

図1 磁気刺激装置

a : MagPro X100. b : Magstim Super Rapid², 刺激コイル : H コイル

多くの疾患治療には連続して脳を刺激する rTMS が用いられる。これは、rTMS が中枢神経系の機能に可塑性変化を引き起こすことを応用している。現在、治療に用いられる刺激頻度は 1~20 Hz 程度であるが、一般的に低頻度刺激 (1 Hz 以下) は皮質に対して抑制的に作用し、高頻度刺激 (5 Hz 以上) は促進性に作用するとされている⁷⁾。現在、慢性疼痛以外に rTMS の疾患治療効果が検討されている、または検討されてきた疾患としては、不随意運動症 (パーキンソン病, ジストニア, 本態性振戦), トウレット症候群, 脳卒中後遺症 (運動障害, 失語, 片側空間無視), 筋萎縮性側索硬化症, 多発性硬化症, てんかん, 意識障害, アルツハイマー型認知症, 耳鳴, うつ病, 不安障害, 強迫神経症, 統合失調症, 薬物中毒, 身体表現性障害が挙げられる。このうち、難治性のうつ病に対する左前頭前野の高頻度 rTMS は、2008 年に米国 FDA に認可されている⁸⁾。その他、前兆を伴う片頭痛に対する単発刺激 (single pulse TMS :

sTMS) も、米国や英国で承認されている⁹⁾。

2. 経頭蓋磁気刺激装置

使用される機器は、大きく分けて磁気刺激装置本体と刺激コイルのほか、コイルや被検者頭部の固定具、位置決めを行うナビゲーションシステムなどがある。詳しくは、本誌 2012 年の別冊春号に記載している¹⁰⁾。

磁気刺激装置本体には、大容量のコンデンサが積まれており、それを放電することで連結された刺激コイルに高電圧下に短時間 (二相波 : 250~400 μ 秒, 単相波 : 初めの立ち上がりが 60~100 μ 秒), 電流を流し刺激パルスを生じさせる。単発刺激のみ可能な機種と、反復刺激の可能な機種がある。世界的には様々な機種が開発、販売されているが、日本で主に用いられているのは、Magstim シリーズ (Magstim 社, 英国) と MagPro シリーズ (MagVenture 社, デンマーク) であり、今までの多くの臨床研究

で使用されてきた(図1)。現在販売されているものとしては、単発刺激用はMagstim200²(マグスティム 200 スクエア)、連発刺激用はMagstim Rapid²/ Super Rapid²/Super Rapid² Plus, MagPro Compact / R20 / R30 / R100 / X100 などがある。以前の刺激装置は最高刺激頻度が30 Hz 程度までであったが、現在の上位機種は100 Hz まで可能であり、その際の出力も上がってきている。装置の高性能化によりシータバースト刺激など負荷のかかる刺激法も、ある程度、対応可能となってきた。その他、Magstim200²を4台連結させた4連発刺激(Quadro-pulse stimulation: QPS)用システムも国内で市販されている。

刺激コイルには、代表的なものとして、円形コイル、8の字コイル(ダブルコイル)、ダブルコーンコイルなどがある。その他、外観や刺激音が本刺激用コイルと同じシャムコイル、動物実験用の小さな8の字コイル、裏返すことでシャム刺激が可能となるアクティブ/プラセボコイル、fMRI対応コイルなど、様々な種類が販売されている。刺激を繰り返すとコイルの温度が上昇していくが、約40℃まで上昇すると保護機能で刺激ができなくなるように設定されているため、高頻度・高刺激強度で長時間刺激する際に、コイルの温度上昇はクリティカルな問題である。それに対応するため、冷却機能付きのコイルも存在する。熱吸収材が入っているコイルや水冷式(MagPro)、空冷式(Magstim)のコイルなどがあるが、コイルが重くなり、取り回しがしにくくなったり騒音が大きかったりと欠点もある。われわれは、冷却機能がないコイルを使用する際には、刺激中に保冷剤をコイルに当てて冷却することで、10~20分の刺激は中断することなく実施できている。慢性疼痛を対象としたほとんどの臨床試験では、M1に限局した刺激を行うため、8の字コイルが使用されている。最近、より深部を刺激できるように複雑な構造をもったHコイル(Brain-

sway 社, イスラエル)という特殊なコイルも開発され¹¹⁾、うつ病に対して米国FDAで認可を受けている。現在、Hコイルを使用した様々な疾患を対象とした臨床試験が行われている(図1b)。

刺激部位の直上にコイルを誘導する際には、古典的には脳波の電極設置と同様に解剖学的特徴点からの距離か、M1のmotor hotspot(最も運動を誘発する部位)からの距離を測定してコイル設置位置を決める。この方法では、脳の解剖の個人差を考慮することができないが、ナビゲーションシステムを用いると、刺激コイルの位置がリアルタイムにMRI画像上に表示されるため、刺激対象部位へのコイルの誘導が容易になり、より解剖学的に正確な位置での刺激が可能となる。日本では、主なTMS用ナビゲーションシステムとして、BrainsightTM TMS navigation system (Rogue Research 社, カナダ), LOCALITE TMS navigator (LOCALITE GmbH 社, ドイツ), Visor2 (Advanced Neuro Technology 社, オランダ)などが市販されている。その他に、磁気式や超音波式のナビゲーションシステムも存在する。

実際の刺激には、刺激コイルや被検者頭部の固定具も使用されることが多い。磁気刺激装置、刺激コイル、光学式ナビゲーションシステム、固定具や専用の椅子などTMSに関わる装置類をパッケージングしたシステムも海外で販売されている。大うつ病に対する専用装置としてFDAで認可を受けているNeuroStar (Neuronetics 社, 米国)もナビゲーションシステムはないものの、motor hotspotから刺激対象部位である左前頭前野にコイルを誘導するシステムが備わっている。その他、ナビゲーションシステムと連携して、コイルの誘導と固定を行うロボットアームも開発されており、市販もされている¹²⁾。

3. 慢性疼痛に対する rTMS の臨床試験

慢性疼痛に対する rTMS は、疼痛部位の対側の M1 を刺激部位とした高頻度刺激 (5 Hz 以上) が最も多くなされている。難治性疼痛に対する EMCS の経験から rTMS の刺激部位に M1 が用いられるようになった。M1 以外については、われわれが M1、一次感覚野、運動前野、補足運動野刺激を比較し、M1 刺激のみがシャム刺激に比べて有意な除痛効果があることを示した¹³⁾。その他、連合感覚野や二次感覚野、うつ病に対する rTMS に習い前頭前野刺激^{14,15)}などが行われている。

2005 年から 2014 年夏まで、大阪大学医学部附属病院では、173 症例の慢性疼痛に rTMS を施行してきた。内訳は、中枢性脳卒中後疼痛 102 症例、脊髄損傷後疼痛 23 症例、神経根引抜損傷後疼痛 10 症例、幻肢痛 10 症例、脊椎手術後疼痛症候群 (failed back surgery syndrome : FBSS) 8 症例、末梢神経障害性疼痛 6 症例、三叉神経障害性疼痛 4 症例、脳損傷後疼痛 2 症例、難治性片頭痛 2 症例、その他 6 症例であった。前述の刺激部位を検討した臨床試験の後、刺激頻度の検討を行い、1 Hz の刺激は効果がなく、10 Hz と 5 Hz のみがシャム刺激と比較して除痛効果があることを示した¹⁶⁾。

その後、2005 年から 2007 年にかけて大阪大学医学部附属病院未来医療センターの協力の下に、単一アームの臨床試験を行った。この試験では、難治性神経障害性疼痛 30 症例に対して、5 Hz-rTMS (刺激部位 : M1, 計 1,500 発) を施行し、刺激後 90 分まで有意な除痛が得られることが示された¹⁷⁾。別の言い方をすれば、除痛効果は短期的であり、実地臨床に応用するには、繰り返し施行する必要があると考えられた。

この結果を受けて、2009 年度より厚生労働省科学研究費補助金の支援を受けて、連日 rTMS の有効性と安全性を検証するため、国内

7 施設で多施設共同研究を行った。試験デザインは、二重盲検無作為化クロスオーバー比較試験 (本刺激とシャム刺激の 2 アーム) で、神経障害性疼痛 70 症例 (中枢性脳卒中後疼痛 56 症例、脊髄損傷後疼痛 7 症例、幻肢痛 4 症例、末梢神経障害性疼痛 2 症例、神経根引抜損傷後疼痛 1 症例) を対象とし、2 週間にわたり、計 10 セッションの 5 Hz-rTMS (M1 刺激) を行った。本試験は、後述の Cochrane review で、試験方法の評価 10 項目中 8 項目で、バイアスの危険性が低いと判定されており、質の高い臨床試験と評価されている⁶⁾。主要評価項目である VAS、副次評価項目である短縮版 McGill 疼痛質問票 (SF-MPQ) の解析結果から、刺激直後にはシャム刺激に比べて有意に大きな除痛効果が得られていることが示された。刺激直後の VAS 低下率は、本刺激で平均 6.51%、シャム刺激で平均 2.44% であり、本刺激とシャム刺激の VAS 低下率の差が 10% 以上であった症例は、61 症例中 12 症例 (19.7%) であった。SF-MPQ は、刺激直後に本刺激で平均 13.31%、シャム刺激で平均 7.49% 低下していた (図 2)。短期的な除痛効果は示されたものの、累積効果は示せず、長期にわたる除痛効果は得られなかった。患者の包括的な評価である Patient Global Impression of Change (PGIC) も、刺激期間中のみ本刺激がシャム刺激に比べて勝っているという結果であった。

なお、ベック抑うつ質問票で評価した抑うつ状態は、本刺激とシャム刺激で差がみられなかった。サブグループ解析では、有意なものはなかったものの若年者 (60 歳未満)、レンズ核病変に伴う疼痛で除痛効果が大きい傾向があった。試験期間中、重大な有害事象はなく、頭痛や締め付け感の増悪、しびれの増悪は、本刺激で多いということとはなかった。対象が難治性の慢性疼痛疾患ということを考えると、臨床的意義はあるものの、有効率はさほど高くなく、脊髄硬膜外刺激療法や EMCS と同様に、トライ

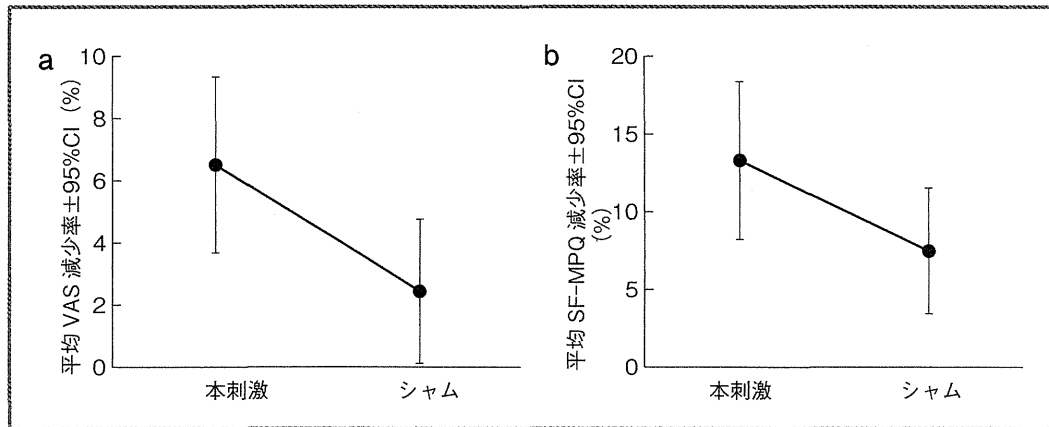


図2 連日一次運動野刺激の短期的効果 (文献24より引用)
a: 刺激直後のVAS減少率. b: 刺激直後のSF-MPQ減少率

アル刺激を行い有効であった患者に継続して rTMS を行っていくのが現実的と思われる。また、後述のヨーロッパの専門家による治療ガイドラインでは、刺激頻度が 5 Hz と比較的低く、刺激パルス数が 500 回と少ないと指摘されており、より効果の高い刺激条件の検討が必要と考えられる。

慢性疼痛に対する臨床試験は 2000 年頃より多数報告されており、メタアナリシスもいくつかなされている^{2-4,6)}。最も規模の大きなメタアナリシスとして、2010 年に発表されたものの改訂版として、2014 年に Cochrane review が再度発表されている⁶⁾。この論文では、慢性疼痛を対象とした無作為化シャム対照比較試験 30 件 (746 症例) が選定されている。12 件が並行群間比較試験で、18 件がクロスオーバー比較試験であり、多くが神経障害性疼痛を対象とし、9 件が非神経障害性疼痛 (線維筋痛症、慢性膵炎、CRPS 1 型) を対象としていた。さらに 10 項目にわたる試験方法の質が評価されている。バイアスのリスクが高い臨床試験とメタアナリシスに必要なデータが欠けている 9 件を除く、21 件 (528 症例) がメタアナリシスに用いられている。その結果、低頻度刺激は効果がなく、単回 (single-dose) の高頻度 M1 刺

激は短期間 (1 週間以内) の除痛効果がある (standardized mean difference : SMD), -0.39 ; 95% 信頼区間 (CI), $[-0.27, -0.51]$ という結果であり、2010 年の発表と同様であった (メタアナリシスに用いられた高頻度 rTMS の臨床試験を表 1 に示す)。これは、実刺激からシャム刺激のプラセボ効果を差し引いた値として、VAS 減少量で 7.3 mm (95% CI, 5~9.5 mm), VAS 減少率で 12% (95% CI, 8~15%) に相当する。試験件数、症例数が少ないこともあり、エビデンスレベルは低いが、前頭前野刺激 ($-0.47[-1.48, 0.54]$) や複数回刺激 (multiple-dose) ($-0.07[-0.41, 0.26]$) は、現時点では統計学的に有意な除痛効果は示されていない。同様に、中期的 (1 週間以上, 6 週間以内) ($-0.23[-0.48, 0.03]$), 長期的 (6 週間以上) ($-0.12[-0.46, 0.21]$) な除痛効果も統計学的に示されていない。本年, Lefaucheur らヨーロッパの専門家⁵⁾が, rTMS の治療ガイドラインを『Clinical Neurophysiology』誌に掲載している⁵⁾。この中で、神経障害性疼痛を対象とした高頻度の M1-rTMS の除痛効果は、うつ病に対する左前頭前野の高頻度 rTMS と同様に、レベル A の推奨度とされている。一方で、低頻度の M1-rTMS は効果がなく、M1 以外の

表1 一次運動野に対する高頻度 rTMS の無作為化比較試験

報告者	症例数	疼痛の種類	刺激 頻度	刺激強度	刺激 パルス数	セッション 数	結果 (有意な除痛効果)
Lefaucheur 2001a	18	脳卒中, 末梢性	10 Hz	80% RMT	1,000	1	あり (39%に有効)
Lefaucheur 2001b	14	脳卒中, 末梢性	10 Hz	80% RMT	1,000	1	あり (57%に有効)
Rollnik 2002*	12	脊髄性, 末梢性, CRPS, 骨髄炎	20 Hz	80% RMT	800	1	なし (4%の除痛率)
Lefaucheur 2004	60	脳卒中, 末梢性, 脊髄性	10 Hz	80% RMT	1,000	1	あり (37%に有効, 23%の除痛率)
Pleger 2004	10	CRPS 1 型	10 Hz	110% RMT	120	1	あり (21%の除痛率)
André-Obadia 2006	12	脳卒中, 末梢性, 脊髄性	20 Hz	90% RMT	1,600	1	なし (11%の除痛率)
Hirayama 2006	20	脳卒中, 末梢性, 脊髄性	5 Hz	90% RMT	500	1	あり (50%に有効, 28%の除痛率)
Lefaucheur 2006	22	脳卒中, 末梢性, 脊髄性	10 Hz	90% RMT	1,200	1	あり (55%に有効)
Defrin 2007	12	脊髄性	5 Hz	115% RMT	500	10	なし
Passard 2007	30	線維筋痛症	10 Hz	80% RMT	2,000	10	あり
Saitoh 2007	13	脳卒中, 脊髄性, 末梢性	5 Hz, 10 Hz	90% RMT	500	1	あり
André-Obadia 2008	28	脳卒中, 末梢性, 脊髄性	20 Hz	90% RMT	1,600	1	あり (13%の除痛率)
Lefaucheur 2008	46	脳卒中, 末梢性, 脊髄性	10 Hz	90% RMT	1,200	1	あり (43%に有効)
Kang 2009	11	脊髄性	10 Hz	80% RMT	1,000	5	なし (14%の除痛率)
André-Obadia 2011	45	脳卒中, 脊髄性, 末梢性	20 Hz	90% RMT	1,600	1	あり (10%の除痛率)
Mhalla 2011	40	線維筋痛症	10 Hz	80% RMT	1,500	14	あり
Hosomi 2013	64	脳卒中, 脊髄性, 末梢性	5 Hz	90% RMT	500	10	あり (20%に有効, 7%の除痛率)

*円形コイル使用. RMT: 安静時運動閾値

刺激は検討症例数・試験数が少なく結論は付けられないとされている。神経障害性疼痛以外の慢性疼痛に対しては、CRPS type I は高頻度の M1-rTMS の除痛効果が示唆されているが、線維筋痛症、片頭痛、内臓痛に対する rTMS

はいずれもエビデンスが少なく結論付けられていない。

われわれは、前述のとおり、rTMS を実地臨床に応用する際には、簡便で繰り返し使用の可能な rTMS 装置・システムが必要と考え、以

前より医工連携および産学連携を通じて、在宅で用いることのできる装置の開発を行ってきた。国内では磁気刺激装置は検査機器として薬事承認が得られているが、治療機器としての承認は未だである。現在、機器開発と臨床試験を進めることで、実際の臨床の現場で使用可能な治療法としての確立を目指している。

4. rTMS の安全性

rTMS の安全性についてのガイドラインには、国際臨床神経生理学学会のガイドライン¹⁸⁾、またはその概訳である日本臨床神経生理学学会の磁気刺激法の安全性に関するガイドライン¹⁹⁾がある。その中で、刺激条件について刺激強度、刺激頻度、刺激時間、刺激間隔などの組合せで、それぞれの上限が示されている。rTMS の副作用として議論される点として、痙攣、認知機能・神経心理学的変化、聴力低下、キンドリリング（反復刺激によるてんかん発生）、組織学的変化が挙げられている。痙攣発作については、ガイドラインの安全基準を遵守すれば、痙攣のリスクはかなり低いと考えられている¹⁸⁾。1998年の旧ガイドラインが作成される以前には、rTMS により7症例、単発TMSでは数症例の痙攣の報告がなされていた。しかし、それ以降は、より多くの被験者・患者に対してrTMSを行っているにもかかわらず、痙攣の報告はむしろ少数に留まっている¹⁸⁻²⁰⁾。1998年以降、9症例の痙攣の報告があり、疼痛に関しては、ガイドラインの推奨を超える刺激条件下で、CRPS type I 2症例に痙攣発作が生じたと報告されている。いずれの症例でも、その後、慢性的なてんかんには移行せず、神経精神医学的検査でも長期的な異常は認めていない。認知・神経心理学的機能に関しては、線維筋痛症に対して5カ月程度M1-rTMSを行っても異常はみられず、逆に改善する傾向がみられた²¹⁾。また、数万パルスを数週間にわたって左前頭前野

に与えても、聴力や認知機能が悪化することはない^{22,23)}。キンドリリングについては皮質電気刺激によりキンドリリングが起きたという報告はなく、TMSでは組織傷害を及ぼすほどの脳内誘発電流密度は発生しない。最も多く報告されている有害事象は、頭痛や不快感であるが、rTMSを中止せざるを得ない場合は少なく（＜2%）、重篤な有害事象とまでは言い難い。このように、rTMSは長期に用いても概ね安全と考えられている。

おわりに

神経障害性疼痛に対する一次運動野の高頻度rTMSは、メタアナリシスなどで短期的な有効性が確認されている。効果は一時的であり、有効性も比較的の控え目であるが、対象疾患の難治性とrTMSの非侵襲性を考慮すると、難治性疼痛の治療の一つとして期待される。治療法として確立していくためには、さらに効果を高める手段の検討、適応患者の選択、機器の開発などを進め、エビデンスレベルの高い研究の継続が必要である。

文 献

- 1) Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52 : 137-139, 1991
- 2) Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70 : 2329-2337, 2008
- 3) Leung A, Donohue M, Xu R, et al: rTMS for suppressing neuropathic pain: A meta-analysis. *J Pain* 10 : 1205-216, 2009
- 4) O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008208, 2010
- 5) Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014

- Jun 5. pii:S1388-2457(14)00296-X. doi : 10.1016/j.clinph. 2014. 05. 021. [Epub ahead of print]
- 6) O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. The Cochrane database of systematic reviews 4 : CD008208, 2014
- 7) Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ: A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clin Neurophysiol 117 : 2584-2596, 2006
- 8) O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. Biol Psychiatry 62 : 1208-1216, 2007
- 9) Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al: Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: A randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. Lancet Neurol 9 : 373-380, 2010
- 10) 細見晃一, 松崎大河, 圓尾知之, 他: ナビゲーションシステムを用いた経頭蓋磁気刺激装置. ペインクリニック 33 (Suppl) : S47-S54, 2012
- 11) Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, et al: Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol 24 : 31-38, 2007
- 12) Richter L, Bruder R, Schlaefer A, et al: Towards direct head navigation for robot-guided transcranial magnetic stimulation using 3D laserscans: Idea, setup and feasibility. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010 : 2283-2286, 2010
- 13) Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. Pain 122 : 22-27, 2006
- 14) Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, et al: Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. Pain 152 : 2477-2484, 2011
- 15) Lee SJ, Kim DY, Chun MH, et al: The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. Am J Phys Med Rehabil 91 : 1077-1085, 2012
- 16) Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al: Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. J Neurosurg 107 : 555-559, 2007
- 17) 細見晃一, 齋藤洋一, 貴島晴彦, 他: 神経因性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激療法. 機能的脳神経外科 47 : 135-140, 2008
- 18) Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 120 : 2008-2039, 2009
- 19) 松本英之, 宇川義一, 臨床神経生理学学会脳刺激の安全に関する委員会: 磁気刺激法の安全に関するガイドライン. 臨床神経生理学 39 : 34-45, 2011
- 20) Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108 : 1-16, 1998
- 21) Baudic S, Attal N, Mhalla A, et al: Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. J Psychiatr Res 47 : 72-77, 2013
- 22) Anderson B, Mishory A, Nahas Z, et al: Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. J Ect 22 : 49-53, 2006
- 23) Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, et al: Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: A comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. J Clin Psychiatr 69 : 222-232, 2008
- 24) Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, et al: Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. Pain 154 : 1065-1072, 2013

Modulating the pain network—neurostimulation for central poststroke pain

Koichi Hosomi, Ben Seymour and Youichi Saitoh

Abstract | Central poststroke pain (CPSP) is one of the most under-recognized consequences of stroke, occurring in up to 10% of patients, and is also one of the most difficult to treat. The condition characteristically develops after selective lesions to the spinothalamic system, most often to the ventral posterior thalamus. Here, we suggest that CPSP is best characterized as a disorder of brain network reorganization, and that this characterization offers insight into the inadequacy of most current pharmacological treatments. Accordingly, we review the progress in identification of nonpharmacological treatments, which could ultimately lead to mechanism-based therapeutics. Of the invasive neurostimulation treatments available, electrical motor cortex stimulation seems to be superior to deep brain stimulation of the thalamus or brainstem, but enthusiasm for clinical use of the procedure is limited by its invasiveness. The current preference is for noninvasive transcranial magnetic stimulation, which, though effective, requires repeated application, causing logistical difficulties. Although CPSP is often severe and remains difficult to treat, future characterization of the precise underlying neurophysiological mechanisms, together with technological innovation, should allow new treatments to evolve.

Hosomi, K. *et al.* *Nat. Rev. Neurol.* **11**, 290–299 (2015); published online 21 April 2015; doi:10.1038/nrneurol.2015.58

Introduction

“Le syndrome thalamique” was first described in 1906, on the basis of clinical and pathological case studies of patients who presented with pain that was accompanied by cerebrovascular lesions in the posterolateral region of the thalamus and the posterior limb of the internal capsule.¹ This presentation is now known as central poststroke pain (CPSP),^{2,3} and comprises chronic neuropathic pain caused by cerebrovascular lesions of the central somatosensory nervous system, as defined by the International Association for the Study of Pain.⁴ In clinical practice, however, CPSP can be difficult to distinguish from other pain conditions that present after stroke, such as hemiplegic shoulder pain, painful spasticity, tension headache, and other types of musculoskeletal pain.³ CPSP is, therefore, still an underappreciated sequela of stroke that impairs quality of life, disrupts rehabilitation, interferes with sleep and affects mood, occasionally leading to suicide. Furthermore, the difficulty of diagnosing CPSP means that many patients do not receive adequate treatment.

Treatment of CPSP remains challenging, and evidence-based treatment options are scarce. Comprehensive approaches that include medication, patient education, cognitive behavioural therapy and/or other nonpharmacological treatments are required.^{3,5} Treatment of CPSP frequently begins with medication, but the condition is typically pharmacoresistant, and inadequate pain relief is often accompanied by adverse effects. For

this reason, nonpharmacological approaches, such as neurostimulation therapies, have been developed.

In this Review, we consider CPSP as a brain network reorganization disorder and assess the implications of this model for treatment of the condition, focusing on nonpharmacological treatments and the progress in their development. We first review the clinical features of CPSP and discuss how they inform current ideas about the condition, and we suggest that a progressive mechanism leads to pathogenetic network reorganization. After briefly considering the efficacy of pharmacological treatments, we review the evidence supporting the use of technological treatments to target specific network nodes and induce pain relief. We focus on four such approaches: deep brain stimulation (DBS), electrical motor cortex stimulation (EMCS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and spinal cord stimulation (SCS). We argue that advances in our understanding of the pathogenesis of CPSP, combined with technological innovation, offer hope for successful mechanism-based approaches to what remains a difficult clinical problem.

Characteristics of CPSP

Epidemiology

The reported prevalence of CPSP among patients with stroke ranges from 1% to 12%.^{6–16} The condition can result from any lesion of the somatosensory pathway—but particularly those of the spinothalamocortical sensory pathway (including the thalamus, lenticulocapsular region, cerebral cortex, pons, and medulla)^{17–19}—after ischaemic or haemorrhagic stroke.^{6,13,15,20,21}

Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565 0871, Japan (K.H., Y.S.). Computational and Biological Learning Lab, Department of Engineering, University of Cambridge, Trumpington Street, Cambridge CB2 1PZ, UK (B.S.).

Correspondence to: Y.S. neurosaitoh@mbk.nifty.com

Competing interests

K.H. and Y.S. have received support from Teijin Pharma. B.S. declares no competing interests.

Key points

- Central poststroke pain (CPSP) is an under-recognized and severe complication of stroke, and remains extremely difficult to treat by conventional pharmacological means
- Pathophysiologically, CPSP might be best understood as a network reorganization disorder that leads to a maladaptive central state in which selective disruption of spinothalamic sensory pathways is a key feature
- The network reorganization hypothesis offers insight into nonpharmacological treatments for CPSP—such as neurostimulation—that target specific network nodes
- Of the invasive neuromodulatory strategies, electrical motor cortex stimulation is the most efficient, but the benefits must be carefully balanced against the risks of invasive treatments
- Noninvasive repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex is currently the preferred treatment approach, but must be applied repeatedly to maintain its effect
- A greater understanding of the pathophysiology of CPSP, together with technological innovation, could lead to safer, more-practical and more-efficient treatments

The prevalence of CPSP is high among patients with lateral medullary infarction (Wallenberg syndrome; 25%)²² or a lesion in the ventroposterior nucleus of the thalamus (18%).²³ The ventroposterior nucleus is a key sensory relay point at which the spinothalamic tract is known to terminate,²⁴ and is considered critical to the development of CPSP.^{2,25–27} Two volumetric MRI studies suggest that the posterior and inferior regions of the ventroposterior nucleus are associated with the development of CPSP.^{28,29} The posterior ventral medial nucleus (Vmpo) is also a proposed relay point for thermosensory and nociceptive fibres, and sends projections to the dorsal posterior insular cortex.³⁰ However, involvement of this nucleus in CPSP is still under debate.

Other lesions of the sensory pathways can cause CPSP. For example, one study presented a series of 20 patients who developed CPSP after lenticulocapsular haemorrhage that involved the posterior limb of the internal capsule, indicating involvement of the ascending thalamocortical sensory tracts.³¹

Importantly, CPSP has also been observed in association with cortical lesions. For example, patients with lesions in the posterior insula and inner parietal operculum (secondary somatosensory cortex) have presented with pure thermoalgesic sensory loss.³² By contrast, lesions of the postcentral gyrus (primary somatosensory cortex) have been related to dominant impairment of position sense but not of thermoalgesic sensation, and have not been related to CPSP.³³ Furthermore, whether cortical and thalamic lesions cause CPSP through a common pathogenetic mechanism is difficult to ascertain.

Clinical characteristics

CPSP can emerge at any time from immediately after stroke to several years later, but typically manifests several months after the initial event.^{6,15} The clinical symptoms are similar to those of other types of central and peripheral neuropathic pain, and are often lifelong.³ Pain is felt in the area that is affected by sensory abnormalities, which corresponds topographically to the brain region affected by stroke;¹⁹ this observation is an important criterion for

diagnosis of CPSP.^{3,34} The affected area can range from half of the body to restricted regions, often distal parts of the limbs.² Lateral medullary lesions can cause pain in the ipsilateral face and contralateral body or limbs.²² Hemibody pain has frequently been reported in patients with thalamic lesions,^{3,25} whereas leg pain is most prominent in those with lenticulocapsular lesions.³¹

Most patients with CPSP experience continuous pain—often described as burning, aching, pricking, freezing, squeezing and/or throbbing—and tingling and/or numbness; some patients experience spontaneous, intermittent pain that they describe as lacerating or shooting.^{6,13,20,22,31} These symptoms often fluctuate with factors such as temperature, psychological stress, fatigue and body movement.^{31,35} Allodynia has been reported in 45–56% of patients with CPSP,^{6,13,15} and other frequently reported sensory abnormalities are dysaesthesia, hyperalgesia, and paraesthesia.^{2,17,20,25} Almost all patients present with thermoceptive and/or nociceptive sensory abnormalities, and approximately 50% present with somatic sensory abnormalities that affect sensations such as touch and vibration.^{6,17–19,35}

Mechanisms

Physiological pain

The mechanisms that produce pain as a result of central brain lesions are poorly understood, largely because our understanding of the basic central mechanisms of physiological pain is incomplete. This problem stems from two key facts. First, multiple ascending pathways transmit nociceptive (and thermoceptive) sensory information to the brain. Second, no single ‘pain cortex’ exists; instead, multiple cortical regions are involved in pain perception, with each presumably involved in distinct aspects of pain processing, as well as in multiple cognitive processes. A classic psychological characterization of the multiple dimensions of pain (sensory, emotional and cognitive) originally yielded a parallel processing neural model,³⁶ which proposed that the different dimensions were processed in largely independent cortical streams.³⁷ However, this model has given way to a network model of pain, in which multilevel, brain-wide interactions between subcortical and cortical processing hubs produce the sensation of pain.^{38,39}

Putative mechanisms of CPSP

In the context of an integrated, brain-wide model of pain, consistent clinical features of CPSP provide important clues about its pathogenesis. From an anatomical perspective, CPSP is typically associated with lesions at various points in the lateral spinothalamic tract, which transmits pain and temperature signals. Dorsal column pathways, which transmit somatic sensory signals, are concomitantly spared (Figure 1). As a result, the emergent pain is relatively localized to areas in which sensation is lost or disrupted. A combination of reduced and exaggerated sensory symptoms is often observed; thermal sensation is more frequently involved than somatic sensation, and the most characteristic symptom is cold hypersensitivity. This presentation strongly suggests that an imbalance of

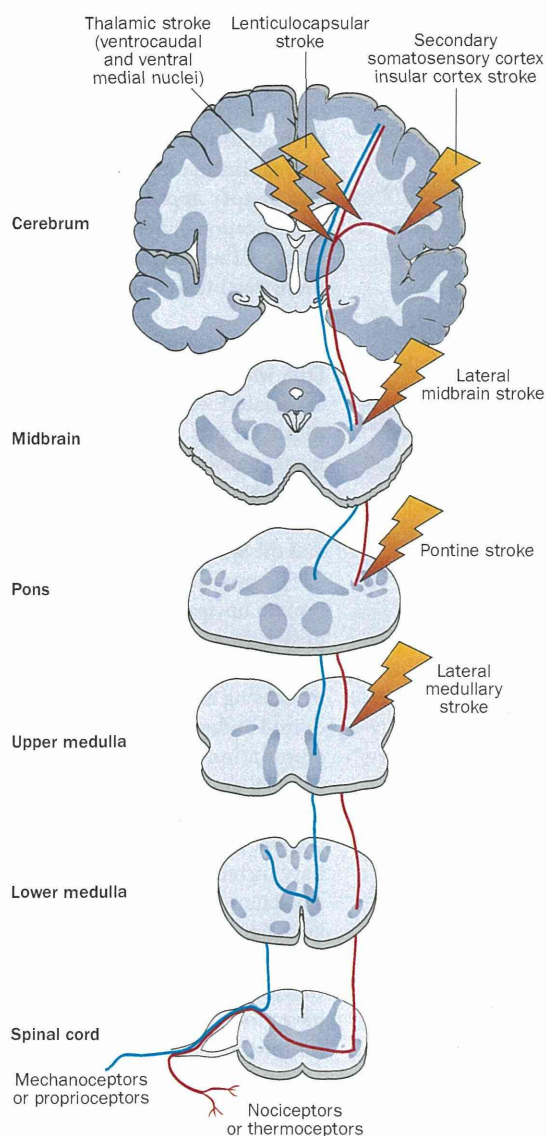


Figure 1 | Lesion sites associated with central poststroke pain. The spinothalamic tract (red) ascends from the dorsal horns of the spinal cord through the medulla and brainstem (pons) to the thalamus and cortex. In addition to spinal cord lesions, lesions at several other sites, particularly those caused by pontine, medullary, thalamic and cortical strokes, can lead to central poststroke pain. The somatic sensory system (dorsal columns; blue) are typically spared in central poststroke pain.

the interactions between different sensory pathways—in particular, thermal and pain pathways—contributes to the pathogenesis of CPSP. Pain can result from lesions at various sites in the spinothalamic tract and its projections, producing similar, but not necessarily identical, clinical phenotypes.^{19,40,41} This observation is relevant to the mechanism of pain, as the physiological functions of each point along the interconnected pathways is distinct, yet lesions cause very similar symptoms.

One candidate integrative mechanism for the pathogenesis of CPSP is an inhibitory interaction between pathways that transmit sensory signals of cold and pain.

According to the influential disinhibition hypothesis,^{42,43} lesions of spinothalamic pathways that normally transmit cold signals release the physiological inhibition of spinothalamic pathways that transmit pain signals and project to the cortex, causing a characteristic burning pain similar to that experienced in the thermal grill illusion (an experimental model in which pain is induced by a grill plate of alternating warm and cold bars).^{44–46} The proposed anatomical basis for this disinhibition involves a medial spinothalamic pathway that transmits temperature and pain signals and projects to the VMpo and then to the anterior cingulate cortex and insular cortex. However, the involvement of the VMpo in CPSP is still unclear, as some studies suggest that lesions restricted to the ventrocaudal thalamus in classic sensory pathways are sufficient to cause CPSP.⁴⁷

CPSP as a network reorganization disorder

One important complexity of CPSP is the combination of two distinct aspects of pain: stimulus-evoked acute pain (hyperaesthesia and allodynia), and spontaneous chronic pain.⁴⁸ Both types of pain frequently develop after a considerable period of time following a stroke rather than immediately, suggesting that the pathophysiology is not an immediate release phenomenon but a progressive, adaptive mechanism that involves plasticity and reorganization of a pain network.

Several lines of evidence are in keeping with this suggested progressive mechanism. First, studies of rats and humans have shown an increase in baseline excitability and abnormal burst firing of thalamic (ventral posterior lateral nucleus) neurons alongside the development of chronic pain in the days after a lesion occurs.^{49,50} Second, functional imaging studies in humans have shown that activity in a broad network of brain regions differs between individuals with and without central pain, both in the resting state and in response to evoked pain.^{48,51–53} These results suggest that an adaptive process induces a spontaneous dysrhythmic or hyperexcitable pattern of neural activity that causes chronic pain, possibly driven by the thalamus. Third, after the development of CPSP, structural changes occur in multiple brain regions, including a distinct pattern of morphometric change in grey matter in temporal, parietal and frontal lobes.⁵⁴ Last, some reports show that CPSP can be resolved by additional lesions, most notably those in the ipsilateral or contralateral parietal cortex.^{55,56} We suggest that, taken together, these observations indicate a model of CPSP as a complex process of network reorganization rather than a simple process of focal disinhibition or hyperexcitability.

The difficulty with any theory of adaptive cortical reorganization is to determine which aspects of the reorganization generate pain, which are downstream sequelae of pain, and which relate to other manifestations of the central lesion. Studies of other chronic pain disorders have applied theoretical network-level approaches to human functional imaging data so as to identify relevant components of brain networks,^{57,58} but this approach has not yet been applied to CPSP. Ultimately, network-level models must incorporate several aspects: the baseline