

201224115A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する

革新的治療法の実用化研究

—ランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェ

ース(BMI)リハビリテーションの効果の検討—

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 藤原俊之

平成25(2013)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する
革新的治療法の実用化研究----- 1
藤原俊之
(資料1、資料2)

II. 分担研究報告

1. 臨床利用できるブレインマシンインターフェースシステムの
構築と実践に関する研究----- 9
牛場潤一
2. ランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェース
(BMI) リハビリテーションの効果の検討----- 11
補永 薫

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 14

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（総括）研究報告書

慢性期脳卒中患者における重度上肢機能障害に対する革新的治療法の実用化研究：ランダム化比較試験によるブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリテーションの効果の検討

研究代表者

藤原俊之 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 講師

研究要旨

運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発し、脳卒中による重度片麻痺患者の上肢機能リハビリテーションに応用し、実用化を目指すためにランダム化比較試験を施行中である。すでに倫理委員会における承認も得られ、ドライ電極の使用により、装着時間が短縮され臨床における訓練室でも簡便に使用可能となっており、現在参加者を継続募集中である。

研究分担者

里宇明元 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授

牛場潤一 慶應義塾大学理工学部 講師

新藤恵一郎 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 非常勤講師

補永 薫 東京湾岸リハビリテーション病院 医長

(21.5%) であり、脳卒中後遺症は医療、経済に大きな影響を与えている。特に脳卒中後の片麻痺による上肢機能障害の回復は困難であり、いわゆる回復期のリハビリにおいても実用レベルの上肢機能を獲得できるのは全体の30%程度とされており(藤原ら, リハ医学 2006)、日常生活における能力低下に上肢機能障害は重大な影響を与えている。しかしながら、上肢機能障害特に手指機能障害に対する効果的なりハビリは殆どないのが現状である(Langhorne P et al, Lancet Neurol 2009)。我々は脳科学研究戦略推進プログラムにおいて、運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロ

A. 研究目的

脳卒中患者の総患者数は280万人であり、平成22年国民生活基礎調査の概況によると要介護者の介護が必要となった原因のトップは脳血管障害

ロボット装具を操作する画期的なブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発した。本システムは簡便な脳波システムにより、実験室での限られた使用ではなく、一般の訓練室

での使用が可能である。我々は本システムを用いて、世界に先駆けて臨床におけるBMI治療手技を確立し、従来は代償動作の獲得のみにとどまっていた麻痺手の筋活動を認めない重度片麻痺患者への治療を可能とした(Shindo et al, J Rehabil Med 2011)。すでに30例以上の脳卒中慢性期重度上肢機能障害に用い、運動機能の改善を認めている。しかしながら、質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。世界的にも未だ少数例でのケース報告のみであり、BMIリハビリに関するRCTは行われていない。本研究ではBMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかにするためにRCTを行い、世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにするものである。平成24年度より慶應義塾大学病院、東京湾岸リハビリテーション病院、済生会神奈川県病院において評価者教育、研究体制の整備を行い、各病院で参加者を募集し、RCTを開始する

B. 研究方法

対象は脳卒中後片麻痺患者とし、参加基準は1)発症後6か月以上経過し、在宅復帰をして、歩行、ADLは自立、2)上肢機能障害が残存し、手は胸の

高さまで挙がるが、手指伸展筋群の筋活動を認めない、認知機能障害がなく Mini Mental State

Examination(MMSE)24点以上とする。対象の募集はリハビリテーション科外来通院患者より行い、倫理委員会申請、臨床試験登録を済ませた時点より募集を開始する。研究デザインはランダム化比較試験(RCT)とし、BMI群では、手指伸展運動イメージ時の運動野における事象関連脱同期を用いて、運動イメージを感知することにより電動ロボット装具を操作してペグの取り外しを行うBMI訓練を40分間、10日間行う。対照群では、同じロボット装具ならびに脳波記録システムを用いてペグの取り外しを行うが、事象関連脱同期をトリガーとせずに行う。クロスオーバーデザインを用い、介入、対照の順序ランダム化して割付を行う(資料1)。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守する。取り込み基準を満たした患者に対しては、リハビリ科の外来で、当研究についての説明を行い、参加の有無は患者本人が選択する。参加を選択した場合には、説明文書に従い詳細な説明をもう一度行い、同意を得た段階で、プログラムを開始する。本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会にて承認済み(課題番号20120068)であり、UMIN臨床試験登録済み(UMIN試験ID: UMIN000008468)である。

なおBMI 訓練ならびに対照訓練のどちらも国家資格を有する作業療法士が行うこととする。

C. 結果

訓練室で簡便に使用可能な BMI システムが完成した（資料2）。今年度8例のエントリーがあり、すでに1例で試験を終了した。現在試験継続中であり、エントリー患者も募集中である。

D. 考察

世界に先駆けて臨床におけるBMI治療手技を確立し、従来は代償動作の獲得のみ

にとどまっていた麻痺手の筋活動を認めない重度片麻痺患者への治療を可能とした(Shindo et al, J Rehabil Med 2011)。すでに30例以上の脳卒中慢性期重度上肢機能障害に用い、運動機能の改善を認めている。しかしながら、質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。世界的にも未だ少数例でのケース報告のみであり、BMIリハビリに関するRCTは行われていない。本研究ではBMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかとするためにRCTを行い、世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにするものである。本年度研究により、BMIシステムが確立され、当該施設における倫理委員会の承認も得られ、UMIN臨床試験登録も完了し、試験が開始され、順調に参加者のエントリーが進んでいる。次年度にはさら

なるエントリー患者の増加が見込まれ、研究計画通りに研究は遂行されるものと考えられる。

BMIリハビリにより上肢機能障害の改善がもたらせれば、要介護者の介護量軽減が可能となるのみならず、長期療養者ならびに要介護者のQOLの向上に結びつくものと思われる。また世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにすることはまさに「日本発の革新的医療機器の開発と実用化」につながり、この分野で世界をリードすることが可能となる。また、本治療法の効果が実証され、広く実用化が図られれば、マンパワーを必要としない画期的なリハビリ治療手法として病院のみならず、通所介護施設などセラピストが不足している現場においても有効なリハビリ手法として使用が可能となる。これにより介護保険のみでは十分なリハビリを受けることが困難であった長期療養者、在宅患者においても効果的なリハビリを導入することが可能となる見込みである。これは医療・介護サービス提供体制の効率化ならびに機能強化を推進するとともに、長期にわたる要介護者のリハビリの効率化、機能強化、人的資源の効率的な利用に結びつき、医療経済学的にも望ましい効果が期待される。

E. 結論

当該施設における倫理審査承認終了し、参加者エントリー開始し、現在研究試行中である。

F. 健康危険情報
特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Honaga K, Fujiwara T, Tsuji T, Hase K, Ushiba J, Liu M: State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 124: 364-370, 2013.
2. Liu M, Fujiwara T, Shindo K, Kasashima Y, Otaka Y, Tsuji T, Ushiba J: Newer challenges to restore hemiparetic upper extremity after stroke: HANDS therapy and BMI neurorehabilitation. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 30: 83-92, 2012.
3. Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, Tsuji T, Masakado Y, Hase K, Kimura A, Liu M: Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *Int J Neurosci* 122: 675-681, 2012.
4. Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Tsuji T, Hase K, Ushiyama J, Ushiba J, Liu M: Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic stroke. *Exp Brain Res* 221: 263-268, 2012.

5. 藤原俊之: 上肢機能治療戦略の最前線. *脳神経外科速報* 22: 1164-1171, 2012.

学会発表

1. Ushiba J, Fujiwara T. Clinical non-invasive BMI roadmap in Japan. International workshop on clinical Brain-Neural Machine Interface system. 2013, Houston.
2. Ushiba J, Morishita A, Fujiwara T, Abe K, Nishimoto A, Kawakami M, Kamatani D, Liu M: Development of brain-computer interface system for upper extremity-rehabilitation with task oriented design. 第回 Neuroscience 2012, 2012, New Orleans.
3. Fujiwara T, Nishimoto A, Kawakami M, Ushiba J, Morishita A, Kamatani D, Liu M: Clinical application of a newly developed Brain Computer Interface training system to patients with severe hemiparesis. 第回 Neuroscience 2012, 2012, New Orleans.
4. Oto M, Shindo Y, Ushiyama J, Kimura A, Liu M, Fujiwara T, Ushiba J: Modulation of event related desynchronization during hand motor imagery with transcranial direct current stimulation. 第回 Neuroscience 2012, 2012, New Orleans
5. Fujiwara T, Abe K, Honaga K, Kawakami M, Nishimoto A, Liu M:

- Hybrid Assistive Neuromuscular Dynamic Stimulation (HANDS) therapy improved upper extremity motor function and modulated the intracortical inhibition and spinal reciprocal inhibition. 第7回 World Congress of Neurorehabilitation, 2012, Melbourne.
6. Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Kamatani D, Ohto M, Ushiba J, Tsuji T, Hase K, Liu M: The effect of Brain Computer Interface (BCI) training combined with anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) among patients with chronic severe hemiparetic stroke. 第3回 Asia Oceanian Conference of Physical and Rehabilitation medicine, 2012, Bali.
 7. 藤原俊之: HANDS therapy と BCI. 脳可塑性がもたらすリハビリテーション医学へのインパクト. 第7回 日本リハビリテーション医学会専門医会 学術集会, 2012, 名古屋.
 8. 藤原俊之, 川上途行, 西本敦子, 鎌谷大樹, 森下飛鳥, 前田 剛, 阿部 薫, 大高洋平, 辻 哲也, 木村 彰男, 牛場潤一, 里宇明元: 慢性期脳卒中重度片麻痺患者における Brain Computer Interface による上肢リハビリテーション. 第28回 日本義肢装具学会学術大会, 2012, 名古屋.
 9. 堀江温子, 藤原俊之, 川上途行, 補永 薫, 西本敦子, 前田 剛, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 牛場潤一, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期脳卒中片麻痺患者における BCI 前後での相反性抑制の変化. 第42回 日本臨床神経生理学学会, 2012, 東京.
 10. 川上途行, 藤原俊之, 補永薫, 西本敦子, 前田 剛, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 牛場潤一, 大高洋平, 辻 哲也, 木村彰男, 里宇明元: BCI療法施行例における皮質内抑制の変化—慢性期脳卒中片麻痺患者における検討. 第42回 日本臨床神経生理学学会, 2012, 東京.
 11. 西本敦子, 藤原俊之, 牛場潤一, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 川上途行, 阿部 薫, 里宇明元: 重度片麻痺患者に対する Brain Computer Interface を用いた新たな上肢訓練の試み. 第5回 上肢の神経機能回復セミナー, 2012, 秋田 仙北市.
 12. 川上途行, 藤原俊之, 補永 薫, 牛場潤一, 深川 遥, 倉澤友子, 阿部 薫, 西本敦子, 辻 哲也, 長谷公隆, 木村彰男, 里宇明元: 慢性期重度片麻痺患者に対する BCI+HANDS 療法の試み. 第49回 日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012, 福岡.
 13. 川上途行, 藤原俊之, 西本敦子, 牛場潤一, 森下飛鳥, 鎌谷大樹, 富岡曜平, 渡辺恵莉, 大高洋平, 辻 哲也, 長谷公隆, 里宇明元: 慢性期脳卒中重度片麻痺患者における Brain computer interface を用いた新しい上肢訓練の効果. 第49回

日本リハビリテーション医学会学術
集会, 2012, 福岡.

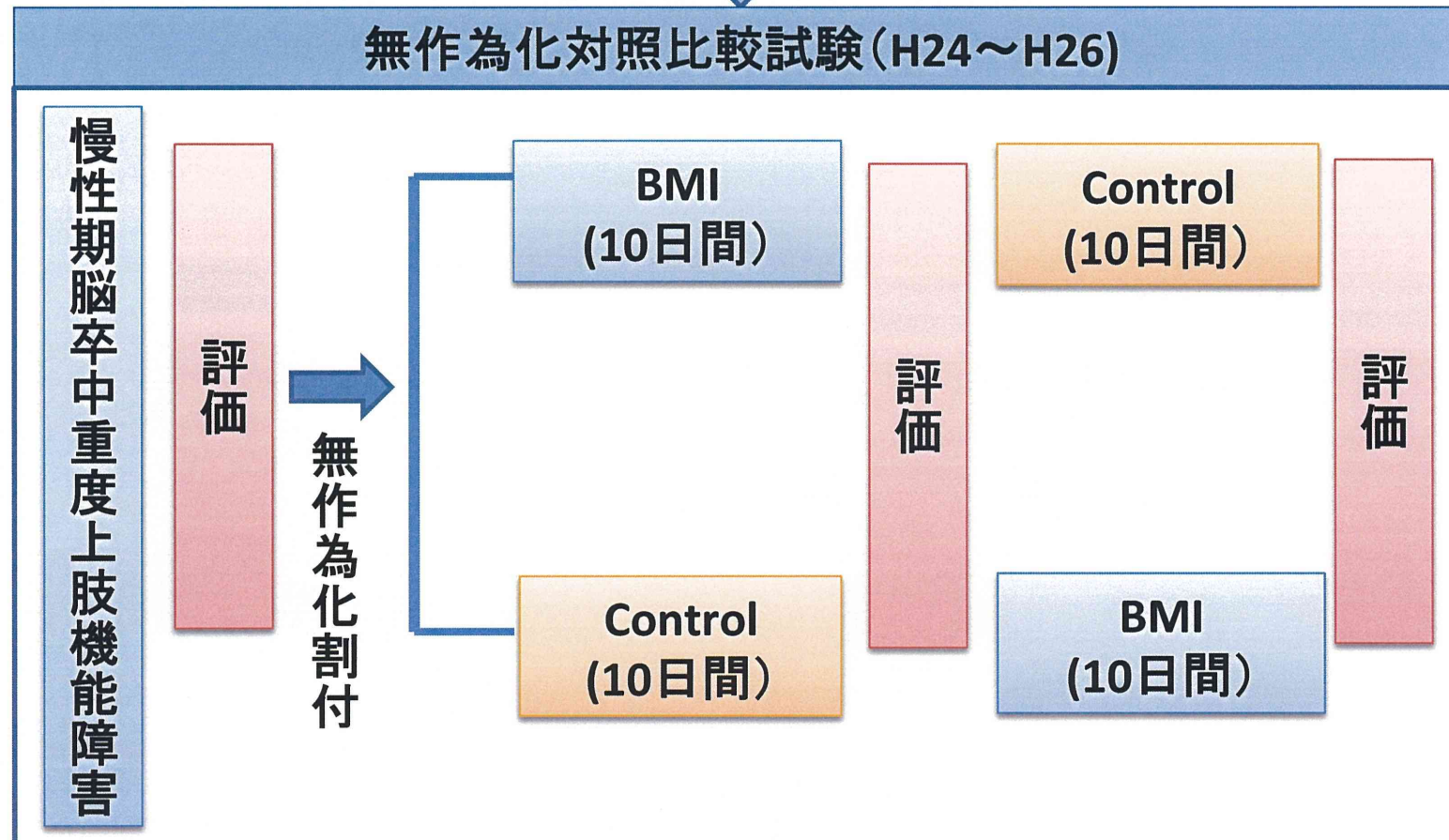
14. 藤原俊之: HANDS 療法から経頭蓋
直流電気刺激、BMIまで. 機能回復
治療の最前線. 第49回 日本リハビ
リテーション医学会学術集会, 2012,
福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

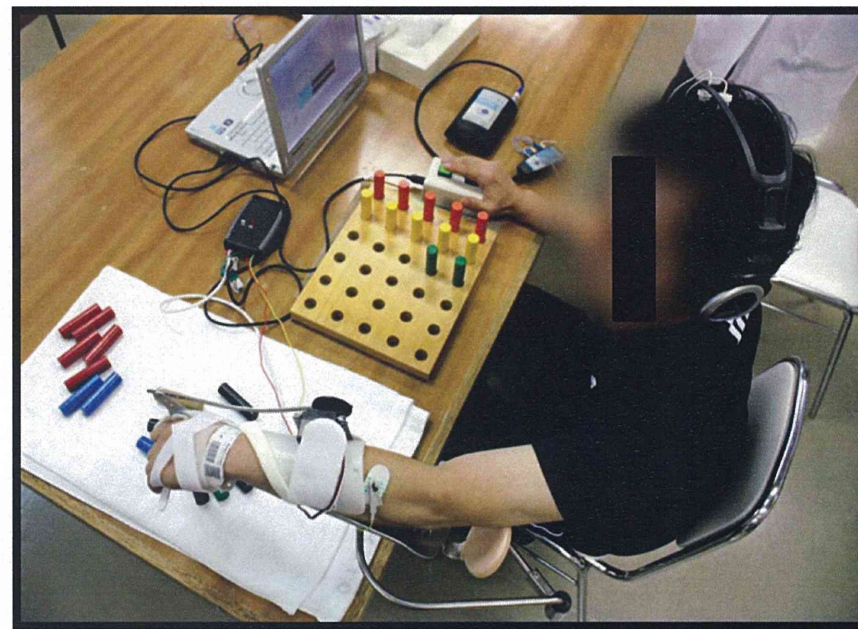
運動イメージによりロボット装具を操作する画期的なBMIの開発

資料1

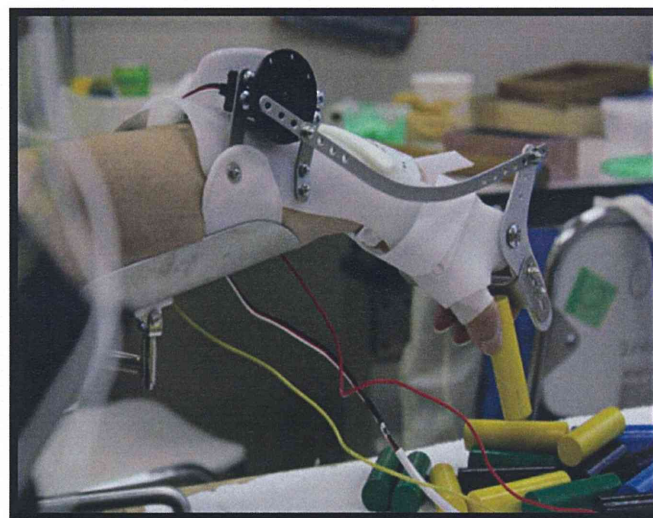


BMI訓練の脳卒中重度片麻痺患者上肢機能障害への効果の実証
要介護者の介護軽減・QOLの改善
日本発の革新的医療機器の開発と応用
医療介護サービス提供体制の効率化ならびに機能強化

【ブラシ型脳波電極ヘッドセット】
装着時間5分



【電動上肢装具】
物品の把握,離握が可能.



臨床利用できるブレインマシンインターフェースシステムの構築と実践に関する研究

分担研究者 牛場潤一 慶應義塾大学理工学部生命情報学科 准教授

研究要旨

ブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリテーションの有用性と安全性を検討するランダム化比較試験を実施するために、臨床的環境で頭皮脳波が計測できるシステムの開発を実施した。電極の頭皮接触を安定化させるために、市販のヘッドフォン形状を模倣したサイズ可変のヘッドセットを開発し、板バネによって電極を保持する機構を実装した。健常成人および脳卒中片麻痺患者での試用によって、1時間にわたる連続脳波計測が可能であることを確認した。

A. 研究目的

脳卒中片麻痺は、患者本人の生活動作を大きく阻害し、日常生活や社会参画を阻む要因となっているが、手指の機能障害に対する効果的なリハビリはほとんど存在しないが現状である (Langhorne et al., Lancet 2011)。一方、神経科学の発展により、神経系における感覚運動ループの活動を健全に保つことが、正常な運動制御能の維持向上に役立つことが分かってきており、ヒトの成熟脳においても同様な機能可塑性が備わっていることが明らかになりつつある。

ヒトは通常、種々の感覚器を介して外部環境や身体に関する情報を取得し、脳内で適切な処理をおこなってそれらの状態を知覚するとともに、知覚された情報や自らの意図に基づいて筋へ適切な運動指令を送出することで、身体運動を制御する。このような神経機構の一部に機械を介在させ、情

報処理の一部を代行させようという発想が Brain-Machine Interface (BMI) である。BMI技術が実現すれば、現在の医療では治療が困難な種々の神経筋疾患に対して、工学的な対処法を提供することができると期待されている。

我々はこれまでに、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムにおいて、随意運動関連脳活動を非侵襲的に頭皮脳波から感知し、その信号の健全性に依じてロボット装置を操作するブレインマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発し、症例集積研究によりそのProof of Conceptを取得した。本事業では、医学的見地からその有効性と安全性を検証するために、ランダム化比較試験を実施する計画であるが、現状のシステムでは頭皮脳波の計測準備に時間と人員を要してしまい、片麻痺患者に対するルーチンの介入が困難であった。そこで、本研究では、臨床に利用できる頭皮

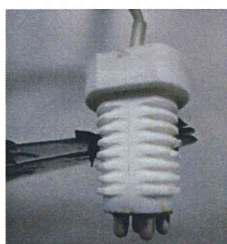
脳は計測用ヘッドセットを開発することとした。

B. 研究方法

本研究では、毛髪をかき分けることのできるブラシ型ドライ電極を柔軟に保持できるヘッドセット構造を開発し、電極が頭皮に対して三次元的にアライメントを確保できるように工夫した。ヘッドセットは、市販のヘッドフォン形状を模倣して改造し、頭部に対してサイズ可変となる機構を実装した。また、板バネによって電極を保持する機構をヘッドセットに実装し、疼痛をともしなわれない程度の圧力によって頭表に電極が保持されるよう工夫した（図1）。

C. 研究結果

健常成人（6名、 24 ± 1 歳）および脳卒中片麻痺患者（6名、 70 ± 4 歳）での試用によって、1時間にわたる連続脳波計測が可能であることを確認した。



(a)電極保持部



(b) ヘッドセット

図1 開発したヘッドセット

皮膚電極間インピーダンスは、平均して $30\text{k}\Omega/10\text{kHz}$ であり、電気的特性としても頭皮脳波を計測する要件を満たしていることが確認された。

D. 考察

開発されたヘッドセットは、臨床的に利用可能なものであると確認された。今後は、ランダム化比較試験の実施に際して本システムを導入し、円滑に臨床試験を実施する計画である。

E. 参考文献

Langhome, Bernhardt, Kwakkel: Stroke Rehabilitation. The Lancet, Vol. 377, pp. 1693-1702, 2011.

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

ランダム化比較試験によるブレンマシンインターフェース(BMI)リハビリテーションの
効果の検討

研究分担者 補永 薫 東京湾岸リハビリテーション病院 リハビリテーション部部长

研究要旨

運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレンマシンインターフェース(BMI)リハビリシステムを開発し、脳卒中による重度片麻痺患者の上肢機能リハビリテーションに応用し、実用化を目指すためにランダム化比較試験を施行中である。すでに倫理審査会における承認も得られ、現在参加者を募集中である。

A. 研究目的

脳卒中患者の総患者数は280万人であり、平成22年国民生活基礎調査の概況によると要介護者の介護が必要となった原因のトップは脳血管障害（21.5%）であり、脳卒中後遺症は医療、経済に大きな影響を与えている。特に脳卒中後の片麻痺による上肢機能障害の回復は困難であり、いわゆる回復期のリハビリにおいても実用レベルの上肢機能を獲得できるのは全体の30%程度とされており（藤原ら, リハ医学 2006）、日常生活における能力低下に上肢機能障害は重大な影響を与えている。しかしながら、上肢機能障害特に手指機能障害に対する効果的なリハビリは殆どないのが現状である（Langhorne P et al, Lancet Neurol 2009）。我々は脳科学研究戦略推進プログラムにおいて、運動イメージを非侵襲的に脳波により感知し、ロボット装具を操作する画期的なブレンマシンインターフェース

(BMI)リハビリシステムを開発した。本システムは簡便な脳波システムにより、実験室での限られた使用ではなく、一般の訓練室での使用が可能である。本システムを用いたBMI治療手技による重度片麻痺患者への治療は報告はなされており（Shindo et al, J Rehabil Med 2011）、慶應大学病院リハビリテーション科ではすでに30例以上の脳卒中慢性期重度上肢機能障害に使い、運動機能の改善を認めている。しかしながら、質の高いevidenceの獲得には、RCTが必要である。世界的にも未だ少数例でのケース報告のみであり、BMIリハビリに関するRCTは行われていない。本研究ではBMIによるロボット装具による訓練の重度上肢機能障害への効果を明らかとするためにRCTを行い、世界に先駆けてBMIリハビリの効果を明らかにするものである。平成24年度より慶應義塾大学病院、東京湾岸リハビリテーション病院、済生会神奈川県病院において評価者教

育、研究体制の整備を行い、参加者を募集し、RCTを開始する

B. 研究方法

対象は脳卒中後片麻痺患者とし、参加基準は1) 発症後6か月以上経過し、在宅復帰をして、歩行、ADLは自立、2) 上肢機能障害が残存し、手は胸の高さまで挙がるが、手指伸展筋群の筋活動を認めない、認知機能障害がなくMini Mental State

Examination(MMSE)24点以上とする。研究デザインはランダム化比較試験(RCT)とし、BMI群では、手指伸展運動イメージ時の運動野における事象関連脱同期を用いて、運動イメージを感知することにより電動ロボット装具を操作してペグの取り外しを行うBMI訓練を40分間、10日間行う。対照群では、同じロボット装具ならびに脳波記録システムを用いてペグの取り外しを行うが、装具による指の伸展は作業療法士がスイッチを押して行うこととする。クロスオーバーデザインを用い、介入、対照の順序ランダム化して割付を行う。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針を遵守する。取り込み基準を満たした患者に対しては、リハビリ科の外来で、当研究についての説明を行い、参加の有無は患者本人が選択する。

参加を選択した場合には、説明文書に従い詳細な説明をもう一度行い、同意を得た段階で、プログラムを開始する。本研究は慶應義塾大学医学部倫理審査委員会にて承認(課題番号20120068)された後、東京湾岸リハビリテーション病院倫理審査会でも承認(受付番号55)されている。

なおBMI 訓練ならびに対照訓練のどちら

も国家資格を有する作業療法士が行うこととし、訓練環境は通常の訓練と同様に作業療法訓練室を使用予定としている。その上で現在機器の設定を含め準備中である。

C. 研究結果

現在参加者の募集を行っている段階である。

D. 考察および E. 結論

現在、試験途中のため結論は出ていないが、協力病院で行っている同様のシステムでの検討事例を考えると慢性期脳卒中患者において、BMI装置を用いた訓練を取り入れることにより、それまで困難であった手指の随意的な伸展筋活動の改善が期待される。

G. 研究発表

2. 学会発表

・川上 途行, 藤原 俊之, 補永 薫, 西本 敦子, 前田 剛, 森下 飛鳥, 鎌谷 大樹, 牛場 潤一, 大高 洋平, 辻 哲也, 木村 彰男, 里宇 明元. BCI療法施行例における皮質内抑制の変化 慢性期脳卒中片麻痺患者における検討

・堀江 温子, 藤原 俊之, 川上 途行, 補永 薫, 西本 敦子, 前田 剛, 森下 飛鳥, 鎌谷 大樹, 牛場 潤一, 大高 洋平, 辻 哲也, 木村 彰男, 里宇 明元. 慢性期脳卒中片麻痺者における BCI 前後での相反性抑制の変化

いずれも第42回日本臨床神経生理学会学術集会(2012年11月・東京)にて発表。

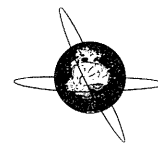
H. 知的財産権の出願・登録状況

現在行っていない。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honaga K, Fujiwara T, Tsuji T, Hase K, Ushiba J, Liu M	State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke.	Clinical Neurophysiol	124	364-370	2012
Liu M, Fujiwara T, Shindo K, Kasashima Y, Otaka Y, Tsuji T, Ushiba J	Newer challenges to restore hemiparetic upper extremity after stroke: HANDS therapy and BMI neurorehabilitation	Hong Kong Physiotherapy Journal	30	83-92	2012
Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, Tsuji T, Masakado Y, Hase K, Kimura A, Liu M	Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers.	International Journal of Neuroscience	122	675-681	2012
Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, Tsuji T, Hase K, Ushiyama J, Ushiba J, Liu M	Modulation of event related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic hemiparetic stroke.	Experimental Brain Research	221	263-268	2012
藤原俊之	上肢機能治療戦略の最前線.	脳神経外科速報	22	1164-1171	2012



State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke

Kaoru Honaga^{a,1}, Toshiyuki Fujiwara^{a,*,1}, Tetsuya Tsuji^a, Kimitaka Hase^a, Junichi Ushiba^b, Meigen Liu^a

^a Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

^b Department of Biosciences and Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 9 August 2012

Available online 3 September 2012

Keywords:

Intracortical inhibition

Motor cortex

Transcranial magnetic stimulation

Cerebrovascular disease

HIGHLIGHTS

- Relationships between short intracortical inhibition (SICI) and lesion site, time from onset, and motor function were studied in chronic stroke patients with severe to moderate upper extremity paresis.
- Affected-side SICI had inverse correlations with paretic finger motor function and time from onset.
- The state of intracortical inhibitory neuron activity depends on the state of motor function and lesion site even in chronic stroke patients with severe hemiparesis.

ABSTRACT

Objectives: Few studies have assessed short intracortical inhibition (SICI) in the affected hemisphere (AH) in a large number of patients with chronic stroke. In this study, SICI was assessed in chronic stroke patients with severe hemiparesis, and its relationship to clinical parameters was examined.

Methods: The participants were 72 patients with chronic hemiparetic stroke. SICI of both the AH and the unaffected hemisphere (UH) was assessed. The relationships between SICI and the location of lesion, time from onset, and finger function were studied. Motor function of the paretic finger was assessed with the Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) and the Fugl-Meyer test upper extremity motor score. To compare the results with those of healthy subjects, SICI was assessed in seven age-matched control subjects.

Results: MEPs of the UH were evoked in all 72 subjects, and MEPs of the AH were evoked in 24 subjects. SICI of the AH was inversely correlated with paretic finger motor function and time from stroke onset. SICI of the UH was not correlated with either one. SICI of the UH was higher in the cortical lesion group than in the control group.

Conclusions: The state of intracortical inhibitory neuron activity depends on the state of motor function and lesion site even in chronic stroke patients with severe hemiparesis.

Significance: The inhibitory system of the AH is involved in functional recovery of the paretic hand even in the chronic stage of stroke.

© 2012 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

As neurophysiological and functional imaging techniques have progressed, it has been suggested that the brain is capable of extensive functional plasticity after stroke (Cramer et al., 2011). Büttefisch et al. (2000) showed that training-induced changes were related to decreased GABAergic inhibition within intracortical circuits. In humans, this GABAergic inhibitory system can be assessed with a paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) technique, in which a conditioning TMS pulse below the threshold for

eliciting a motor evoked potential (MEP) inhibits a suprathreshold test stimulus at short intervals (1–5 ms) (Kujirai et al., 1993). This inhibition was called short intracortical inhibition (SICI) (Sanger et al., 2001). Several studies support the notion that modulation of intracortical inhibition contributes to plasticity in the primary motor cortex. It seems that the inhibitory circuit in the primary motor cortex plays an important role in functional reorganization in stroke patients (Shimizu et al., 2002; Manganotti et al., 2002; Liepert et al., 2000).

Some studies have shown that the intracortical inhibitory systems of the affected hemisphere (AH) and the unaffected hemisphere (UH) were disturbed in patients with acute stroke, and this disturbed SICI changed with time from the acute phase to the subacute phase (Shimizu et al., 2002; Liepert et al., 2000). Swayne et al. (2008) showed that SICI correlated with clinical function at 3 months after stroke onset, but not in the acute period, and

* Corresponding author. Address: Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan. Tel.: +81 3 5363 3833; fax: +81 3 3225 6014.

E-mail address: tofuji@xc5.so-net.ne.jp (T. Fujiwara).

¹ These authors contributed equally to the study.

these correlations were no longer present at 6 months. There is, however, little information about SICI in the chronic phase, over 6 months from stroke onset. Few researchers have studied SICI in the AH of patients with chronic, severe, hemiparetic stroke.

Recently, constrained induced movement therapy (CIMT) (Wolf et al., 1989), active–passive bilateral therapy (APBT) (Stinear et al., 2008), and hybrid assistive neuromuscular dynamic stimulation therapy (HANDS) (Fujiwara et al., 2009) were developed for improvement of upper extremity function in patients with chronic stroke. These newly developed therapeutic approaches improved upper extremity function and induced cortical plastic change, confirmed with TMS. Liepert (2006) showed that CIMT induced enlargement of the paretic hand mapping area in the affected-side motor cortex. Stinear et al. (2008) showed that APBT increased affected-side motor cortex excitability. Fujiwara et al. (2009) showed that HANDS therapy induced reduction of intracortical inhibition in the AH. These studies supported the idea that rehabilitation-induced cortical plastic changes can occur even in the chronic phase of stroke. The mechanism of this cortical reorganization could be explained by reduction of local inhibitory interneurons (i.e. SICI), thus unmasking pre-existing excitatory connections (Jacobs and Donoghue, 1991).

The aims of this study were to examine SICI in chronic stroke patients with severe to moderate hemiparesis and to study its relationship to lesion site, time from onset, and motor function.

2. Methods

2.1. Participants

Seventy-two patients (50 males and 22 females) with chronic stroke were recruited for the study from the outpatient clinic. Their mean age was 57.0 ± 14.1 years (range 27–77 years), and their mean time from stroke onset was 28.2 ± 22.6 months (6–104 months). Inclusion criteria consisted of: (1) first-ever stroke; (2) age over 20 years; (3) time from onset more than 6 months; and (4) moderate to severe upper extremity paresis (patients could not move their paretic fingers individually well). Exclusion criteria were: (1) history of major psychiatric or previous neurological diseases, including seizures; (2) cognitive impairment precluding informed consent or the patients Mini Mental Examination Scale score was below 25; and (3) use of central nervous system active drugs. All patients underwent a standardized protocol of inpatient rehabilitation based on physical therapy and occupational therapy in their acute and subacute phases (1–6 months after stroke onset). No patient was still participating in rehabilitation at the time of the study. All patients achieved independence in self-care items and locomotion items of activities of daily living.

Seven age-matched healthy volunteers (5 male, 2 female; mean age 55.9 ± 11.3 years; range 41–66 years) were assessed as a control group.

The purpose and procedures of the study were explained, and informed consent was obtained from all subjects. The study was approved by the institutional ethics review board and performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Clinical assessment

The brain lesion was localized with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). Based on the CT or MRI findings, the patients were divided into two subgroups (cortical and subcortical). Cortical stroke was defined as a lesion located in any cortical area, whether the area was motor cortex or not, and other strokes were defined as subcortical strokes. The subcortical group had lesions located caudal to the corpus callosum, indicating

that the corpus callosum was intact. These diagnoses were made by a radiologist.

Motor function of the affected upper extremity was assessed with motor items of the Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) (Chino et al., 1995) and the Fugl-Meyer test upper extremity motor score (FM-U) (Fugl-Meyer et al., 1975). The SIAS is a standardized measure of stroke impairment consisting of 22 subcategories, and its reliability and validity have been well demonstrated (Tsuji et al., 2000; Liu et al., 2002). The paretic side motor functions of the upper extremity were tested with the knee-mouth test and the finger-function test. They were rated from 0 (complete paralysis) to 5 (no paresis). The score 1 for the finger test was divided into three subscales: 1a (mass flexion), 1b (mass extension), and 1c (minimal individual movement). The score 3 for finger function means that individual movement of each finger is possible with adequate flexion and extension of the digits; however, the patient carries out the task with severe or moderate clumsiness. The FM-U consists of three categories (A: shoulder/elbow/forearm, B: wrist, C: hand).

2.3. EMG recording

Participants were seated in a reclining chair with the elbow flexed at 70°. Surface electrodes were placed bilaterally on the skin overlying the extensor digitorum communis (EDC) muscles in a bipolar montage (interelectrode distance, 2 cm). Before attaching the electrodes, the skin areas were rubbed with alcohol, and the skin resistance was kept below 5 k Ω . A Neuropack^{TR} electromyography machine (Nihon Kohden Co. Tokyo, Japan) was used to record and analyze the EMG data. The bandpass filter was set at 30 Hz–2 kHz, and the sampling frequency was set to 5 kHz.

2.4. Transcranial magnetic stimulation (TMS)

TMS was delivered with a Magstim 200 magnetic stimulator (The Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK). Magnetic stimulation was applied over the motor cortex through a figure-of-eight coil having an external wing diameter of 9 cm and a peak magnetic field of 2.2 T. TMS was delivered to the optimal scalp position for activation of the EDC muscles overlying the left- and right-hand primary motor cortices. The stimulating coil was placed over the optimal site for eliciting responses in the EDC and oriented so that the current in the brain flowed in a posterior to anterior direction through this optimal stimulating site.

Before the examination, the active motor threshold (AMT) and resting motor threshold (RMT) were measured in all participants. Motor threshold was measured with a single pulse from a Magstim 200 connected via a Bistim to a second Magstim 200. RMT was determined according to the recommendation of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) Committee (Rossini et al., 1994). It was defined as the intensity needed to evoke a minimal EMG response ($>50 \mu\text{V}$) in at least 5 of 10 trials in a relaxed EDC. AMT was defined as the minimum stimulus intensity that produced a motor evoked response (about 200 μV in 5 of 10 trials) during isometric steady EDC contraction of 5–10% maximum, with the help of audiovisual feedback from the EMG.

2.5. Short intracortical inhibition (SICI)

To assess SICI, subthreshold conditioning paired-pulse TMS (Kujirai et al., 1993) was applied. The conditioning and test stimuli were given using the same figure-of-eight coil connected to two magnetic stimulators. The conditioning stimulus was set at 80% of the AMT. The test stimulus was set at 120% of the RMT. The test MEP amplitude was evaluated using a stimulus intensity of 120% RMT with the muscle at rest. Interstimulus intervals (ISIs) were set at 2 and 3 ms, because short ISIs (2–5 ms) inhibit the test

MEP (SICI). Five trials were recorded for each ISI and single-pulse stimulation in pseudorandom order controlled by a laboratory computer. Stimuli were applied every 5 s.

The conditioned MEP peak-to-peak amplitudes were expressed as a ratio to the mean MEP amplitude with test stimulation given alone. The SICI was defined as the mean of these values for the 2- and 3-msec intervals. The SICI was determined in both the AH and the UH. SICI was assessed in the bilateral hemispheres of seven healthy volunteers.

2.6. Statistical analysis

Normality of distribution was examined using the Kolmogorov–Smirnov test. If the data were not normally distributed or ordinal data, non-parametric statistical tests were used. The Mann–Whitney U-test was used to compare non-parametric values between two groups. Unpaired and paired *t*-tests were used to compare parametric values between two groups. Mean values were compared among healthy participants, patients with cortical lesions, and patients with subcortical lesions and analyzed with one-way analysis of variance (ANOVA). If the difference between subjects was significant, post hoc analysis was performed with an unpaired *t*-test. The SIAS and Fugl-Meyer test scores were ordinal data. Time from onset was not normally distributed. Spearman's rank correlation test was used to study possible correlations between SICI and time from onset, the SIAS finger function test, and the FM-U. Correlations of parametric data were tested with Pearson's correlation test. A *p* value of 0.05 was considered significant for all tests. All statistical analyses were performed with SPSS version 19.0 J.

3. Results

3.1. Clinical details and MEPs of patients with stroke

The clinical details and lesions of the subjects are shown in Tables 1 and 2. The mean F-M score was 28.6 ± 10.9 . The median SIAS finger score was 1b.

In all patients with stroke, MEPs were obtained from the UH. MEPs could be elicited from both the AH (0.34 ± 0.48 mV) and the UH (0.56 ± 0.39 mV) in 24 patients (group A). The differences between the AH and the UH in AMT ($p < 0.001$), RMT ($p < 0.001$), and the amplitude of the test MEP ($p = 0.035$) were significant in group A. There was no significant difference in SICI between the AH and the UH in group A ($p = 0.143$). Seven of them had cortical lesions (all of them were infarctions containing the M1 area), and 17 had subcortical lesions (3 corona radiata lacunar infarctions, 5 basal ganglia infarctions, 7 basal ganglia hemorrhages, 2 brainstem infarctions).

In 48 participants, MEPs could only be elicited from the unaffected side (0.45 ± 0.28 mV) (group B). Ten of them had cortical (9 infarction, 1 hemorrhage, all of them contained the M1 area) and 38 had subcortical lesions (10 corona radiata lacunar infarctions, 1 corona radiata hemorrhage, 14 basal ganglia infarctions, 21 basal ganglia hemorrhages, 2 brainstem infarctions).

Table 1
The lesion of stroke.

	Infarction	Hemorrhage	Total
Cortical	16	1	17
Subcortical			
Corona radiata	10	1	11
Putamen	8	19	27
Thalamus	5	8	13
Brain stem	4	0	4
Total	43	29	72

There were significant differences in age ($p = 0.02$), SIAS finger function scores ($p < 0.001$), and FM-U scores ($p = 0.03$) between groups A and B (Table 2). The differences in AMT, RMT, test MEP amplitude, and SICI of the UH were not significant between groups A and B.

3.2. Comparison of subcortical, cortical, and control groups

Fifty-five patients had subcortical lesions and seventeen had cortical lesions, including the primary motor cortex. The mean time from onset was 28.5 ± 22.8 months in the subcortical group and 27.2 ± 22.5 months in the cortical group. The mean FM-U score was 28.3 ± 11.5 in the subcortical group and 29.8 ± 8.8 in the cortical group. The median SIAS finger function score was 1b in both the subcortical and cortical groups. There were no significant differences in time from onset ($p = 0.35$), SIAS finger function score ($p = 0.49$), and FM-U ($p = 0.33$) between the subcortical and cortical groups.

Table 3 shows the TMS parameters of each hemisphere in the subcortical, cortical, and healthy control group. MEPs of the EDC were evoked in both sides in all seven healthy controls. MEPs of the AH were evoked in 17 subjects in the subcortical group and seven subjects in the cortical group. There was a significant main effect of lesion (subcortical, cortical, and control) in AMT of the AH ($F = 12.8$, $p < 0.001$), RMT of the AH ($F = 10.69$, $p < 0.001$), test MEP amplitude of the AH ($F = 10.31$, $p < 0.001$), test MEP amplitude of the UH ($F = 11.86$, $p < 0.001$), and SICI of the UH ($F = 3.35$, $p = 0.04$). AMT and RMT of the AH in the subcortical ($p < 0.001$, $p = 0.001$) and cortical groups ($p = 0.004$, $p = 0.003$) were significantly higher than in the control group, but the difference between the subcortical and cortical groups was not significant. The amplitudes of test MEPs of the AH and UH were significantly smaller in both the subcortical ($p = 0.002$, $p < 0.001$) and cortical groups ($p = 0.002$, $p = 0.002$) than in the control group. The value of SICI of the UH in the cortical group was significantly higher than in the control group ($p = 0.04$). The difference in the SICI of the UH between the subcortical group and the control group was not significant on the post hoc unpaired *t*-test ($p = 0.307$).

Within subcortical strokes, one might suggest that those involving the corona radiata would be likely to affect transcallosal fibers projecting to and from the unaffected hemisphere, whereas clearly those in the putamen, thalamus, or brainstem would not. Therefore, the UH SICI was compared between the 28 patients in whom the cortex and corona radiata were involved (cortical + corona radiata) and the 44 patients in whom the putamen, thalamus, and brain stem (subcortical) were involved. The UH SICIs of the cortical + corona radiata and subcortical were 0.89 ± 0.42 and 0.82 ± 0.37 , respectively. There was no significant main effect of lesion (cortical + corona radiata, subcortical, and control) ($F = 2.265$, $p = 0.11$).

3.3. SICI and motor function

As shown in Figs. 1 and 2, SICI of the AH had a significant inverse correlation with time from onset ($r_s = 0.55$, $p = 0.006$), the SIAS finger function test score ($r_s = 0.61$, $p = 0.001$), and the FM-U ($r_s = 0.37$, $p = 0.037$). The SIAS finger function score and FM-U did not correlate with time from onset ($r_s = 0.091$, $p = 0.447$; $r_s = -0.019$, $p = 0.877$). The values of AMT and RMT of both hemispheres did not correlate with time from onset (Figs. 3A and 3B).

There was no significant correlation between SICI of the UH and motor function. SICI of the AH was not correlated with SICI of the UH ($p = 0.08$). The value of SICI was not correlated with the amplitude of test MEP in both the AH ($p = 0.166$) and the UH ($p = 0.267$), suggesting that the observed changes in SICI reflect altered inhibitory activity rather than simply reduced excitability of the corticospinal output.

Table 2
Characteristics and TMS measurements of Group A and B.

	Total			<i>p</i>
	(<i>n</i> = 72)	Group A (<i>n</i> = 24)	Group B (<i>n</i> = 48)	
Age (years)	57 (14.0)	62.9 (14.4)	54.0 (13.1)	0.007
TFO (months)	28.2 (22.5)	29.7 (22.9)	27.5 (22.6)	0.38*
SIAS finger	1b (1a-3)	1c (1a-3)	1b (1a-3)	<0.001*
FM-U	28.6 (10.9)	32.5 (10.5)	26.8 (10.7)	0.03*
AMT UH	40.2 (7.2)	38.2 (7.5)	41.4 (6.8)	0.089
AH		49.3(6.9)		
RMT UH	54.4 (9.8)	53.1 (10.4)	55.3 (9.6)	0.262
AH		65.9(11.8)		
Test MEP UH (mV)	0.48 (0.32)	0.56 (0.39)	0.45 (0.28)	0.131
AH		0.34(0.48)		
SICI UH	0.84 (0.38)	0.85 (0.30)	0.84 (0.43)	0.45
AH		0.77(0.30)		

Abbreviations: TFO, time from stroke onset; TMS, transcranial magnetic stimulation; SIAS finger, Stroke Impairment Assessment Set finger function test; FM-U, Fugl-Meyer test upper extremity motor score; AMT, active motor threshold; RMT, rest motor threshold; UH, unaffected hemisphere; AH, affected hemisphere; MEP, motor evoked potential; SICI, short intracortical inhibition; Values are mean values (SD), the value of SIAS finger is median score (range). *p* values were calculated with the unpaired *t* test. * *p* values were calculated with Mann–Whitney U-test.

Table 3
TMS parameters of subcortical, cortical and control group.

		Subcortical group (UH <i>n</i> = 55, AH <i>n</i> = 17)	Cortical group (UH <i>n</i> = 17, AH <i>n</i> = 7)	Control (<i>n</i> = 14)	<i>F</i>	<i>p</i>
Age (years)		57.1(13.9)	56.8 (15.2)	55.9(11.3)	0.003	0.953
AMT (%)	AH	49.4 (7.0)	49.0 (6.1)	38.2 (5.9)	12.804	<0.001
	UH	40.7 (6.8)	38.6 (7.1)	38.2(5.9)	1.125	0.33
RMT (%)	AH	65.0 (9.2)	67.8 (15.4)	50.8 (6.3)	10.692	<0.001
	UH	55.2 (9.0)	51.7 (10.3)	50.8 (6.3)	1.885	0.158
Test MEP (mV)	AH	0.38 (0.52)	0.20 (0.08)	0.95 (0.34)	10.314	<0.001
	UH	0.47 (0.32)	0.52 (0.34)	0.95(0.34)	11.868	<0.001
SICI	AH	0.83 (0.33)	0.91 (0.32)	0.63 (0.19)	2.724	0.075
	UH	0.80 (0.38)	0.96 (0.34)	0.63(0.19)	3.357	0.04

Abbreviations: TMS, transcranial magnetic stimulation; AH, affected hemisphere; UH, unaffected hemisphere; AMT, active motor threshold; RMT, rest motor threshold; MEP, motor evoked potential; SICI, short intracortical inhibition; Values are mean values (SD); *F* value and *p* value were calculated with one factor ANOVA.

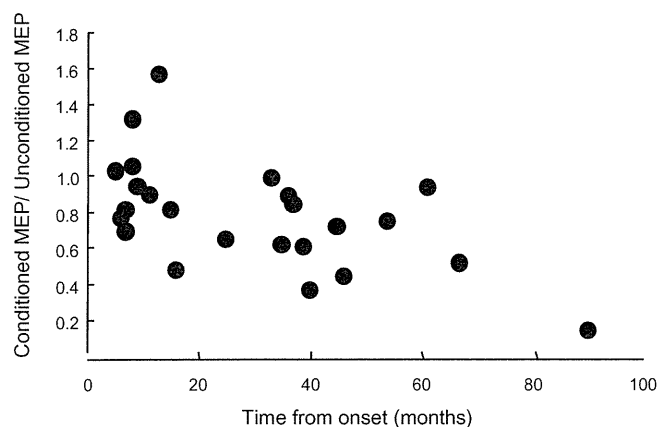


Fig. 1. The relationship between short intracortical inhibition (SICI) in the affected-hemisphere (AH) and the time course from onset (months). The SICI in the AH has a significant inverse correlation with time from onset ($r_s = 0.55$, $p = 0.006$. Spearman rank correlation test).

4. Discussion

This study assessed SICI in the AH of 24 patients and the UH of 72 patients with moderate to severe hemiparetic chronic stroke (mean time from onset 28.2 months) and identified the relationships of SICI with lesion site and motor function. Few studies have

assessed SICI in the AH in a large number of patients with chronic stroke. The reason for this has been the difficulty eliciting MEPs from the AH (Shimizu et al., 2002; Manganotti et al., 2008). Liepert et al. (2000) studied affected-side SICI in 11 patients in the acute phase of stroke, and Manganotti et al. (2008) studied 13 patients with moderate to severe hemiparesis from 7 to 90 days after stroke onset. Takeuchi et al. (2010) studied affected-side SICI in patients with chronic stroke, but the number of subjects was limited, and their hemiparesis was mild to moderate.

In the present study, the mean FM-U score was 28.6. Their motor function was severely impaired. In patients with severe hemiparesis, the capability of the paretic hand depends on finger extensor activity, which enables pinching and releasing of objects. In rehabilitation, it is important to restore finger extensor function (Fujiwara et al., 2009; Smania et al., 2007). Therefore, finger extensor (EDC) MEP was assessed, while previous studies assessed the first dorsal interosseous muscle or abductor pollicis brevis (Liepert et al., 2000; Takeuchi et al., 2010).

The present study showed that patients in whom MEPs were obtained from their AH had better motor function in their paretic fingers than those in whom MEPs were not obtained from the AH. The SICI of AH had inverse correlations with paretic finger motor function and time from onset.

A recent study suggested that motor function in the chronic phase is more dependent on the reorganization of alternative cortical networks than on the recovery of function of the original corticospinal pathways spared by the ischemic lesions (Swayne

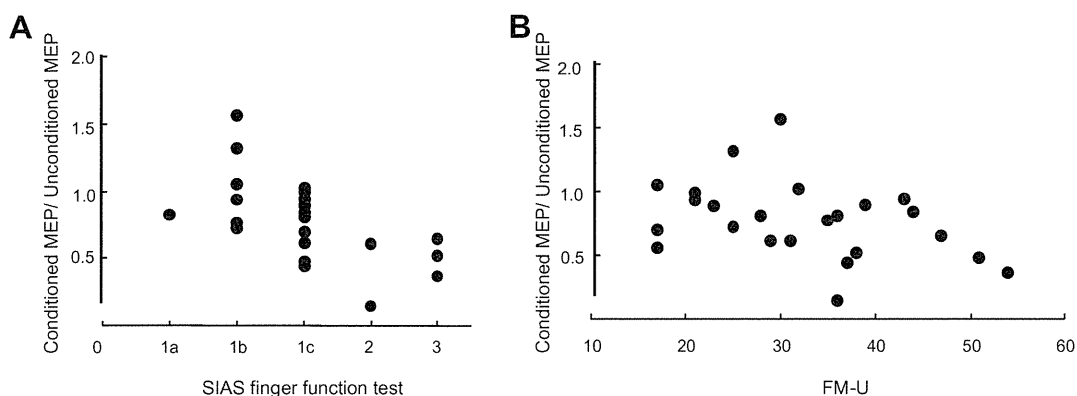


Fig. 2. (A) The relationship between the SICI in the affected-hemisphere (AH) and the Stroke Impairment Assessment Set (SIAS) finger function test score. The SICI in the AH has a significant inverse correlation with the SIAS finger function test score (Spearman rank correlation test $r_s = 0.61$, $p = 0.001$). (B) The relationship between the SICI in the affected-hemisphere (AH) and the Fugl-Meyer test upper extremity motor score (FM-U). The SICI in the AH has a significant inverse correlation with the FM-U score (Spearman rank correlation test $r_s = 0.37$, $p = 0.037$).

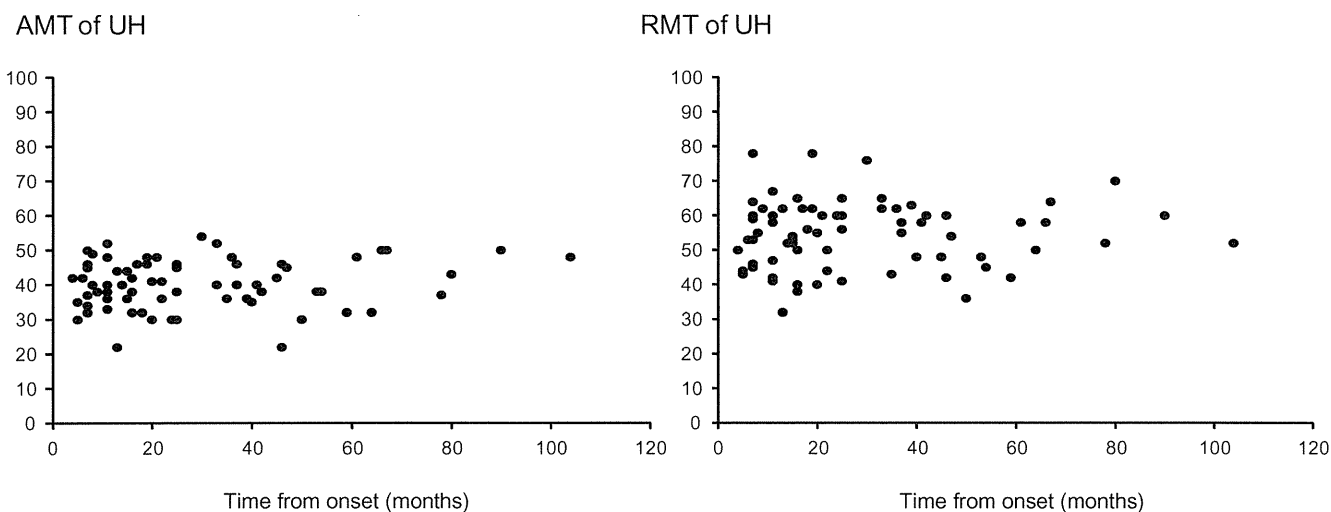


Fig. 3A. The relationships between motor threshold of unaffected hemisphere (UH) and time from stroke onset (month). Active motor threshold (AMT) of UH did not correlated with the time from stroke onset (Spearman rank correlation test $r_s = 0.089$, $p = 0.46$). Resting motor threshold (RMT) of UH did not correlated with the time from stroke onset (Spearman rank correlation test $r_s = 0.035$, $p = 0.78$).

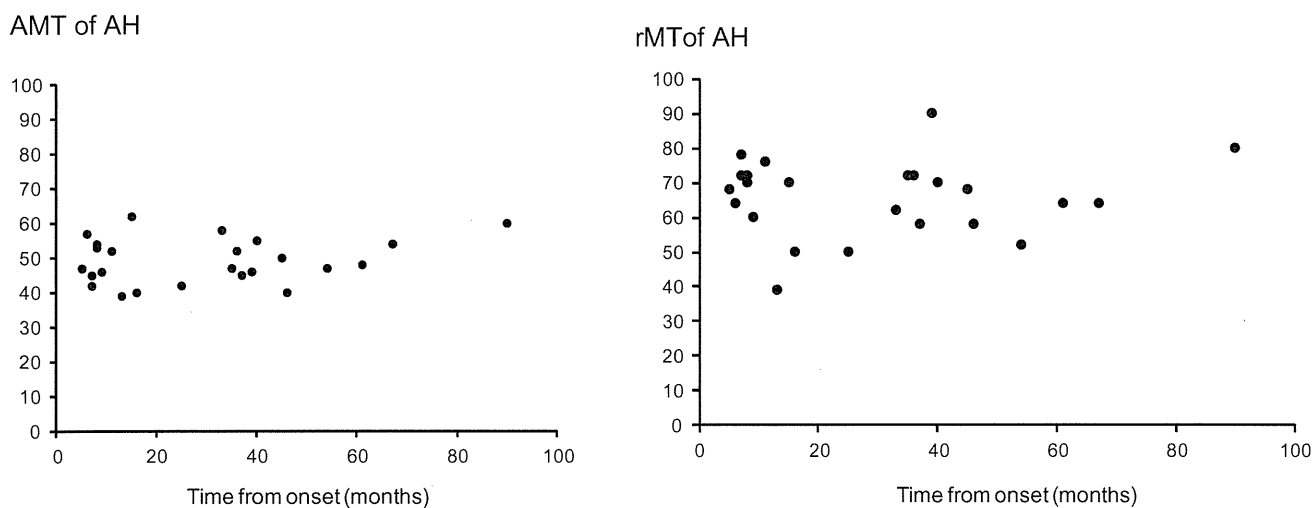


Fig. 3B. The relationships between motor threshold of affected hemisphere (AH) and time from stroke onset (month). Active motor threshold (AMT) of AH did not correlated with the time from stroke onset (Spearman rank correlation test $r_s = 0.124$, $p = 0.56$). Resting motor threshold (RMT) of AH did not correlated with the time from stroke onset (Spearman rank correlation test $r_s = -0.103$, $p = 0.63$).