demonstrating marked cerebral atrophy and a hemorrhagic scar (arrows). There are few ischemic changes to which the patient's movement disorder could be attributed.

**Discussion.** Consistent with the previous report that in patients with LAS neurologic abnormalities and disability significantly improved over time,<sup>3</sup> antiepileptic medication produced considerable improvement in our case. However, bothersome PHM persisted and tended to worsen later.

A significant bilateral increase in glucose metabolism in the ventrolateral thalamus and pontine tegmentum was documented in 7 patients with PHM.<sup>4</sup> In a focal myoclonic dystonia case, the intraoperative phasic pallidal activity correlated with myoclonic muscle activity.<sup>6</sup> These observations suggest involvement of the basal ganglia–thalamocortical motor loop in the generation of myoclonic activity, and point to the potential usefulness of DBS of responsible structures in patients with severe PHM.<sup>4,6</sup>

We obtained satisfactory results with GPi-DBS in our patient with LAS. However, he continued to require the administration of a combination of antiepi-

leptic drugs, suggesting that complex origins and mechanisms played a role in his LAS. Thus, we cannot state currently that PHM may be a strong indication for DBS. Additional studies are needed to determine whether the GPi, ventrolateral thalamus, or other sites constitute the optimal target sites.

*From the Department of Neurosurgery (K.Y., T.S., J.-i.K.), Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto; and Department of Neurosurgery (N.S.), Kikeuchi Chuoh Hospital, Kikeuchi, Japan.*

*Study funding: Supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and a foundation subscribed by Hokuto Hospital, Obihiro, Hokkaido, Japan.*

*Disclosure: The authors report no disclosures.*

*Received July 18, 2010. Accepted in final form October 21, 2010.*

*Address correspondence and reprint requests to Dr. Kazumichi Yamada, Department of Neurosurgery, Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan; yamadakazu@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp*

Copyright © 2011 by AAN Enterprises, Inc.

1. Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000;15(suppl 1):8–13.
2. Frucht S, Fahh S. The clinical spectrum of posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000;15(suppl 1):2–7.
3. Werhahn KJ, Brown P, Thomson D, Marsden CD. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 1997;12:216–220.
4. Frucht S, Trost M, Ma Y, Eidelberg D. The metabolic topography of posthypoxic myoclonus. *Neurology* 2004;62:1879–1881.
5. Tai K-K, Bhidayasiri RB, Truong DD. Post-hypoxic animal model of myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:377–381.
6. Liu X, Griffin IC, Parkin SG, et al. Involvement of the medial pallidum in focal myoclonic dystonia: a clinical and neurophysiological case study. *Mov Disord* 2002;17:346–353.
7. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999;46:22–35.

I. Bouchardy, MSc  
 O. Steinlein, PhD  
 R. Combi, PhD  
 L. Ferini-Strambi, MD  
 A. Gambardella, MD  
 G. Rudolf, PhD  
 M.A. Morris, PhD  
 F. Picard, MD

### MUTATIONS OF THE OREXIN SYSTEM, A REGULATOR OF SLEEP AROUSAL, ARE NOT A COMMON CAUSE OF ADNFLE

Gain-of-function mutations in genes coding for subunits of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor have been identified in 15% of families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE),<sup>1</sup> and in the promoter of the corticotropin-releasing hormone (CRH) gene.<sup>1</sup> In remaining families, the responsible genes are unknown. Patients with ADNFLE typically present many seizures per night involving intense motor agitation (frenetic movements of the trunk and limbs or sequence of various dystonic postures) lasting less than 1 minute. There are no clinical differences between families with and without identified mutations.

The seizures seem to occur at the time of arousal from nonrapid eye movement (non-REM) sleep stage 2.<sup>2</sup> Clinical and EEG observations and the identification by in vivo nuclear imaging in patients with ADNFLE carrying nicotinic receptor mutations of an increased nicotinic receptor density in the brainstem, suggesting a hyperactivity of the brainstem-thalamic cholinergic ascending arousal pathway, led to ADNFLE being considered as an arousal disorder.<sup>3</sup>

In parallel to the cholinergic system, the orexin/hypocretin system is also involved in inducing arousal from sleep. Orexin neurons, like cholinergic neurons, discharge before the onset of cortical EEG activation concomitant to the transition from sleep to waking.<sup>4</sup> They may activate the cholinergic cells of tegmental mesopontine nuclei responsible for arousal-generating EEG desynchronization.<sup>5</sup> Among other specific roles, orexin anticipates the return or the increase of postural muscle tone.<sup>4</sup> In contrast to acetylcholine, which is involved in the transition from non-REM sleep to either waking or to REM sleep, orexin is involved only in the transition to waking—when released, it prevents transition to REM sleep. These functions of the orexin system make its genes excellent candidates for ADNFLE.

Loss-of-function defects of the orexin system may induce narcolepsy, which may include episodes of

loss of muscle tone and inability to move for several seconds to minutes at awakening.<sup>4</sup> However, while mutations in the orexin receptor and peptide can induce narcolepsy in animal models, only one mutation in the orexin gene has been identified, in a patient with early-onset narcolepsy.<sup>6</sup> In patients with narcolepsy, decreased orexin levels in the CSF are frequently observed, demonstrating a decreased orexin neurotransmission. A human leukocyte antigen-associated autoimmune-mediated destruction of orexin-containing neurons in the lateral hypothalamus has been hypothesized.<sup>7</sup>

We postulated that ADNFLE could constitute the clinical counterpart of narcolepsy and be caused by gain-of-function anomalies of the orexin system, and analyzed orexin system genes in 21 unrelated patients with ADNFLE.

**Methods. Patients.** Proband came from 21 unrelated ADNFLE European families (4 German, 10 Italian, 3 French, 1 Portuguese, 1 Belgian, 1 English, 1 Swedish). Families contained 2 to 11 affected (epileptic) members (2 affected: 4 families; 3 affected: 3 families; 4 affected: 9 families; 5 affected: 2 families; 6 affected: 1 family; 7 affected: 1 family; 11 affected: 1 family). *CHRNA4* and *CHRN2* mutations have been excluded in all the families and *CHRNA2* mutations in 8. Surprisingly, a focal dysplasia in Brodmann area 9 and central cingulate area was identified after epilepsy surgery in one proband from a large Italian ADNFLE family (patient CIII-2 24375, table e-1 on the *Neurology*<sup>®</sup> Web site at [www.neurology.org](http://www.neurology.org)).

**Genetic analyses.** We analyzed the 3 genes of the orexin system for variants in all 21 patients. The preproorexin gene (*HCRT*) encodes the 2 orexin peptides, orexin-A and orexin-B, which bind to 2 receptors encoded by *HCRT1* and *HCRT2*. All exons plus 10 intronic base to each side of each exon (*HCRT*: 2 exons; *HCRT1*: 7 exons; *HCRT2*: 7 exons; primer sequences available on request) were PCR-amplified from genomic DNA and sequenced on both strands (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit, Applied Biosystems, Rotkreuz, Swit-

Supplemental data at  
[www.neurology.org](http://www.neurology.org)

zerland). Sequences were analyzed with GenSearch (v3.6 3b, PhenoSystems, Belgium).

**Standard protocol approvals, registrations, and patient consents.** The study was approved by the institutional ethical committees. Written informed consent was obtained from all participants in the study.

**Results and discussion.** No potentially pathologic variants were identified in the 3 genes (table e-1). Known benign polymorphisms of *HCRT1* and *HCRT2* were identified, at frequencies similar to that of the general population. Although the absence of detectable mutations in the 3 genes in 21 patients does not formally exclude an involvement of the orexin system in the pathophysiology of ADNFLE, it does make it improbable. Future investigation of orexin dosage in the CSF of patients with ADNFLE could constitute the best complement to this molecular study to support the absence of involvement of the orexin system in ADNFLE.

*From the Molecular Diagnostic Laboratory, Service of Genetic Medicine (I.B., M.A.M.), and Department of Neurology (F.P.), University Hospital and Medical School of Geneva, Geneva, Switzerland; Institute of Human Genetics (O.S.), University Hospital Ludwig-Maximilians, Munich, Germany; Department of Biotechnology and Biosciences (R.C.), University of Milano-Bicocca, Milan; Sleep Disorders Center (L.F.-S.), Università Vita-Salute San Raffaele, Milan; Institute of Neurological Sciences (A.G.), National Research Council, Mangone-Cosenza, Italy; and Department of Neurology (G.R.), University Hospital of Strasbourg, France.*

*Study funding:* Supported by a fund from the University Hospital of Geneva, Switzerland (Projets de Recherche et Développement, PRD 08-II-1, 2008).

*Disclosure:* I. Bouchardy, Dr. Steinlein, and Dr. Combi report no disclosures. Dr. Ferini-Strambi has served on scientific advisory boards for UCB, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, and Transcept Pharmaceuticals, Inc.; and has served as Field Editor for Sleep Medicine. Dr. Gambardella has received speaker honoraria from Eisai Inc. and Janssen. Dr. Rudolf reports no disclosures. Dr. Morris receives research support from the European Union FP6 Network of Excellence. Dr. Picard has received

support from UCB (educational grant) for the making of a DVD on epilepsy and from the University Hospital of Geneva (Projets de Recherche et Développement, PRD 08-II-1, 2008).

Received May 19, 2010. Accepted in final form October 25, 2010.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Fabienne Picard, Department of Neurology, University Hospital of Geneva, 4 rue Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Geneva 14, Switzerland; Fabienne.Picard@hcuge.ch

Copyright © 2011 by AAN Enterprises, Inc.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Sylvie Forlani (INSERM/UPMC UMR-S 975, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris) for sending DNA of one patient, the Epilepsy Surgery Center "C. Munari" (Niguarda Hospital, Milan, Italy) where a presurgical epilepsy evaluation of one of the patients was performed, and Laurence Bayer (Medical School of Geneva) for critical reading of the manuscript.

1. Picard F, Brodtkorb E. Familial frontal lobe epilepsies. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 2495–2502.
2. Picard F, Megevand P, Minotti L, et al. Intracerebral recordings of nocturnal hyperkinetic seizures: demonstration of a longer duration of the pre-seizure sleep spindle. *Clin Neurophysiol* 2007;118:928–939.
3. Picard F, Bruel D, Servent D, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain* 2006;129:2047–2060.
4. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 2005;25:6716–6720.
5. Burtel S, Tyler CJ, Leonard CS. Direct and indirect excitation of laterodorsal tegmental neurons by hypocretin/orexin peptides: implications for wakefulness and narcolepsy. *J Neurosci* 2002;22:2862–2872.
6. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991–997.
7. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39–40.

## Get a Permanent Record of the 2011 AAN Annual Meeting and Save Up to \$500 if You Order by April 16!

Watch webcasts, read syllabi, and listen to MP3s on the best programming at the 2011 Annual Meeting. Whether you can make it to Hawaii or not, you'll want these valuable products for future reference. Just order by April 16 to purchase this valuable three-pack for only \$599. Include your order with your Annual Meeting registration, or go to [www.aan.com/vam](http://www.aan.com/vam).

# 不随意運動症に対する定位脳手術とその治療ターゲット②

山田和慶<sup>1, 2)</sup> 長谷川 雄<sup>1, 2)</sup> 倉津純一<sup>1)</sup>

Kazumichi YAMADA, Yu Hasegawa, Jun-ichi KURATSU

1) 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学講座  
〒860-8556 熊本市本荘1-1-1

2) 熊本大学医学部附属病院機能神経外科先端医療寄附講座

不随意運動 (IVMs) 症に対する定位脳手術は、振戦・ジストニア・舞蹈運動・パリズムなど、さまざまな疾患にその適応を拡大させつつある。IVMs のおもな治療ターゲットは、淡蒼球内節 (GPi) と視床外側部である。GPi のなかではその機能分画の性質上、腹側部が IVMs に対して有効である。視床では、腹吻側 (Vo) 核はジストニアの、腹側中間 (Vim) 核は振戦の治療ターゲットになる。それぞれの神経核の機能解剖学的特徴と、疾患および罹患筋群に応じたターゲット選択について論述する。

**Key Words:** 大脳基底核, 不随意運動症, 定位脳手術

前号に掲載した第1部では、不随意運動 (involuntary movements: IVMs) 症に対する外科治療の歴史について言及し、治療ターゲットの選択に理論的根拠を与える大脳基底核-視床-皮質ループ仮説について説明した。そして、IVMs に対するおもな治療ターゲットである淡蒼球内節 (globus pallidus internus: GPi) と視床外側部 (motor thalamus) の機能解剖学的特徴と手術時の座標決定法について記載した。

本稿では、IVMs 疾患各論と治療ターゲットの選択について論述する。

## V. ジストニア

ジストニア (dystonia) は、不随意の持続性筋収縮による症候群であり、捻転や反復運動または姿

勢異常を生じる。定位脳手術は、ジストニアの治療戦略において重要な一角を占めるようになった<sup>24)</sup> (図1)。ジストニアには幾つかの分類法がある<sup>1)</sup> が、定位脳手術を行うにあたっては、一次性と二次性 (器質的脳疾患に続発するか否か)、罹患筋群の広がり、そして遺伝的要因 (特に DYT1 であるか否か<sup>6)</sup>) による分類が重要で、治療ターゲットの選択と手術効果の予測に有用である。

GPi は、おもに遠位筋群を支配する視床-大脳皮質系と、近位筋群を支配する脚橋核-脳幹系の両者に対する投射線維を持つため、淡蒼球手術は体軸を含む全身性あるいは分節性ジストニアに対して有効である<sup>13, 22, 23)</sup>。一方、視床腹吻側 (ventralis oralis: Vo) 核は、遠位筋群のジストニアである書痙に特に効果を発揮する治療ターゲットで



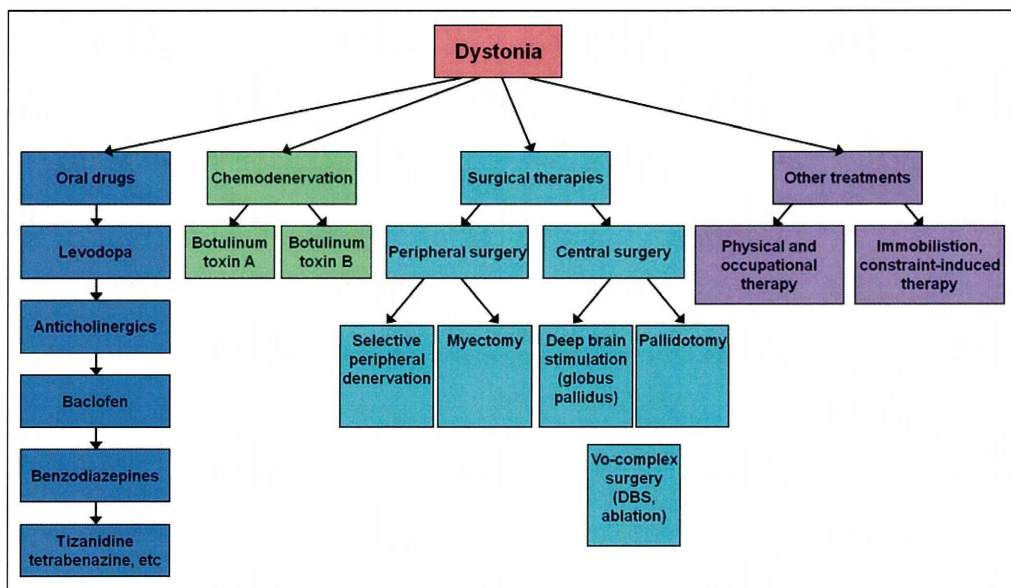


図1 ジストニア治療のアルゴリズム (文献24より改変)

外科治療，特に定位脳手術はジストニア治療において重要な一角を占める．原典には淡蒼球内節手術のみが記載してあるが，視床手術を省くわけにはいかない。

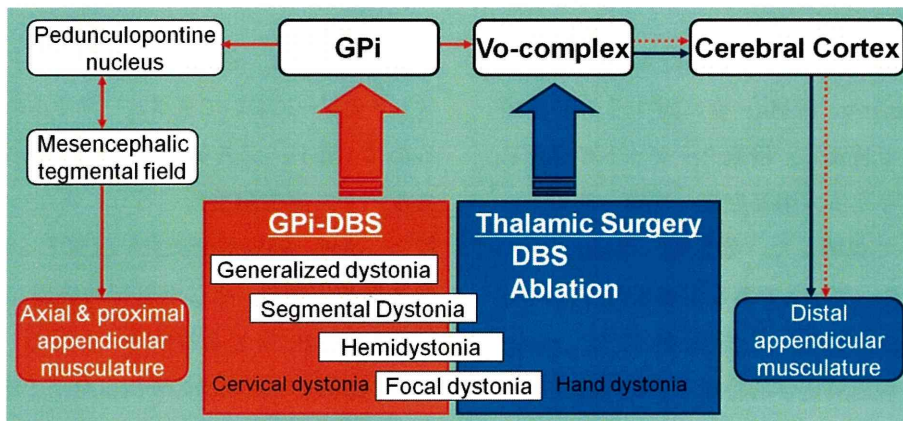


図2 ジストニアにおける淡蒼球内節と視床手術の使い分け

GPiは、おもに遠位筋群を支配する視床-大脳皮質系と、近位筋群を支配する脚橋核-脳幹系の両者に対する投射線維を持つため、淡蒼球手術は体軸を含む全身性あるいは分節性ジストニアに対して有効である。一方、視床Vo核は遠位筋群のジストニアである書痙に特に効果を発揮する治療ターゲットである。

ある<sup>15)</sup> (図2)。

Coubesら<sup>6)</sup>は、DYT1ジストニアに対する

GPiの脳深部刺激術 (deep brain stimulation: DBS) の効果を報告し、90%以上という驚異的な

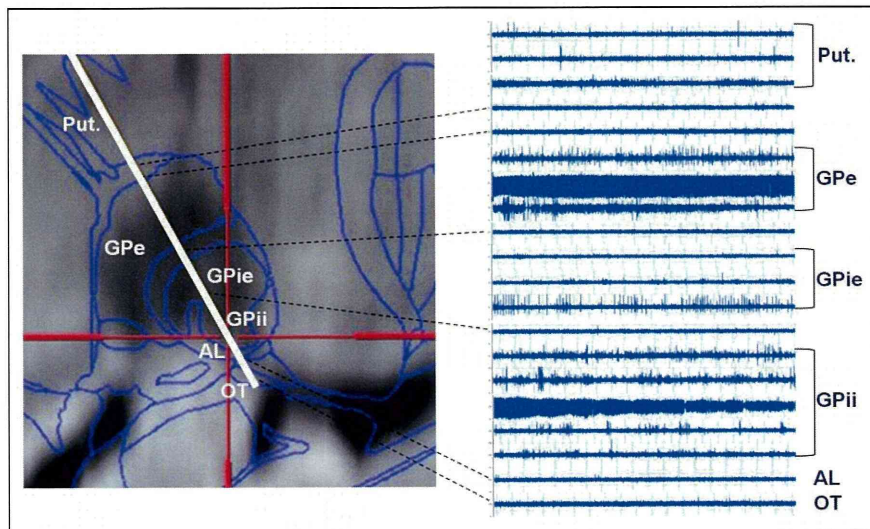


図3 ジストニアに対する GPI-DBS 術中の電気生理学所見

Vitek らが示した unit recording による grouping discharge pattern は BenGun<sup>®</sup>システムを用いた multiunit recording によっても観察され、GPI とその周辺構造、ことにレンズ核ワナ (AL) と視索 (OT) との境界の同定に有用である。FrameLink<sup>®</sup>システムを用いた矢状断プランニング画像において、GPI と GPe がアトラスと一致して選択的に FLAIR hypointensity area として描出されており、border zone および AL と OT での活動低下が明瞭である (黒点線)。白線はプランニング画像上での microelectrode の trajectory を示している。AL: ansa lenticularis, GPe: globus pallidus externus, GPie: globus pallidus internus externus, GPii: globus pallidus internus internus, OT: optic tract, Put: putamen

症状改善率を示した。DYT1 ジストニアは最も良い GPI-DBS の適応疾患の一つと言える<sup>17)</sup>。GPI-DBS は、non-DYT1 全身性ジストニア、局所性であるが、近位筋群が罹患する痙性斜頸 (頸部ジストニア)<sup>21, 27)</sup> や体軸性分節型ジストニア<sup>23)</sup> にも効果を発揮する。アテトーゼ型脳性麻痺や進行性神経変性疾患に続発する二次性ジストニアのなかには、生活の質を著しく障害し、時に生命の危険をも招きかねないものがあり、一次性的ものに比べて効果は劣るが、GPI-DBS は有意義な治療法である<sup>4, 19, 20, 42)</sup>。遅発性ジストニアは抗精神病薬使用に続発する二次性ジストニアではあるが、形態変化を伴わない機能的な疾患であり、

GPI-DBS によく反応する<sup>38)</sup>。

#### 1) GPI

術中の電気生理学検査において、GPI では特徴的な grouping discharge pattern が観察され、GPI とその周辺構造、ことにレンズ核ワナと視索との境界の同定に有用である (図3)。GPI の functional zone 仮説に基づけば、ジストニアの治療には腹側刺激が理論的に有効であるため、腹側境界に電極を設置することが重要である。興味深いことに、GPI 腹側部刺激によりジストニアが改善したが、パーキンソン症候が誘発されたという報告がある<sup>50)</sup>。ただ pallido-fugal projection は単純ではなく、より複雑に錯綜しているため<sup>36)</sup>、

腹側部に固執せず、症例ごとに至適刺激部位を検討するのが実際的である。

ジストニアのGPI-DBSの調整にあたって留意すべき点は、その効果が緩徐進行性に発現することである。刺激部位や刺激条件の変更（時には刺激を中断しても）、症状の変化が即時的に現れないことが多い。しかし、振戦様あるいは捻転様のジストニア運動は比較的早期に治療に反応するため<sup>28)</sup>、これを指標とするのが妥当であろう。

## 2) motor thalamus

瞬目、頭部回旋・傾斜など、反復されなれば自動的に遂行される運動 (motor subroutine) には、精妙な感覚-運動連関の制御が必要であるが、その障害により、それぞれ眼瞼痙攣、痙性斜頸といった局所性ジストニアが発症するとされる<sup>25)</sup>。書痙をはじめとした職業的動作の反復に基因する局所性ジストニア (occupational cramp) は、その性質上患者の経済的基盤を奪いかねない。task-specificity が高く、職業的動作以外では症状が出にくいいため、ヒステリーなど心因性運動異常症 (psychogenic movement disorders: PMDs) として扱われてしまうこともある。利き腕の手関節より末梢が罹患筋群であることが多く、遠位筋を優位に支配する motor thalamus, 特に Vo-complex がよいターゲットである<sup>16)</sup>。

視床腹側中間 (ventralis intermedius: Vim) 核刺激がジストニアに有効とする報告もある<sup>11)</sup> が、trajectory と刺激接触子の構造上、同時に Vo 核が刺激されざるを得ず、Vim 核単独の効果については判然としない。筆者も Vim-DBS がジストニア性振戦に対し著効した症例の経験があり、少

なくとも振戦様ジストニア運動に対しては一定の効果があるものと考えられる<sup>33)</sup>。

## 3) 視床下核 (subthalamic nucleus: STN)

パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) における off-dystonia に対して STN-DBS は直接効果がある<sup>8)</sup>。DeLong らのモデルで STN は間接路を構成しているが、理論上はジストニアの治療ターゲットともなりうる。事実、STN-DBS が tardive dystonia<sup>40)</sup> や痙性斜頸<sup>5)</sup> に有効との報告がある。

## VI. 振 戦

振戦 (tremor) は、発現ないし増強される状況に基づいて、安静時 (rest) と動作時 (action) に分けられ、さらに動作時は姿勢時 (postural) と運動時 (kinetic) に分類される<sup>9)</sup> (表 1)。

振戦の発生とその維持機構はいまだ解明されていないが、筋紡錘の感覚入力が見床から皮質を経て、運動出力としてもとの筋肉に至るとする振戦伝導の long loop 仮説がある<sup>35)</sup>。この伝導路のい

表 1 発現ないし増強される状況に基づく振戦の分類

Rest	Action		Miscellaneous
	Postural	Kinetic	
Parkinsonian	Physiologic	Cerebellar	Myoclonus
PD	Normal	MS	Convulsion
PD-Plus	Enhanced	Stroke	Asterixis
Secondary	Stress	Degenerative	Fasciculation
	Endocrine	Wilson's	Clonus
Severe ET	Drugs, toxins	Task-specific	Psychogenic
Myorhythmia	ET	Holmen's tremor	
Holmen's tremor	Holmen's tremor		
	PD		
	Dystonic		
	Neuropathic		

ろいろなレベルで、脊髄、小脳、視床、大脳基底核などの副次的回路が干渉しているとされる。Deuschlら<sup>10)</sup>は、振戦を発生させる機能解剖学的見地から、大脳基底核ループ、オリブ小脳回路、および脳幹を挙げ、PDの振戦とジストニア性振戦は大脳基底核、本態性振戦はオリブ小脳系と規定している（脳幹に由来するものはorthostatic tremor）。小脳歯状核-赤核-オリブ核回路（Guillain-Mollaretの三角）傷害に続発するHolmes' tremorはしかし、オリブ小脳系のみでなく大脳基底核ループが関与して初めて発症するとされる<sup>10)</sup>。これはHolmes' tremorが安静時と動作時の両方に生じることからも支持される。

#### 1) Vim核

振戦が発現ないし増強される状況（安静時か動作時か）のいかんにかかわらず、その伝達・維持には、視床Vim核が深く関与している。このためVim核はあらゆる振戦の治療ターゲットの第一選択肢であり、本態性振戦、PDの振戦いずれに対してもVim核手術は優れた効果を発揮する。しかし、Holmes' tremorや視床振戦のように脳卒中に続発するものは、小脳失調や運動麻痺を合併していることが多いため、大幅なADLの改善が得られないことがある。

#### 2) GPi

Vim核手術は、体幹・近位筋群あるいは下肢の振戦を十分制御できない場合がある。GPiは体幹・近位筋群を支配する脚橋核-脳幹系にも投射していることから、GPi単独<sup>32)</sup>またはVim核手術にGPi手術を追加する<sup>16)</sup>ことで、proximal tremorに有効性を示す。

#### 3) 視床下野 (subthalamic area: STa)

視床下核 (subthalamic nucleus: STN) と混同しないように注意していただきたい。STaは淡蒼球-視床路が通過するため、GPi手術類似の効果をもたらすと考えられ、proximal tremorに有効との報告がある<sup>26)</sup>。

#### 4) Centromedian/parafasciculus (CM-PF)

視床CM-PFは、STNとの線維連絡を持っており、PDの安静時振戦に対して有効な治療ターゲットになる可能性が示唆される<sup>37)</sup>。

## VII. 舞踏運動／バリズム

バリズム (ballism) とは上肢または下肢をつけ根から振るような、あるいは振り回すような大きく激しい不随意運動である。遠位筋群のみの場合は舞踏運動 (chorea) になるが、バリズムと同じスペクトラム上の不随意運動であり、舞踏運動の重症型がバリズムと考えてよい。両者はしばしば共存し、片側身体に発生するのでhemichorea/ballism (HCB) と呼ぶこともある。

バリズムは脳血管障害に起因することが多いが、舞踏運動の原因疾患は多彩である<sup>3)</sup>。HCBは、STNまたはSTN-GPi投射路の障害（大脳基底核抑制性出力の減少）により、motor thalamusが脱抑制 (disinhibition) されることがその発症メカニズムであると考えられている<sup>3)</sup>。筆者らは片頭痛の前兆発作に片側舞踏運動を合併した症例において、選択的な反対側STNの血流低下と、motor thalamusの過剰な血流増加が生じていることを確認した<sup>48)</sup> (図4)。

血管障害に続発するHCBは自然寛解が多く、

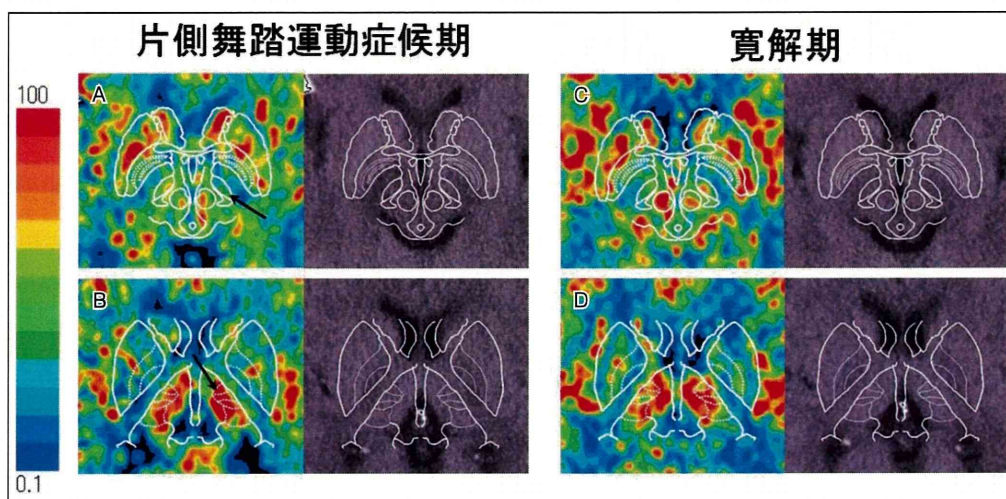


図4 片頭痛前兆発作に随伴した右側舞踏運動症例のXe-CT所見 (文献48より改変)

片側舞踏運動が生じている症候期には、選択的な反対側STN血流低下(A, 矢印)と、motor thalamusの過剰な血流増加(B, 矢印)を認める。症状が消失している時期には、これらの血流変化は正常化している。(左端スケール単位: mL/100 mL 脳組織/min)

外科治療の報告はそれほど多くはない。HCBもジストニアと同じhyperkinetic disorderである類似性から、罹患筋群に着目すれば、舞踏運動のみの場合Vo-complex<sup>14, 41)</sup>、バリズムに発展した場合GPI<sup>47)</sup>を治療ターゲットとするのが合理的であるとも思われる。しかし、明確な使い分けのエビデンスはない。

またDBSの報告は少なく、なかにはDBSが無効だったとする研究もある<sup>44)</sup>。この研究はneuro-acanthocytosisを背景とした舞踏運動の症例検討であるが、DBSではGPIの異常活動を十分に抑制できないと考察されている。GPI-DBSはPDのchoreoballistic dyskinesiaにきわめて有効であり<sup>43)</sup>、ハンチントン病の舞踏運動にも適応例がある<sup>34)</sup>のに、なぜneuro-acanthocytosisには無効であったのか疑問である。今後解決されるべき課題である。

## VIII. 発作性ジスキネジア

発作性ジスキネジア(paroxysmal dyskinesias: PxDs)はまれな運動異常症で、誘発状況によって4つのタイプに分類される<sup>7)</sup>。発作は、ジストニア、舞踏運動、バリズムなどの組み合わせであり一定しない。家族性のものがよく知られているが、孤発例も見られる。てんかんやPMDsと見誤られやすい。抗てんかん薬が有効とされるが、薬剤抵抗性のものに対するVim-DBS<sup>31)</sup>、GPI-DBS<sup>46)</sup>の報告がある。いずれも外傷に続発したジストニア性のparoxysmal non-kinesigenic dyskinesia(PNKD)であり、PxDs一般に対する定位脳手術の有効性は不明である。

## VIII. ミオクローヌス

ミオクローヌス(myoclonus)は、持続性のき

わめて短い筋収縮によるIVMである。筋電図上、ジストニアと同様に拮抗筋の共収縮(non-reciprocal contraction)を認めるが、持続時間がより短時間であるのが特徴である。その原因は多彩である。心肺停止蘇生後に出現するものを虚血後ミオクローヌスと呼ぶが、その慢性型はLance-Adams syndrome (LAS)として有名である。Fruchtら<sup>12)</sup>は、LAS症例において視床外側と橋の局所的な糖代謝が亢進していることを見出し、DBSの可能性を示唆している。最近、ミオクローヌス-ジストニアに対するGPi単独<sup>29, 30)</sup>あるいはVim核を加えた<sup>18)</sup>DBSの報告が相次いでおり、ミオクローヌス発症には大脳基底核が深く関与していると考えられる。筆者らも、LASに対してGPi-DBSが極めて有効であった症例を経験している<sup>49)</sup>。

## IX. おわりに —PMDsの鑑別について

IVMsに対する機能神経外科の適用にあたっては、PMDsの厳格な除外が推奨される<sup>2)</sup>。Williamsら<sup>45)</sup>の診断基準による“documented”PMDsであれば、比較的容易に診断できるが、基準が下位になるにしたがって、IVMsの心理的増強現象との区別が不明瞭となり、手術適応決定に苦慮することがしばしばである。並列処理システムを構成するmotor loopとlimbic loopの間に横断的なcross talkが存在することが示唆されるが、手術適応は異常運動の起源がそのいずれにあるかによって左右されるはずである。現在の機能画像診断技術や電気生理学的検査<sup>10)</sup>は、PMDsの一部の診断の有力な補助診断法となりうる<sup>39)</sup>が、今後のさらなる進歩が期待される。

## 文 献

- 1) Aguiar Pde C, Ozelius LJ: Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 1: 316-325, 2002
- 2) Bramstedt KA, Ford PJ: Protecting human subjects in neurosurgical trials: The challenge of psychogenic dystonia. *Contemp Clin Trials* 27: 161-164, 2006
- 3) Cardoso F, Seppi K, Mair K, et al: Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 5: 589-602, 2006
- 4) Castelnau P, Cif L, Valente EM, et al: Pallidal stimulation improves pantothenate-kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 57: 738-740, 2005
- 5) Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, et al: Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 20: 377-380, 2005
- 6) Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, et al: Treatment of DYT1-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 55: 2220-2221, 2000
- 7) Demirkiran M, Jankovic J: Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 38: 571-579, 1995
- 8) Detante O, Vercueil L, Krack P, et al: Off-period dystonia in Parkinson's disease but not generalized dystonia is improved by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Adv Neurol* 94: 309-314, 2004
- 9) Deuschl G, Bain P, Brin M: Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 13 (Suppl 3) : 2-23, 1998
- 10) Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, et al: The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 24: 716-735, 2001
- 11) Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al: Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 107: 977-982, 2007
- 12) Frucht S, Trost M, May Y, et al: The metabolic topography of posthypoxic myoclonus. *Neurology* 62: 1879-1881, 2004
- 13) Garcia-Rill E: The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res* 11: 47-63, 1986
- 14) Goto S, Kunitoku N, Hamasaki T, et al: Abolition of post-apoplectic hemichorea by Vo-complex thalamotomy: long-term follow-up study. *Mov Disord* 16: 771-774, 2001
- 15) Goto S, Tsuiki H, Soyama N, et al: Stereotactic selective Vo-complex thalamotomy in a patient with dystonic writer's cramp. *Neurology* 49: 1173-1174, 1997
- 16) Goto S, Yamada K: Combination of thalamic Vim stimulation and GPi pallidotomy synergistically abolishes Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1203-1204, 2004
- 17) Goto S, Yamada K, Shimazu H, et al: Impact of bilateral pallidal stimulation on DYT1-generalized dystonia in Japanese patients. *Mov Disord* 21: 1785-1787, 2006
- 18) Grunber D, Kuhn AA, Scoeneker T, et al: Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Mov Disord* 25: 1733-1743, 2010

- 19) Hamasaki K, Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J: GPi-pallidal stimulation to treat generalized dystonia in Cockayne syndrome. *Mov Disord* 25: 656-658, 2010
- 20) Hamasaki T, Yamada K, Kuratsu J: Hemidystonia secondary to thalamic hemorrhage treated with GPi stimulation. *Mov Disord* 23: 1762-1766, 2008
- 21) Hung SW, Hamani C, Lozano AM, et al: Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 68: 457-459, 2007
- 22) Iacono RP, Kuniyoshi SM, Schoonenberg TS: Experience with stereotactics fo dystonia: Case examples. *Adv Neurol* 78: 221-226, 1998
- 23) Inoue N, Nagahiro S, Kaji R, et al: Long-term suppression of Meige syndrome after pallidal stimulation: A 10-year follow-up study. *Mov Disord* 25: 1756-1758, 2010
- 24) Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 10: 864-872, 2006
- 25) Kaji J, Urushihara R, Murase N, et al: Abnormal sensory gating in basal ganglia disorders. *J Neurol* 252 Suppl 4: IV/13-IV/16, 2005
- 26) Kitagawa M, Murata J, Kikuchi S, et al: Deep brain stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor: *Neurology* 55: 114-116, 2000
- 27) Krauss JK, Phole T, Weber S, et al: Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 35: 837-838, 1999
- 28) Kumar R: Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. *Mov Disord* 17, suppl 3: S198-S207, 2002
- 29) Kurtis MM, San Luciano M, Yu Q, et al: Clinical and neurophysiological improvement of SGCD myoclonus-dystonia with GPi deep brain stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 112: 149-152, 2010
- 30) Liu X, Griffin IC, Parkin SG, et al: Involvement of the medial pallidum in focal myoclonic dystonia: A clinical and neurophysiological case study. *Mov Disord* 17: 346-353, 2002
- 31) Loher TJ, Krauss JK, Burgunder J-M, et al: Chronic thalamic stimulation for treatment of dystonic paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 56: 268-270, 2001
- 32) Miyagi Y, Shima F, Ishido K, et al: Posteroventral pallidotomy for midbrain tremor after a pontine hemorrhage. *J Neurosurg* 91: 885-888, 1999
- 33) Morishita T, Foote KD, Haq IU, et al: Should we consider Vim thalamic deep brain stimulation for select cases of severely refractory dystonic tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 88: 98-104, 2010
- 34) Moro E, Lang AE, Strafella AP, et al: Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 56: 290-294, 2004
- 35) 大江千廣: Tremor-視床 Vim ニューロンとの関係. *神経進歩* 29: 222-231, 1985
- 36) Parent M, Parent A: The pallidofugal motor fiber system in primates. *Parkinsonism Relat Disord* 10: 203-211, 2004
- 37) Peppe A, Gasbarra A, Stefani A, et al: Deep brain stimulation of CM/PF of the thalamus could be the new elective target for tremor in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 14: 501-504, 2008
- 38) Sako W, Goto S, Shimazu H, et al: Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord* 23:1929-1931, 2008
- 39) Schrag A, Lang AE: Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 18: 399-404, 2005
- 40) Tai C-H, Tseng S-H, Liu H-M, et al: Bilateral deep brain stimulation of subthalamic nucleus alleviates tardive dystonia. *Neurology* 66: 1778-1779, 2006.
- 41) Thompson TP, Kondziolka D, Albright AL: Thalamic stimulation for choreiform movement disorders in children; report of two cases. *J Neurosurg* 92: 718-721, 2000
- 42) Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al: Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 8: 709-717, 2009
- 43) Volkmann J, Sturm V, Weiss P, et al: Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44: 953-961, 1998
- 44) Wihl G, Volkman J, Allert N, et al: Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. *Mov Disord* 16: 572-575, 2001
- 45) Williams DT, Ford B, Fahn S: Treatment issue in psychogenic-neuropsychiatric movement disorders. *Adv Neurology* 96: 350-363, 2005
- 46) Yamada K, Goto S, Soyama N, et al: Complete suppression of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia by globus pallidus internus pallidal stimulation. *Mov Disord* 21: 576-579, 2006
- 47) Yamada K, Harada M, Goto S: Response of postapoplectic hemichorea/ballism to GPi pallidotomy: progressive improvement resulting in complete relief. *Mov Disord* 19: 1111-1114, 2004
- 48) Yamada K, Harada M, Inoue N, et al: Concurrent hemichorea and migrainous aura: A perfusion study on the basal ganglia using xenon-computed tomography. *Mov Disord* 23: 425-429, 2008
- 49) Yamada K, Sakurama T, Soyama N, et al: GPi-pallidal stimulation for Lance-Adams syndrome. *Neurology* (in press)
- 50) Zuber SE, Watson N, Comella CL, et al: Stimulation-induced parkinsonism after posteroventral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for craniocervical dystonia. *J Neurosurg* 110: 229-233, 2009



## 機能神経外科の現在と未来\*

● 山本隆充\*\* / 深谷 親\*\* / 片山容一\*\*\*

**Key Words** : deep brain stimulation, spinal cord stimulation, motor cortex stimulation, functional neurosurgery

て報告する。さらに、今後の機能神経外科で重要な役割を担うと考えられるオン・ダイヤモンド型の脳脊髄刺激療法についても紹介したい。

### はじめに

機能神経外科として、本邦では不随意運動<sup>1)~3)</sup>(Parkinson病, ジストニア, 各種の振戦), 疼痛<sup>4)~6)</sup>(脳卒中後疼痛や幻肢痛などの神経因性疼痛), 遷延性意識障害<sup>7)~9)</sup>(植物症, 最小意識状態)に対して脳脊髄刺激療法が臨床応用されている。また、神経機能のマッピングやモニタリング<sup>10)</sup>も日常の手術で広く利用されている。さらに、痙縮に対する髄腔内へのバクロフェン持続注入, てんかんに対する迷走神経刺激や焦点切除術などの手術療法も行われている。一方、精神疾患<sup>11)12)</sup>(強迫性障害, うつ病), 薬物中毒<sup>13)</sup>, 神経性食欲不振症, 肥満<sup>14)</sup>, 痴呆<sup>15)</sup>などに対する脳深部刺激療法を用いた臨床研究が外国では行われているが、本邦では行われていないのが現状である。

本邦では、1992年に疼痛, 2000年に振戦(不随意運動)に対する脳脊髄刺激療法が保険適応となつてから、脳脊髄刺激療法を行う施設と手術数が劇的に増加している。本稿では、脳深部刺激療法と脊髄刺激療法について紹介するとともに、本邦で世界に先駆けて開発された大脳皮質運動野刺激<sup>4)~6)</sup>と遷延性意識障害の刺激療法<sup>7)~9)</sup>につい

### 脳深部刺激療法

現在用いられている脳深部刺激のシステムは、4個の刺激点を有する刺激電極を定位脳手術によって脳内の目標部位に留置し、前胸壁皮下に埋設したImplantable Pulse Generator(IPG)と皮下で結線し、刺激パルスを送るものである。IPG埋設後もプログラマーを用いて経皮的に刺激条件(刺激強度・刺激持続時間・刺激頻度)や刺激活性点の変更を行うことができる。また、刺激電極を4連の多連円盤電極にして、大脳皮質運動野の硬膜上に留置することで大脳皮質運動野刺激を行うこともできる(図1)。

刺激は1本の電極に存在する4つの刺激点から陰極と陽極を選び双極刺激にするか、脳内電極の刺激点を陰極、IPGを陽極とする単極刺激が一般的である。また、双極刺激において陰極の前後を陽極で挟むような刺激を行うと、限局した範囲の刺激を行うことができる。さらに、単極刺激では複数の刺激点(陰極)を選択することによって異なった部位の刺激を同時に行うことができる。

2本の刺激電極を約2mm間隔で平行に挿入

\* Functional neurosurgery : present and future.

\*\* Takamitsu YAMAMOTO, M.D., Ph.D., Chikashi FUKAYA, M.D., Ph.D. & \*\*\*Yoichi KATAYAMA, M.D., Ph.D.: 日本大学医学部応用システム神経科学, \*\*\*脳神経外科(☎173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1); Division of Applied System Neuroscience, Department of Advanced Medical Science, and Department of Neurological Surgery, Nihon University, School of Medicine, Tokyo 173-8610, Japan.



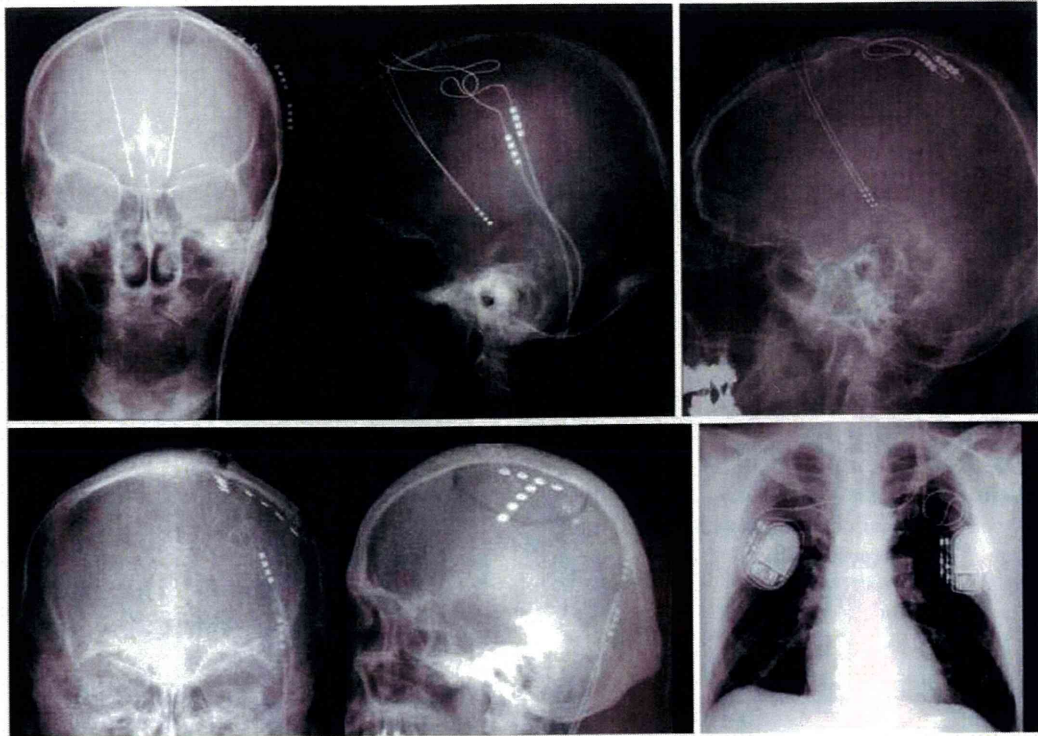


図1 脳深部刺激療法と刺激装置

上段左：両側視床下核刺激. 上段右：片側視床のdual-lead 刺激. 下段左：大脳皮質運動野刺激(手の領域と足の領域). 下段右：前胸部皮下に植込んだ刺激装置.

し、それぞれの電極または2本の電極間で刺激を行う方法(dual-lead stimulation)も有効である<sup>16)</sup>(図1). それぞれの電極で双極刺激を行うことにより2本の電極間の電化密度を増やすことができる. また、2本の電極間の刺激を選択することによって刺激電流の方向を電極の挿入方向に対して直角の方向に変えることもできる. 以前には、難治性疼痛や不随意運動症の治療として定位的破壊術が盛んに行われた時代があった. 破壊術は破壊を行う範囲の機能を根こそぎ除去して不可逆的な損傷を加えるものであり、破壊の範囲を最小限に止めなければならなかった. しかし、脳深部刺激療法では破壊術のもつ問題を克服するいくつかの作用機序が提唱されており、これによって定位・機能神経外科の可能性を飛躍的に広げることができた.

#### 脳深部刺激療法の作用機序

図2は振戦を主症状とするParkinson病患者に対する視床腹中間核・腹尾側核(Vim核/Vop核)刺激において、刺激に用いる周波数の違いによ

る振戦制御の効果を比較したものである. 刺激がOFFの状態では渦巻き型の図形を描くことは困難であるが、刺激をONにして刺激頻度を漸増していくと80Hz以上の高頻度刺激によって振戦を完全に制御し、渦巻き型の図形をきれいに描くことができる.

振戦抑制には視床腹中間核(Vim核)の破壊が有効であることが以前から報告されており、同じ部位の高頻度刺激が破壊術と似た効果を及ぼすことから、脳深部刺激の効果はしばしば「機能的破壊」と考えられてきた. しかし、各種の不随意運動に対する脳深部刺激療法の効果について検討すると、脳深部を破壊したのと同様の効果のみならず、刺激部位とその周辺を通過する神経線維を刺激する効果も重要な役割を担っているものと考えられ、以下のような説が提唱されている.

①Jamming効果：神経伝達の情報処理機能を阻害(jamming)する. 異常な活動を起こしている神経回路に異なる刺激が付加されたことで回路の混乱が生じる. その結果、異常な神経活動の

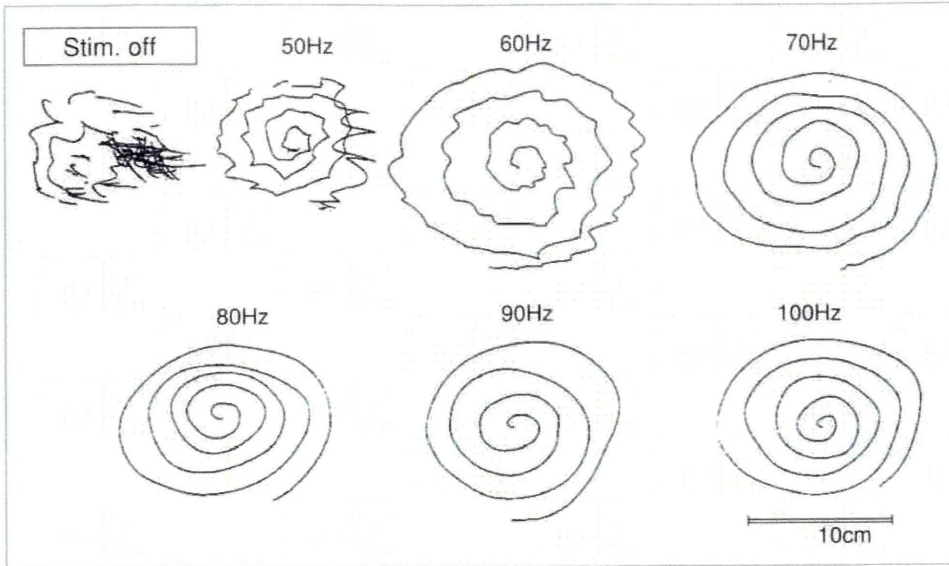


図2 Parkinson病の振戦に対する視床刺激の効果  
振戦は80Hz以上の高頻度刺激によって完全に制御された。

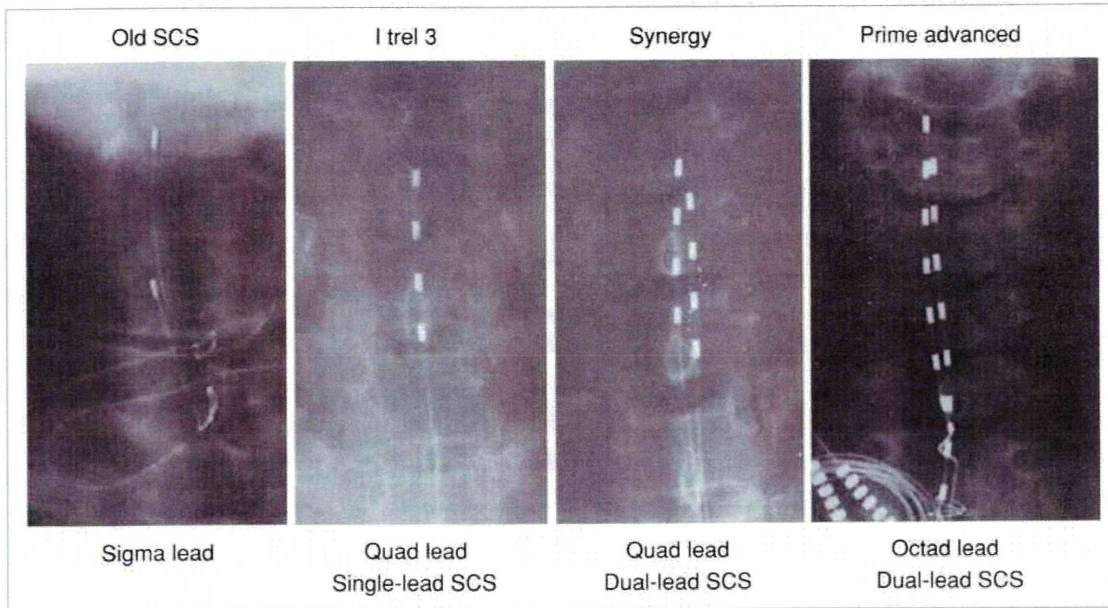


図3 脊髄刺激装置の進歩

単極の電極が4極の電極となり、dual-lead 刺激が可能となった。現在は、8極の電極を2本使用することができる16チャンネルの刺激装置が使用可能となった。

伝達が阻害され、症状が改善する。②抑制系の賦活：高頻度刺激により、賦活されたGABA作動性の抑制性作用により膜レベルでの活動電位の発生を抑制する。③Depolarization block：ニューロンあるいは軸索が高頻度の刺激により活動電位を発生できないような脱分極の状態に維持される。④Antidromic activation：入力線維が逆行

性に刺激され、上流の神経組織を興奮させ、下行性のスパイクとcollisionを起こし標的ニューロンがブロックされる。⑤神経伝達物質の枯渇：持続的な刺激によりシナプス間隙での神経伝達物質が欠乏し、神経伝達が阻害される。これらの機序に加えて慢性的に刺激をつづけることが、神経回路および介在するニューロンの神経伝達

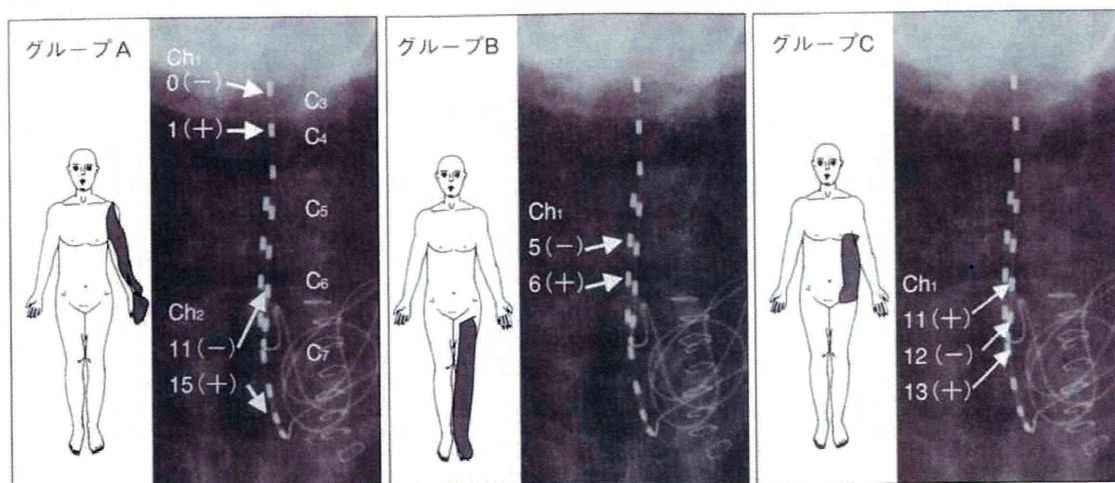


図4 脳卒中後に左半身の疼痛を認める症例

8極の電極を2本頸椎硬膜外腔に挿入し、慢性植込みを行った。グループA：Ch<sub>1</sub>とCh<sub>2</sub>を使用し、左手のparesthesiaを誘発(各グループでは、それぞれCh<sub>1</sub>からCh<sub>4</sub>まで設定することができる)。グループB：Ch<sub>1</sub>を使用して左下肢のparesthesiaを誘発。グループC：Ch<sub>1</sub>を使用して左体幹のparesthesiaを誘発。グループA, B, Cの選択ならびに刺激条件の調整は、患者用のコントローラーで患者自身が行うことができる。

物質の放出やシナプス効率に影響を及ぼし、結果的に神経回路の働きそのものを変化させていく可能性も報告されている。

### 脊髄刺激療法

脊髄刺激は疼痛の治療に用いられることが多い。局所麻酔下に脊髄硬膜外針を用いて経皮的に脊髄硬膜外腔に刺激電極を挿入することができるので、容易に試験刺激を行うことができる利点がある。脊髄刺激では疼痛部に刺激によるparesthesiaを誘発し、非疼痛部にはparesthesiaを誘発しないように電極を留置するのが最良の方法である。しかし、脊髄硬膜外に留置した1本の刺激電極を用いる方法では限界があった。初期の電極は腰が弱く、最適の留置部位から移動してしまう問題があった。その後4連のQuad電極が使用可能となり、電極の位置移動の問題は解決されたが、電極の方向に沿った刺激しかできないことが脊髄刺激の効果を十分に発揮できない要因となっていた。新しく脊髄刺激用に開発された刺激装置では、2本の刺激電極を用いたdual-lead spinal cord stimulation (dual-lead SCS)が可能となり、電極間の刺激あるいは複数の刺激点を選択することによって疼痛部位に局限したparesthesiaを誘発するのが容易となった<sup>17,18)</sup>。また、最新の刺激装置では16カ所の刺激点を選

択できるので、刺激点が8カ所ある電極を2本、刺激装置と結線することができる(図3)。

左半身の激しい疼痛を主訴とするpost-stroke pain症例に対して、経皮的穿刺法を用いて脊髄硬膜外に2本の刺激電極を挿入した。プライムアドバンスト(刺激装置)ではグループAからグループZまで26種類の刺激グループを選択することができるが、グループAでは左上肢、グループBでは左下肢、グループCでは左脇腹に刺激のparesthesiaを誘発するように刺激点の選択を行った。また、各グループともに最適の周波数、刺激強度、刺激幅を選択することができるので、疼痛部位に局限したparesthesiaを誘発するのが容易となり、十分な除痛効果を得ることができた(図4)。このような刺激装置の進歩によって脊髄刺激療法は新たな展開を迎えようとしている。

### 本邦で開発された脳脊髄刺激療法

#### 1. 遷延性意識障害に対する脳脊髄刺激療法 a. 遷延性意識障害の電気生理学的評価

いわゆる植物症の概念は、1972年にJennett & Plum<sup>19)</sup>によって最初に報告された。その後、1994年にMulti-Society Task Force on PVS<sup>20,21)</sup>によって植物症の神経学的な評価方法が検討され、一般に用いられるようになった(表1)。また、植物症から明確に区別できる状態として、最小意

表 1 Vegetative StateとMinimally Conscious State の定義

<p>■ Vegetative State (Multi-Society Task Force on PVS)</p> <p>1) 自己ならびに周囲を認識していると判断できる所見を認めず、意思の疎通性もない</p> <p>2) 視覚、聴覚、触覚、侵害刺激に対して、持続的で再現性があり、意味のある自発的な行動を認めない</p> <p>3) 言語を理解したり、言語を使用することができない</p> <p>4) 睡眠-覚醒サイクルに伴う覚醒反応を認める</p> <p>5) 医療行為や看護によって、生存できるだけの視床、脳幹機能が残存している</p> <p>6) 便、尿失禁を認める</p> <p>7) 脳神経反射、脊髄神経反射が部分的に保たれている</p>
<p>■ Minimally Conscious State (recommended by the American Academy of Neurology)</p> <p>・持続的ではないが、なんらかの意志を示す動作を確認できる。</p> <p>・昏睡状態、植物症とは明確に区別できる。</p>

表 2 日本脳神経外科学会(1972年)の植物症の定義

<p>1) 自力移動不可能</p> <p>2) 自力摂取不可能</p> <p>3) 糞尿失禁状態にある</p> <p>4) たとえ声は出しても意味のある発語は不可能</p> <p>5) 「目を開け」、「手を握れ」などの簡単な命令にはかろうじて応じることもあるが、それ以上の意志の疎通は不可能</p> <p>6) 眼球はかろうじて物を追っても認識はできない</p>
<p>・ Useful lifeを送っていた人が脳損傷を受けた後で上記に述べる 6 項目を満たすような状態に陥り、ほとんどが改善がみられないまま、満 3 カ月以上経過したもの。</p>

識状態 (Minimally Conscious State)<sup>20)</sup> の概念 (表 1) がアメリカ神経学会から提唱されており、遷延性意識障害の長期的な機能予後や治療効果を比較するには植物状態と最小意識状態を明確に区別して論議する必要がある。また、1972年に日本脳神経外科学会が作成した植物症の定義 (表 2) は、植物状態のみならず最小意識状態も含んでいるので、とくに注意が必要である。また、わが国で広く用いられている大田の植物症分類では完全植物症、不完全植物症、移行型植物症に分類されているが、移行型植物症が最小意識状態に相当するものと考えられる。植物症においてなんらかの意思の疎通性が認められるまで回復すれば植物状態から脱却したと定義される<sup>20)21)</sup>。さらに物を認識して使用する (クシを手にとり、頭にもっていく) ことができれば最小意識状態から脱却と定義される<sup>22)</sup>ので、各種の治療効果を比較するには正確な神経症状の把握が必須となる。

聴性脳幹反応では脳幹機能の評価、体性感覚誘発電位では視床から大脳皮質機能の評価、脳波連続周波数分析では脳幹と大脳皮質の関連に

ついでの評価、痛み関連電位では高次脳機能を評価し、残存する脳機能全体を客観的に評価することを意図している<sup>9)</sup>。これらの電気生理学的評価によって神経学的に同様の症状を呈しても残存する脳機能を客観的に評価することができるので、意識の回復を目的とした脳脊髄刺激療法の適応を決定するのに有用である。

脳波連続周波数分析でアルファ波帯域での周波数変動を認め、潜時が遅延しても聴性脳幹反応の V 波と体性感覚誘発電位の N20 を認め、pain-related P250 が 7  $\mu$ V 以上で記録される症例では、視床正中中心核 (CM-pf complex) を標的とする脳深部刺激療法によって植物症から脱却することが期待できる。われわれは、107 例の植物症に対して電気生理学的評価を施行してきたが、電気生理学的評価で上記の条件を満たす症例は 107 例中 16 例 (14.9%) であった。しかし、植物症から脱却してもベッド上生活の症例が大部分であり、早期から運動機能の改善を目的とした特殊なりハビリテーションを開始する必要がある<sup>9)</sup>。一方、最小意識状態と神経学的に評価された患者では、電気生理学的評価で前述の条件を満たす症例が