HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 脳深部刺激療法施行下におけるパーキンソン病の病態解析研究 |
| Author(s) | 江口, 克紀 |
| Description | 配架番号：2681 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第14937号 |
| Issue Date | 2022-03-24 |
| DOI | https://doi.org/10.14943/doctoral.k14937 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/85881 |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | EGUCHI_Katsuki.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

# 脳深部刺激療法施行下における
# パーキンソン病の病態解析研究

(Studies on the pathophysiology in Parkinson's disease under deep brain stimulation)

２０２２ 年　３ 月

北 海 道 大 学

江　口　克　紀

学　位　論　文

# 脳深部刺激療法施行下における
# パーキンソン病の病態解析研究

（Studies on the pathophysiology in Parkinson’s disease under deep brain stimulation）

２０２２ 年　３ 月

北 海 道 大 学

江　口　克　紀

目次

発表論文目録および学会発表目録..... 1 頁
要旨 ..... 3 頁
略語集 ..... 6 頁
緒言 ..... 7 頁

第 1 章
緒言 ..... 15 頁
方法 ..... 17 頁
結果 ..... 20 頁
考察 ..... 28 頁
小括 ..... 32 頁

第 2 章
緒言 ..... 33 頁
方法 ..... 35 頁
結果 ..... 39 頁
考察 ..... 44 頁
小括 ..... 47 頁

総括および結論 ..... 48 頁
謝辞 ..... 49 頁
利益相反 ..... 50 頁
引用文献 ..... 51 頁

■発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文で発表した。

1. Katsuki Eguchi, Shinichi Shirai, Masaaki Matsushima, Takahiro Kano, Kazuyoshi Yamazaki, Shuji Hamauchi, Toru Sasamori, Toshitaka Seki, Kenji Hirata, Mayumi Kitagawa, Mika Otsuki, Tohru Shiga, Kiyohiro Houkin, Hidenao Sasaki, Ichiro Yabe. Correlation of active contact location with weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation: a case series. BMC Neurology, 21(1):351 (2021)
2. Katsuki Eguchi, Shinichi Shirai, Masaaki Matsushima, Takahiro Kano, Tomohiro Ichikawa, Kazuyoshi Yamazaki, Shuji Hamauchi, Toru Sasamori, Toshitaka Seki, Mayumi Kitagawa, Hideaki Shiraishi, Kiyohiro Houkin, Hidenao Sasaki, Ichiro Yabe. Chronic deep brain stimulation reduces cortical $\beta$-$\gamma$ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders, 89:148-150 (2021)

本研究の一部は以下の学会にて発表した

1. K. Eguchi, I. Yabe, S. Shirai, M. Matsushima, T. Kano, K. Yamazaki, S. Hamauchi, T. Sasamori, K. Hirata, T. Seki, M. Kitagawa, M. Otsuki, T. Shiga, K. Hokin, H. Sasaki. Correlation between location of active contacts and weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson’s disease. MDS Virtual Congress 2020, 2020 年 9 月（on line でのみ開催）

2. 江口克紀，矢部一郎，白井慎一，山崎和義，濱内祝嗣，松島理明，加納崇裕，笹森徹，関俊隆，大槻美佳，寶金清博，佐々木秀直: パーキンソン病に対する深部脳刺激療法後の脳波$\beta$位相-広域 $\gamma$ 振幅カップリングの変化に関する検討．日本臨床神経生理学会学術大会 第 50 回記念大会，京都, 2020 年 11 月

■要旨

1．視床下核深部脳刺激療法後の体重増加と、刺激部位および脳糖代謝変化との関連に関する研究

【背景と目的】

パーキンソン病(PD)に対する脳深部刺激療法(DBS)は、脳内の適切な部位の刺激が症状改善および有害事象発現リスク低減に重要である。しかし、視床下核(STN)を刺激ターゲットとしたDBS後に高頻度みられる体重増加に関して、脳内の刺激位置との関連は十分に解明されていない。実臨床において、STN-DBS後の体重増加は変形性膝関節症や変形性股関節症の増悪により歩行障害をきたす例があり、過度な体重増加は治療上有害である。STN-DBS後の体重増加と刺激位置との関連について検討した。加えて、FDG-PETを用いて体重増加と相関する大脳糖代謝の変化部位を検索し、体重増加と関連するSTNの下位領域の推測も併せて行った。

【対象と方法】

北海道大学病院にて両側STN-DBSを行った14名のPD患者を対象とした。STN-DBS開始前と開始1年後にUnified Parkinson’s Disease Rating Scale(UPDRS)によるPD症状の評価、身長・体重・body mass index (BMI)、FDG-PETの撮影を行った。DBS刺激電極の位置はDBS開始前に撮影した脳MRI画像とDBS刺激用リード埋め込み術後のCT画像を標準脳に変換し、標準脳上の座標を計測することで評価した。刺激電極の座標と、STN-DBS開始1年後のBMI増加量との相関関係を調べた。また、STN-DBS開始1年後のBMI増加量と相関する大脳糖代謝の変化部位を検索した。

【結果】　体重増加と刺激電極位置の相関について、左大脳においては刺激電極がSTNの前方背側に位置していることがSTN-DBS後の体重増加と有意な相関を認めた。また、右大脳に関して、刺激電極がSTNの外側に位置していることがSTN-DBS後の体重増加と有意な相関を認めた。体重増加と相関する脳糖代謝変化部位に関して、多重比較補正下では有意ではなかったものの、左中側頭回、下前頭回三角部、左外側眼窩回外側部、左前眼窩回、左上側頭回planum polareの糖代謝増加と体重増加が相関している傾向にあった。

【考察】

左側においてSTNの前方背側部の刺激が体重増加と相関していることに関して、食欲に関与するメラニン凝集ホルモンを含有する神経細胞への刺激が関与している可能性がある。また、右側においてSTN外側の刺激が体重増加と関与することに関して、STN内側に存在し体重増加と拮抗する外側視床下部への刺激減少が体重増加に影響している可能性がある。一方、糖代謝増加を認めた大

脳領域はSTNのsensorimotor領域ではなくlimbic領域と機能結合の強い領域が多く含まれおり、情動に関する神経処理を介した食行動の変化が体重増加に関与している可能性がある。本研究の対象者における刺激電極位置は概ね運動症状改善に効果があるsensorimotor領域近傍にあることから、DBS治療により運動症状が改善し適切な効果がある患者においても体重増加に関して経過を追う必要があることが示された。また、STN-DBSにより体重に影響を与えるような食行動変化が実際にあるかも評価したうえで今後さらなる検討が必要である。

【結論】

STN-DBS後の体重増加は刺激位置との関連があり、隣接する構造に含まれる神経伝達物質やホルモン分泌の変化が体重増加に影響を与える可能性が想定された。また、体重増加と眼窩回や側頭葉皮質などの領域の糖代謝増加が関連しており、DBS刺激がこれらの大脳領域の活動に変化を与えることで食行動の変化を通じて体重増加に関与している可能性がある。

2. パーキンソン病に対する長期深部脳刺激刺激療法後の運動皮質 $\beta$ 帯域位相-$\gamma$ 帯域振幅カップリングの変化に関する検討

【背景と目的】

PDにおいて、疾患の病勢を反映するバイオマーカーはいまだ確立していない。近年、脳波(electroencephalogram: EEG)を用いて計測した大脳運動皮質における周波数 $\beta$ 帯域活動の位相と $\gamma$ 帯域活動の振幅の共役($\beta$-$\gamma$ phase-amplitude coupling: $\beta$-$\gamma$ PAC)が、非侵襲的かつ簡便に測定可能な電気生理学的バイオマーカーとして期待されている。$\beta$-$\gamma$ PACはDBS刺激直後に低下し、刺激中断後に亢進することが報告されているが、DBS治療開始前と治療開始後のEEGにて比較した報告はなく、DBS刺激を変化させたときのみに一過性に変動が生じるのか、長期に安定して運動症状の病勢を反映する現象なのかは十分に分かっていない。そこで我々は、DBS治療を行ったPD患者において、DBS刺激前と長期刺激後に測定したEEGにて運動皮質における $\beta$-$\gamma$ PACの程度に関して比較検討を行った。

【対象と方法】

北海道大学病院にてDBS治療を行った25名のPD患者を対象とした。DBS開始前と開始1年後に UPDRSによるPD症状の評価とEEGの測定を行った。EEGは、DBS開始前は抗パーキンソン病薬を内服した状態、DBS開始1年後は抗パーキンソン病薬を内服しDBS刺激をEEG計測前に中断した状態で計測した。症状優位側と対側の大脳運動皮質近傍に配置された電極にて記録されたEEGデータを解析に用いた。$\beta$-$\gamma$ PACの程度は、$\beta$ 帯域活動の位相を20度刻みに18

個のグループに分け、β 帯域の各位相に属するγ活動振幅平均値の分布を算出し、この分布と一様分布の差 Kullback-Leibler distance を算出することで評価した。DBS 開始前と開始 1 年後の脳波における β-γ PAC の変化を評価した。また、DBS 前後の β-γ PAC の低下と、UPDRS で評価した PD 症状の改善との相関も検討した。

【結果】

DBS 開始前と比較して、DBS 開始 1 年後に PD 運動症状の改善を認め、運動皮質 β-γ PAC の有意な低下が認められた。一方、PAC 低下の程度と PD の運動症状の改善の程度との間に有意な相関は見られなかった。

【考察】

1 年間 DBS による治療を行った患者群において、DBS による治療効果は 1 年後も継続していることに加え、運動皮質 β-γ PAC も治療前と比較して低下していることが確認できた。このことは、運動皮質 β-γ PAC は PD における運動症状の病勢を反映した電気生理学的バイオマーカーとなりうることを支持する結果と考えられた。EEG 低侵襲かつ簡便に計測できるため、運動皮質 β-γ PAC 多くの患者で評価できるバイオマーカーとなる可能性がある。一方、本研究においては、PAC 低下の程度と PD の運動症状の改善の程度との間に有意な相関は見られなかった。この原因として、EEG の測定を抗パーキンソン病薬内服下でのみで行っており、抗パーキンソン病薬による PAC 低下が結果に影響を与えている可能性が考えられた。今後、DBS による PAC への影響や治療効果との相関をより厳密に測定するため、抗パーキンソン病薬を内服下や DBS 刺激を継続した条件で測定した EEG での解析が必要と考えられる。

【結論】

DBS 開始前と比較し、DBS 治療開始 1 年後の EEG において運動皮質 β-γ PAC の有意な低下を認めた。運動皮質 β-γ PAC は PD における運動症状の病勢を反映した、低侵襲かつ簡便に計測ができる電気生理学的バイオマーカーとなる可能性がある。

■略語集

BMI: Body Mass Index
DAT: device aided therapy
DBS: deep brain stimulation
EEG: electroencephalogram
FDG-PET: fluorodeoxyglucose-positron emission tomography
Frontal Assessment Battery: FAB
GPe: globus pallidus pars externus
GPi: globus pallidus pars internus
KL-MI: Kullback-Liebler based modulation index
LEDD: levodopa equivalent daily dose
LFP: local field potential
MMSE: Mini Mental State Examination
PAC: phase-amplitude coupling
PD: Parkinson’s disease
PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9
PSA: posterior subthalamic area
SNc: substantia nigra pars reticulata
SNr: substantia nigra pars reticulata
STN: subthalamic nucleus
UPDRS: Unified Parkinson ‘s Disease Rating Scale
Vim: ventral intermediate nucleus

緒言

(1)パーキンソン病

パーキンソン病(Parkinson’s disease: PD)は 1817 年に James Parkinson により著書” An Essay on Shaking Palsy”で初めて報告された疾患であり、後に Jean Martin Charcot により第一報告者の Parkinson 氏にちなんでパーキンソン病と名付けられた。PD はアルツハイマー型認知症に次いで 2 番目に多い神経変性疾患であり(Kalia et al., 2015)、その有病率は 10 万人当たり 100-300 人/年と推定されている (Pringsheim et al., 2014)。また、加齢が PD 発症のリスク因子あることが分かっており、加齢とともにその発症率は増加する(Pringsheim et al., 2014)。このため、社会の高齢化に伴い今後も PD 患者数は増加していくことが予想されている。

PD は、病理学的に中脳黒質緻密部のドパミン産生ニューロン脱落が特徴の一つとされており、ドパミン産生ニューロンの脱落の程度と運動症状の重症度の間に相関があることが示されている(Dickson et al., 2009)。また、リン酸化 α-synuclein を主要構成成分とする Lewy 小体が神経細胞内に沈着することも重要な病理学的特徴とされる(Goedert et al., 2013)。Lewy 小体は中脳黒質緻密部以外にも、大脳皮質、扁桃核、青斑核、迷走神経背側核、末梢自律神経系などに広汎に分布し、これが睡眠障害、気分障害、認知機能障害、自律神経障害などの非運動症状の原因であると考えられている。2003 年に Braak らは α-synuclein の沈着が迷走神経背側核・嗅球から始まり、その後脳幹、基底核、大脳へと広がっていくとする Braak 仮説を提唱した(Braak et al., 2003)。しかし、Braak 仮説には合致しない α-synuclein 分布をとる患者も散見され、同仮設のみで PD 症状の進行を説明できない症例も多い。また、α-synuclein が神経細胞に蓄積する機序や、α-synuclein がどのように神経細胞脱落を引き起こすかなどについては詳細に解明されておらず、PD 発症機序については未解明な部分も多い。

(2)パーキンソン病の症状とその評価法

PD の症状は運動症状と非運動症状の二つに大別される。運動症状は、運動緩慢、振戦、筋強剛が 3 大症状とし、これに加えて姿勢保持障害、前傾姿勢、すくみ足などが高頻度にみられる(Hughes et al., 1993)。PD 患者において運動緩慢、振戦、筋強剛は多くの例で左右差を認め、経過を通じて症状優位側は不変であることが多い (Djaldetti et al., 2006)。

運動緩慢は、運動の開始の遅れ、運動の減少、運動速度の低下などの症状を指す。病初期には書字の際に字が小さくなる（小字症）や箸が使いにくいなどの巧緻運動障害として出現するが、疾患の進行とともに歩行速度の低下や寝返り・着替えなどの日常生活の遂行が困難となるため、患者の生活の質に最も影響を与える症状である。

PD 患者の振戦は、典型的には安静時に出現する周波数 4 – 6 Hz の規則的な振戦である。上肢において、母指と示指・中指をすり合わせるような振戦をしばしば認め、pill-rolling tremor と呼ばれている。手指以外にも頸部、下肢などにも出現することがある。PD 患者の振戦は筆記や箸の操作など動作時には消失・軽減することが多いため、日常生活には影響が少ないことが多い。一方、他者から見て目立つ症状であることから患者の心理的負担を伴いやすい。

筋強剛は患者の関節を多動的に動かした際、筋緊張の亢進により抵抗が増強した状態である。筋強剛は関節可動域を通じて抵抗が一定である場合は鉛管用と表現されるが、振戦を伴う例では小刻みで規則的なひっかかりを伴う歯車様筋強剛を認める場合がある。

非運動症状は、神経変性が非ドパミンニューロン系（アドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系など）へ広がることが出現に関与しているとされる(Lim et al., 2009)。非運動症状は睡眠障害、精神・認知・行動障害、自律神経系障害、感覚障害など多彩であり、運動症状とは独立して患者の QOL 低下を来す。非運動症状は運動症状と異なり、L-ドパに抵抗性のものや、精神・認知・行動障害などのように L-ドパなどの治療にて惹起・増悪するものも存在し、治療困難なものも多い。

PD の診療において、その確定診断や治療効果の判定のために症状の重症度の評価が不可欠である。しかし、PD においてその病勢や重症度を反映する簡便で客観的な検査および数値データに乏しい。このため、PD の症状の重症度は、脳神経内科専門医が問診や診察にてその程度を確認し、統一された基準に基づいて数値データに置き換えるという形で評価されてきた。PD の症状の評価基準としてこれまで最も広く使用されてきたものは、1987 年に発表された Unified Parkinson‘s Disease Rating Scale(UPDRS)である(Fahn et al., 1987)。UPDRS は Part I～IV に分かれており、Part I は精神症状を評価する 4 項目、Part II

は日常生活動作を評価する 13 項目、Part III は運動症状を評価する 27 項目、Part IV は治療合併症を評価する 11 項目からなる。Part I, II, IV は問診により、Part III は身体診察に基づき 0～4 の 5 段階でスコアリングする。UPDRS は十分な妥当性と内部信頼性、評価者間信頼性が持つことが報告されており(Ramaker et al., 2002)、PD の臨床における確立された重症度評価スケールとなった。現在も PD 診療において重症度や治療効果判定のための運動症状の評価は、脳神経内科専門医が患者の問診・診察を行い上述の臨床スケールに基づいて評価することが一般的である。

(3)パーキンソン病の薬剤治療と device aided therapy

PD において、ドパミンの前駆物質である L-ドパの投与が運動症状を劇的に改善することが 1960 年台に明らかにされた。以後、パーキンソン病の治療は L-ドパの内服による補充療法が主体となっている。しかし、L-ドパ自体は黒質緻密部ドパミン産生ニューロンの脱落は抑制しないため、治療開始後も経過とともに PD は進行する。また、ドパミン産生ニューロンの減少により神経終末でのドパミン貯蔵能が低下するため、L-ドパ内服一定時間後に薬効が切れる wearing-off や、内服直後に不随意運動（ジスキネジア）が出現するなどの運動合併症と呼ばれる現象が出現する(Nut, 2008)。運動合併症は、L-ドパの短い血中半減期により中脳黒質のドパミン受容体が L-ドパ内服のたびにパルス状の刺激を受けることが出現に関与するとされている。L-ドパによるドパミン受容体の波状刺激を避ける治療を行う continuous dopaminergic stimulation という概念が提唱され、実臨床では L-ドパの他に半減期の長いドパミンアゴニスト、末梢の L-ドパの分解を阻害するカテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬、中枢神経のモノアミン分解を阻害するモノアミン酸化酵素阻害薬など多数の治療薬の併用が行われる（Olanow et al., 2020)。しかし、上記のような薬剤治療の工夫を行っても、多くの PD 患者で進行期に運動合併症がする。薬剤治療において運動合併症のコントロールが困難な症例においては、機器を用いた治療 (device aided therapy: DAT)が行われる。現在本邦において主に行われている DAT は 2 種類であり、 L-ドパ持続経腸療法(Olanow et al., 2014)と脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) (Schuepbach et al., 2013)である。

L-ドパ持続経腸療法は、L-ドパ・カルビドパ水和物配合経腸溶剤の薬液を体外ポンプを用いて、胃瘻を通して空腸上部まで挿入されたチューブから持続的に薬液を注入し続ける治療である。L-ドパ持続経腸療法は L-ドパを一定の速度で持続的に投与するため、経口内服と比較し L-ドパの血中濃度を均一に保つことができ、運動合併症の低減が期待できる(Olanow et al., 2006)。DBS は脳深部に電極リードを挿入し、慢性的に電気刺激を送ることで神経機能を修正制御する治療法である。PD 患者において運動合併症の軽減を目的に DBS を行う場合、刺激標的部位は視床下核(subthalamic nucleus: STN)や淡蒼球内節(globus pallidus pars internus: GPi)が選択される。DBS は L-ドパ持続経腸療法と異なり、薬剤抵抗性の振戦にも効果がある、この場合は視床腹側中間核(ventral intermediate nucleus: Vim)や posterior subthalamic area (PSA)が刺激標的部位となる。L-ドパ持続経腸療法および DBS の適応は運動合併症の軽減を目的とする場合にオーバーラップするが、両者のいずれを選択するかについては個々の患者の症状、既往、社会生活環境などから総合的に判断される。DBS は脳萎縮が顕著な患者においては電極留置が困難である。また、術後に前頭葉機能低

下を主体とする認知機能低下を生じる可能性が指摘されている(Daniels et al., 2010)。さらに術後、抑うつや衝動制御障害など悪化、自殺リスクの上昇などの有害事象も報告されており(Voon et al., 2006)、重度の精神症状や内因性精神疾患を合併する場合これらが悪化する可能性がある。このため、脳萎縮が進行した高齢患者、認知機能が高度に低下している患者、精神症状が高度の患者はDBSの適応とならない(Lang et al., 2002)。一方、L-ドパ持続経腸療法はジスキネジアに対する効果は DBS と比較しやや劣るという報告がある(Morela et al., 2016)。胃瘻造設が必須であることから、胃切除後の患者や、腸管が胃の前面に存在する患者など胃瘻の増設ができない患者には施行できない。また、薬液と体外ポンプ機器の操作・管理や胃瘻瘻孔のケアなどにかかる患者負担が大きい。機器の管理ができない高齢者や off 時の症状が高度の患者では介護者の存在が必須となる。以上のような各治療の特性を加味し、患者及びその介護者に合わせてテーラーメードに治療を選択することが重要とされている。

(4)脳深部刺激療法の効果発現機序

PD における DBS は電気刺激を大脳基底核や視床に与え神経活動を修正することで臨床効果が発現すると考えられている。

大脳基底核は大脳皮質と神経ループ回路を形成する大脳深部にある神経核であり、線条体、視床下核(STN)、淡蒼球内節(GPi)、淡蒼球外節(globus pallidus pars externus: GPe)、黒質緻密部(substantia nigra pars reticulata: SNr)、黒質網様部(substantia nigra pars reticulata: SNc)が含まれる。大脳皮質の各領域からの入力は線条体に入り、基底核内の複数の核で情報処理が行われたのち、大脳基底核の出力部である GPi/SNr を経て視床を経由し再度大脳皮質に戻るという神経回路ループを形成する。線条体投射ニューロンは投射先及び神経伝達物質の違いから直接路(direct pathway)と関節路(indirect pathway)の 2 つの回路に分類される。直接路は GPi/SNr に対して直接抑制性に投射し、関節路は GPe と STN を介して GPi/SNr に興奮性に作用する。SNc のドパミン産生ニューロンは線条体に投射し、直接路ニューロンに対しては D1 受容体を介し興奮性に、間接路ニューロンに対しては D2 受容体を介して抑制性に作用する。さらに、大脳皮質から線条体を介さず STN に入力し GPi/SNr に至るハイパー直接路(hyper direct pathway)も存在する。運動開始時、大脳皮質から投射を受けた線条体直接路ニューロンが GPi/SNr を抑制し、視床から大脳皮質への出力が増加し大脳皮質が興奮することで皮質起源の運動が発現する。一方、ハイパー直接路と関節路は直接路より広範なニューロンに投射し、GPi/SNr に興奮性に作用し視床からの大脳への興奮性の入力を減少させる。直接路、関節路、ハイパー直接路の 3 つの回路が協働で働くことで、不要な運動を抑制し、目的に即した運動のみが増強されると考えられている(Mink et al., 1996)。

PD 患者では中脳黒質ドパミン産生ニューロンが変性・脱落することで、ドパミンによる線条体直接路ニューロンへの興奮性入力、および間接路ニューロンへの抑制性入力が減少する。この結果、GPe の興奮頻度の減少、STN および GPi の興奮頻度の上昇を引き起こし、これが PD の症状を惹起するという「平均発射頻度仮説」が提唱されている(DeLong, 1990)。しかし近年、モデル動物や脳深部刺激療法の電極留置術中に PD 患者から記録された電気生理学的所見をもとに、大脳基底核神経活動の異常なバースト発射や発振減少が PD の病態生理に関わるとする「発射パターン仮設」も提唱されている(Brown., 2007)。PD 患者の STN や GPi に挿入された電極から記録した局所電場電位 (local field potential: LFP) において、13～30Hz のβ帯域と呼ばれる周波数帯域のパワーが増加している。このβ帯域活動のパワーの大きさが筋強剛や動作緩慢の程度と相関し(Little et al., 2012)、L-ドパの投与(Kuhn et al., 2006)や DBS 治療(Eusebio et al., 2011)によりβ帯域活動のパワーが減少することが報告されていること

から、大脳基底核の神経活動におけるβ帯域の発振減少はPDの病態生理の一端を担っていると推測されている。

PD患者のSTNへのDBSでは、GPiのLFPにおけるβ帯域活動のパワーを減少させることが報告されている(Hammond et al., 2007)。GPiに対するDBSの研究では、DBSが淡蒼球内のニューロンを興奮させるのではなく、GPiへと到達するニューロンの軸索終末よりGABAの放出を増加させて、GPiの神経活動を抑制することが報告されている。PDに対するGBSは、刺激した核、または神経軸索の投射先への情報伝達に影響を与え、β帯域活動内に含まれると考えられる病的な情報の伝達が遮断されるジャミング効果により臨床効果を発揮していると考えられている(Benabid et al., 2000)。

PDに対するDBSでは、運動症状の改善以外に刺激によって有害な副反応を生じることがしばしばある。STNやGPiの近傍に位置する錐体路、内側毛帯、動眼神経などの構造物に刺激が波及することにより、構音障害、痙性、感覚障害、眼球運動障害などの副作用が生じる(Videnovic et al., 2008)。また、DBSでは前述のように、抑うつや躁状態などの精神症状、認知機能低下、体重増加などの有害事象を生じることが報告されており(Voon et al., 2006)、そのリスクはGPiと比較してSTNを標的とする場合にやや高いとされている(Ramirez-Zamora et al., 2018)。DBSにより精神症状や認知機能障害が出現する機序の一つとして、大脳皮質の前頭前野や辺縁系に属する部位と大脳基底核の神経回路ループの活動に影響を及ぼしているためと推測されている(Radziunas et al., 2020)。しかし、これらの有害事象はDBS刺激の影響以外にもDBS術後の抗PD薬の変化、心理社会的要因、手術要因(脳出血などの合併症の有無)など多数の要因の関与が考慮されるため、詳細な病態は未だ明らかになっていない。

(5)脳深部刺激療法下におけるパーキンソン病診療の問題点

PD に対する DBS は確立された治療法であるが、その診療においてはいくつかの問題点が存在する。まず、DBS 治療後に有害事象が発生することがあるが、そのうち精神症状・認知機能低下・体重増加などについてはその病態が十分に明らかにされていない点である。精神症状や認知機能低下はしばしば患者の療養上大きな問題となることがあるが、これらの有害事象を誘発する要因が明らかにされていないため予防が難しく、現在の対処は術前の時点で重度の精神症状・認知機能低下を認める患者に対する DBS の施行を避けることや、術後慎重に精神症状・認知機能の経過を観察することにとどまっている。また、体重増加については DBS 開始 16 ヶ月後に Body Mass Index (BMI)が平均 2 程度増加するという報告されており(Bannier., 2009)、実臨床においては術後の体重増加のため変形性股関節症や膝関節症が増悪し関節置換術を要した患者もみられ、療養上の新たな問題の原因となることがある。

次に、患者の臨床症状以外に DBS の効果を判断する客観的バイオマーカーに乏しいことである。上述の STN や GPi にて測定した LFP のβ帯域活動パワーは PD の病勢を示す有力なバイオマーカーとして期待されているが、LFP に関する研究の多くは DBS 電極挿入手術中や LFP 測定のための研究用デバイスを挿入して行われており、未だ一般に広く浸透するには至っていない。

そこで、本学位申請論文では、DBS 開始後の体重増加の病態に関する検討、および PD のバイオマーカーに関する検討について、それぞれ第 1 章および第 2 章に報告する。

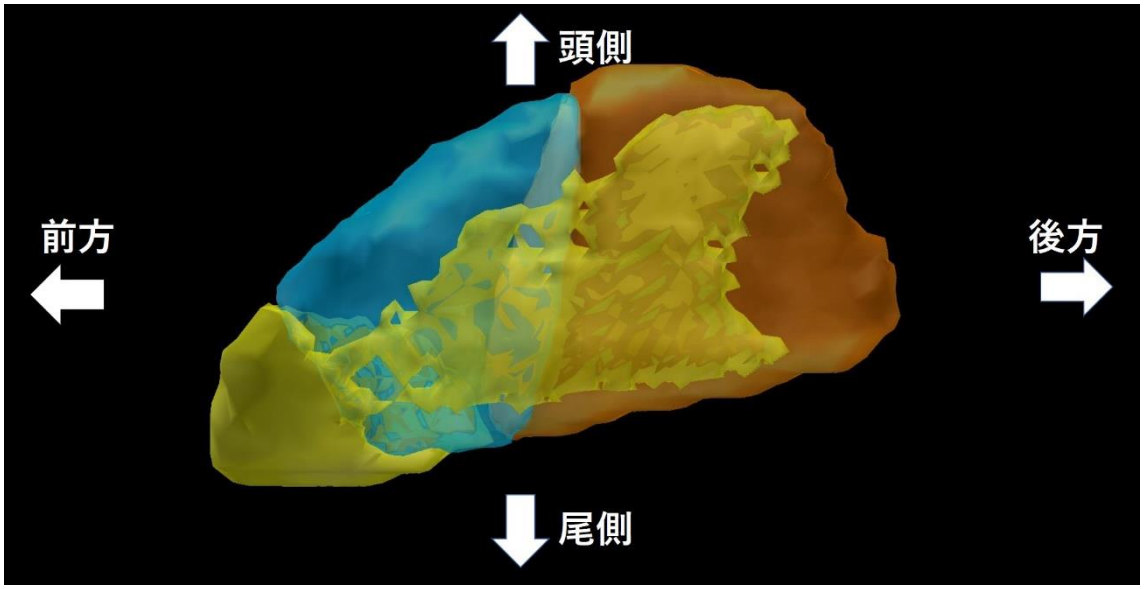
第 1 章
視床下核深部脳刺激療法後の体重増加と、刺激部位および脳糖代謝変化との関連に関する研究

緒言

PD に対する視床下核深部脳刺激術(STN-DBS)には複数の有害事象が報告されているが、その中で頻度の高いものの一つが治療開始後の体重増加である(Barichella et al., 2003; Macia et al., 2004)。しかし、STN-DBS 後の体重増加を説明できる単一のメカニズムは十分に解明されておらず、複合的要因による可能性が考慮されている（Rieu et al., 2011）。体重増加の原因としてこれまでに提唱されているメカニズムは、1） 安静時エネルギー消費量の減少(Montaurier et al., 2007） 、2）dyskinesia 減少によるカロリー消費量減少(Gironell et al., 2002; Balestrino et al., 2017）、3） 食行動の変化(Zahodne et al., 2011; Amami et al., 2015)、4)血中コルチゾールなど代謝に関わるホルモン分泌の変化（Seifried et al., 2013)、などである。特に、食行動の変化については、一種の精神症状とみなせる可能性がある。

STN-DBS において、STN のどの部位が刺激されるかは、治療効果および有害事象の出現リスクいずれとも相関することが報告されている。動物を用いた研究(Karachi et al., 2005; Haynes et al., 2013）、およびヒトの脳 MRI 拡散テンソルグラフィーを用いた研究（Lambert et al., 2012; Plantinga et al., 2018）から、STN は機能的結合の強い大脳の領域をもとに、運動皮質と結合の強い sensorimtor area(Figure 1, 橙色の領域）、前頭前野などと結合の強い associative area、辺縁系との結合の強い limbic area の 3 つの下位領域に分けられる。PD における運動症状は、STN の背外側部にある sensorimotor area の刺激でより大きな改善が得られるとされ、STN 内の適切な刺激位置の選択は良好な治療効果を得るために極めて重要である(Eisenstine et al., 2014； Akram et al., 2017)。一方、精神症状の有害事象は、sensorimotor area より前方にある associative area や limbic area の刺激で生じやすい(Castrioto et al., 2014.)。また、STN-DBS 後の精神症状アパシーについて、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)による脳機能画像を用いた研究では、STN-DBS 開始後の右中前頭回、下前頭回の血流増加がアパシーと関連していたとする報告がある(Le Jeune et al., 2009)。すなわち、STN の刺激により機能的結合の強い大脳領域の活動の変化し、その領域の機能に応じた精神症状が惹起されている可能性がある。しかし、STN-DBS 術後の体重増加と STN の刺激位置との関連については検討した報告は限られている。体重増加を生じやすい STN 刺激位置を特定することは、副作用を回避しより適切な DBS 刺激位置を選択でき

るだけでなく、ヒトの食行動に関する大脳基底核の関与について新たな知見が得られる可能性があり、重要と考えられた。




Firugre 1. 視床下核の下位領域
橙色が senseorimotor area、青色が associative area、黄色が limbic area を表す。

そこで我々は、STN-DBS を施行したパーキンソン病患者における術後の体重増加と、STN の刺激位置との間の相関を検討した。加えて我々は、STN-DBS 前後の FDG-PET の比較を行い、体重増加と相関する大脳の糖代謝の変化部位を検索し、その結果から STN の下位領域の予測も併せて行った。

方法

(1)対象

本研究は北海道大学病院において 2013 から 2018 年の間に両側 STN-DBS を施行した PD 患者を対象とした。PD の診断は UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (Hughes et al., 1992)に基づいて行った。また、DBS の手術適応は国際学会 International Parkinson and Movement Disorders Society から提唱されているガイドラインに基づいて決定した (Lang et al., 2006)。対象者は、medtronic 社(Minneapolis, USA)から上梓されている、電気刺激に使用可能な電極が 4 か所に配置されている刺激用リード(model 3387)が留置されている。頭部内の最も腹側に位置する刺激電極から背側の電極にむかって順に 0～3 の番号が付与されている。対象者は研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による同意を書面にて得た。本研究に際し、北海道大学倫理委員会に倫理審査を受け承認を受けた (北海道大学病院　自 014-0032「パーキンソン病に対する脳深部刺激療法後に生じる高次脳機能変化に関する検討」)。また本研究は人を対象とした医学系研究倫理指針に従っている。

(2)臨床項目

DBS リード留置術前、および DBS 刺激開始 1 年後の身長、体重、BMI を計測した。PD 症状の重症度として UPDRS を計測した。運動症状の評価項目である UPDRS Part III は、DBS 治療前は抗パーキンソン病薬を 12 時間以上休薬した状態(Drug-off)、DBS 開始 1 年後は DBS 刺激を行った状態(DBS-on)かつ Drug-off の状態で測定した。神経心理学的検査として Mini Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、 Apathy Scale、Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)を施行した。抗パーキンソン病薬の投与量は levodopa equivalent daily dose (LEDD) (Tomlinson et al., 2010)で評価した。DBS 開始 1 年後時点の刺激パラメーター (刺激に使用している電極の番号、刺激強度、周波数、パルス幅) を評価した。STN-DBS 開始 1 年後のフォローアップ評価を行うことができなかった患者、合併症などにより DBS を中止した患者は解析から除外した。

(3)DBS 刺激電極位置の同定

DBS 刺激電極の位置の同定は、DBS リード留置術前に撮影した脳 MRI と、電極留置後に撮影した頭部 CT をもとに行った。まず DBS 刺激電極留置術前に撮影した MRI T2 強調画像(スライス圧 1 mm; echo time 222 ms; repetition time 2,000 ms)と術後に撮影した CT 画像を co-registration した。合成した画像を、

ANTs を用いて、MNI 標準脳(MNI_ICBM_2009b_NLIN_Asym)に変換した。DBS 電極は CT 画像においてリードおよび電極から生じるアーチファクトをもとに位置を特定した。1 年後 follow up 時に刺激に使用している電極（active contact）の座標を MNI 標準脳上で測定した。なお、MNI 標準脳座標は前交連を原点とし、X 座標が左右方向（右側が正)、Y 座標が前後方向（前方が正)、Z 座標が頭尾方向（頭側が正）を表す。複数の電極を刺激に用いている場合は、その平均座標を active contact の座標とした。MNI 座標上での active contact と STN の位置関係の評価は、DISTAL atlas (Ewert et al., 2018)を用いて行った。以上の解析は Matlab version 2019b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA)と、open source で公開されている Matlab toolbox である Lead-DBS(Horn et al., 2019)を用いて行った。

(4)FDG-PET の撮影と画像の前処理

DBS リード留置術前、および DBS 刺激開始 1 年後に脳 FDG-PET の撮影を行った。撮像機器は、GEMINI TF64 (Philips, Amsterdam, Netherlands) PET-CT scanner または Biograph 64 (Siemens, Munich, Germany) TruePoint PET-CT scanner のいずれかを使用した。medtronic 社より、DBS 刺激 on 状態での CT 画像の撮像は、DBS 電気刺激強度の変化が生じ、有害事象が発生する恐れがあることが注意喚起されているため、FDG-PET 撮影時は DBS 刺激をしない状態(DBS-off)で撮影した。DBS 刺激は FDG-PET 撮影の 30 分～60 分前に off とした。また、薬剤については Drug-on の状態で撮影した。患者は PET 撮影日前日夜間から絶食とし、さらに撮像結果に影響を与える高血糖（150 mg/dl 以上）がないか撮影前に確認の上施行した。4.5 MBq/kg の F-FDG を経静脈的に投与したのち、60 分後に撮影を行った。
撮影した FDG-PET 画像は MNI 標準脳に変換し、8mm-isotropic Gaussian filter で平滑化した。次に、ベースラインから 1 年後に糖代謝が変化した割合を示す percent signal change map (PSC map)を、以下の計算式に基づいて算出した。

$$PSC = (V1y - Vb) \times 100 / Vb$$

ここで、V1y は DBS 開始 1 年後の FDG-PET 画像のボクセル値、Vb は DBS リード留置術前の FDG-PET 画像のボクセル値である。上記の FDG-PET 前処理は Matlab version 2019b とその toolbox である Statistical Parametric Mapping (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて行った。

(5)統計解析

DBS リード留置術前および DBS 刺激開始 1 年後の間の体重、BMI、UPDRS、神経心理検査スコアについて Wilcoxon signed rank test にて比較を行った。左右の DBS 刺激強度、および Active contact 座標の比較は Wilcoxon rank sum test にて比較を行った。STN-DBS 後の体重増加と刺激位置との関連を評価するため、BMI 変化量と両側の active contact の X 座標、Y 座標、Z 座標との相関を Spearman’s r correlation test にて評価した。加えて、BMI 変化量と、術前の BMI・LEDD 変化量・UPDRS 変化量・UPDRS Part Ⅳのジスキネジア項目（項目 32 と 33）の変化量・DBS 刺激強度との相関も同様に Spearman’s r correlation test にて評価した。P < 0.05 を有意とした。上記解析には JMP pro version 14(The SAS Inc., Cary, North Carolina, USA)を使用した。
STN-DBS 後の体重変化量と脳糖代謝変化との相関について SPM12 を用いて検討した。DBS 前後の BMI の変化量と、PSC map の各ボクセル値の間の相関を検定した。まず、voxel level P < 0.05（family wise error 法による多重比較補正後)を有意とした。この閾値で有意差が検出できない場合、患者数が少数であることを考慮し、voxel level P < 0.005（多重比較補正なし)を閾値として再評価した。100 voxel 以上のクラスターのみを有意とした。

結果

対象期間中に 16 例の PD 患者をリクルートした。2 例の患者が以下の理由で除外された; 1)創部感染による DBS lead の抜去、2)患者から研究同意の撤回。最終的に 14 例の患者が解析対象となった。対象者は女性 12 名、男性 2 名で、平均年齢 62.4±8.0 歳、手術時 PD 平均罹病期間 11.9±4.5 年であった。

(1)体重、UPDRS、神経心理検査の変化

DBS 前後の体重、BMI、UPDRS、各神経心理検査結果は Table 1 の通りであった。平均体重はベースラインで 55.9±10.7 kg、DBS1 年後で 60.7±10.2 kg であり、平均の体重増加量は 4.9±3.5 kg であった。BMI はベースラインで 23.2±4.3 kg/m2、DBS1 年後で 25.2±4.1 kg/m2 であり、平均の BMI 増加量は 2.0±1.5 kg/m2 であった。体重、BMI ともベースラインと比較して 1 年後に有意に増加した。ベースラインの UPDRS Part III (drug-off)は 40.4±10.7、DBS1 年後の UPDRS Part III (drug-off/DBS-on)は 18.1±8.8 と有意に低下した。UPDRS Part IV のジスキネジア項目については、DBS1 年後に改善傾向を認めたものの統計学的な有意差は得られなかった。神経心理検査は、ACE-R と FAB では DBS1 年後に軽度の点数上昇を認め、それ以外は有意な変化は見られなかった。LEDD はベースラインで 590.5±191.3 mg/日、DBS1 年後は 490.2±261.0 mg/日で有意に減少した。

Table 1. Clinical values at baseline and 1 year after DBS treatment

| | Baseline | 1y after | p value |
|---|---|---|---|
| Body weight | 55.9±10.7 | 60.7±10.2 | < 0.001 |
| BMI | 23.2±4.3 | 25.2±4.1 | < 0.001 |
| UPDRS part III (drug on) | 15.6±9.1 | 11.5±9.1 | 0.13 |
| UPDRS part III (drug off) | 40.4±10.7 | 18.1±8.8 | < 0.001 |
| UPDRS part IV | 2.4±2.2 | 1.4±1.4 | 0.12 |
| MMSE | 28.6±1.1 | 28.9±1.2 | 0.3 |
| ACE-R | 88.1±3.6 | 92.1±5.3 | 0.009 |
| FAB | 14.4±1.9 | 15.5±1.9 | 0.023 |
| Apathy scale | 11.8±5.2 | 11.5±6.2 | 0.47 |
| PHQ-9 | 5.4±2.9 | 4.8±4.8 | 0.43 |
| LEDD | 768.4±230 | 644.1±358 | 0.085 |

BMI: Body Mass Index, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, FAB: Frontal Assessment Battery, PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9, LEDD: levodopa equivalent daily dose

(2)DBS 刺激設定と刺激電極の位置

DBS 開始 1 年後の各患者の DBS 刺激設定は Table 2 の通りである。平均刺激強度は 右電極で 2.1±0.8V、左電極で 2.3±0.8V であり、有意な左右差はなかった。Lead-DBS にて再構成した電極および active contact と DISTAL atlas 上で定義された STN との位置関係は Figure 2 で示した。Active contact の座標の平均は、左電極で X: -13.0±1.5 mm、Y: -13.6±2.3 mm、Z: 5.9±1.5 mm、右電極で X: 12.7±1.4 mm、Y: -14.2±1.2 mm、Z: -6.7±1.5 mm であった。各電極座標に有意な左右差は認めなかったが、Y 座標の分散は左電極が右電極より大きく、前後方向への電極位置のばらつきは左電極の方が大きい傾向にあった。

Table 2. Stimulation parameters at 1 year after DBS treatment

| | Active contacts | | Freaquency (Hz) | | Stimulation Intensity (V) | | Pulse width ($\mu$s) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subject No. | Right | Left | Right | Left | Right | Left | Right | Left |
| 1 | C(+)1(-)2(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 1.5 | 2.2 | 60 | 60 |
| 2 | C(+)1(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 1.2 | 1.2 | 60 | 60 |
| 3 | C(+)1(-)2(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 2.6 | 1.8 | 60 | 60 |
| 4 | C(+)3(-) | C(+)3(-) | 130 | 130 | 1 | 1 | 60 | 60 |
| 5 | C(+)1(-) | C(+)1(-) | 130 | 130 | 1 | 2 | 60 | 60 |
| 6 | C(+)2(-) | 0(+)1(-) | 130 | 130 | 2.8 | 3.2 | 60 | 150 |
| 7 | C(+)2(-) | C(+)2(-) | 60 | 60 | 2.2 | 3.7 | 60 | 90 |
| 8 | 1(+)2(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 3.4 | 3.2 | 150 | 90 |
| 9 | C(+)2(-) | C(+)3(-) | 130 | 130 | 3 | 3 | 60 | 60 |
| 10 | C(+)2(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 2.8 | 2.8 | 90 | 90 |
| 11 | C(+)2(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 1.4 | 1.4 | 90 | 90 |
| 12 | C(+)2(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 2.1 | 1.7 | 60 | 60 |
| 13 | C(+)1(-) | C(+)2(-) | 130 | 130 | 1.8 | 3 | 60 | 60 |
| 14 | C(+)2(-) | C(+)1(-) | 130 | 130 | 1.9 | 2 | 60 | 60 |

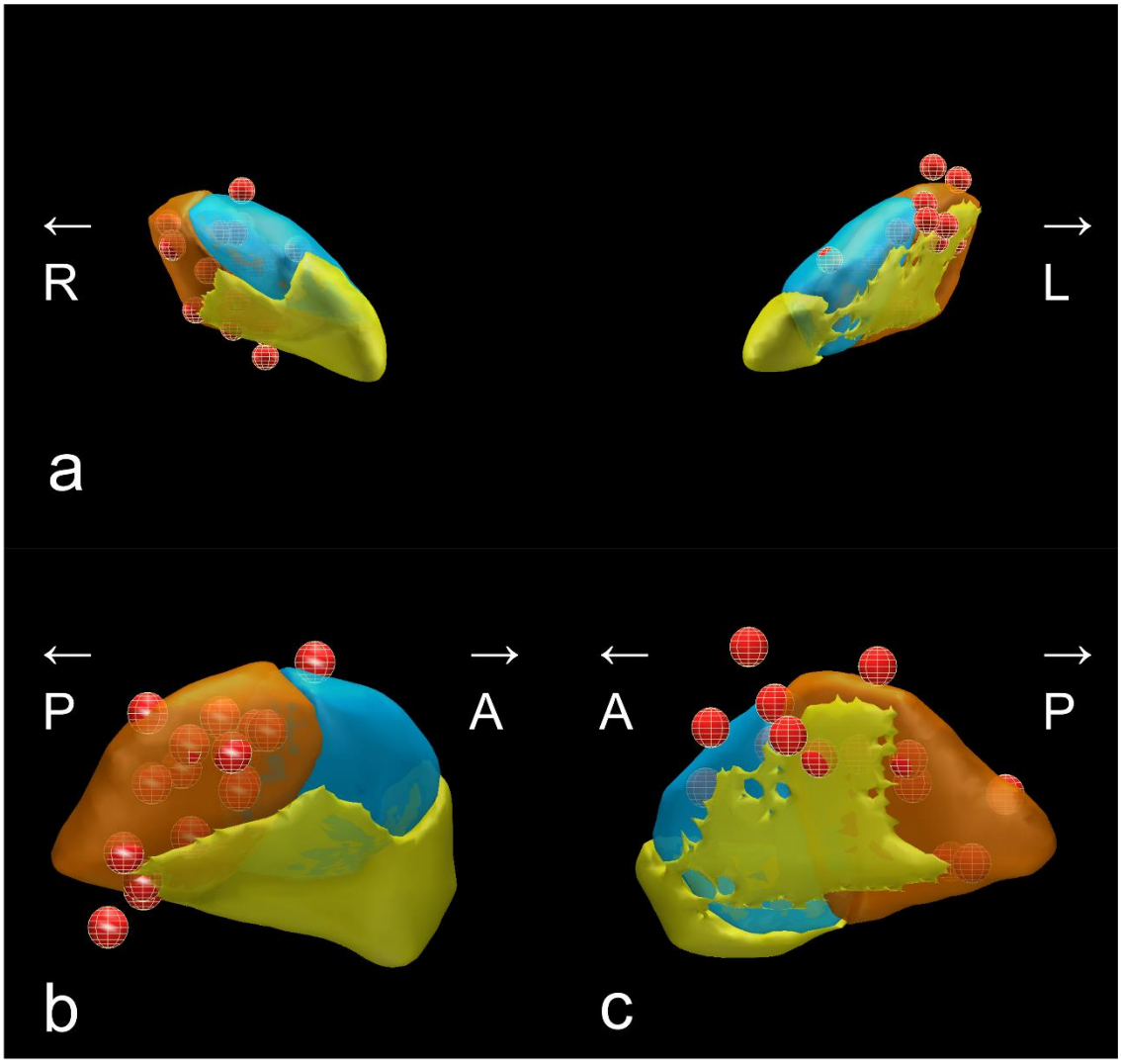



Figure 2. 各患者の刺激電極の位置と視床下核関係
赤い球体が刺激電極位置を示す。a: 両側の視床下核を正面から見た像、b: 右視床下核を外側から見た像、c: 左視床下核を外側から見た像。
R: right, L: left, A: anterior, P: posterior

(3)BMI 変化と電極位置の相関

左 active contact においては、Y 座標および Z 座標と BMI 増加量との間に正の相関を認め、active contact が前方背側にあるほど BMI 増加が大きい傾向にあった( Y 座標: $\rho = 0.77$, $P = 0.001$, Figure 3、Z 座標: $\rho = 0.81$, $P < 0.001$, Figure 4)。右側 active contact において、X 座標と BMI 増加量との間に正の相関関係を認め、active contact が外側にあるほど BMI 増加が大きい傾向にあった( $\rho = 0.60$, $P = 0.025$) (Figure 5)。右 active contact Y 座標・Z 座標、左 active contact X 座標、術前 BMI・LEDD 変化量・UPDRS 変化量・UPDRS Part Ⅳジスキネジア項目変化量、DBS 刺激強度は BMI の変化との有意な相関は認めなかった。

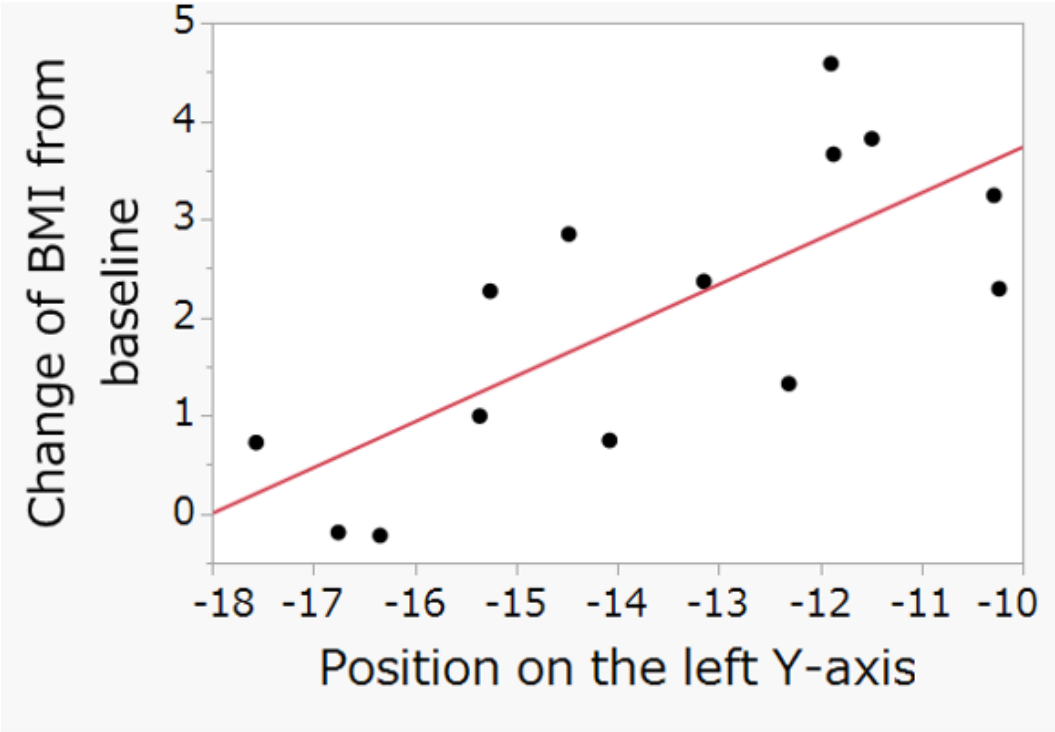



Figure 3. 左電極 Y 座標と BMI 変化量の散布図

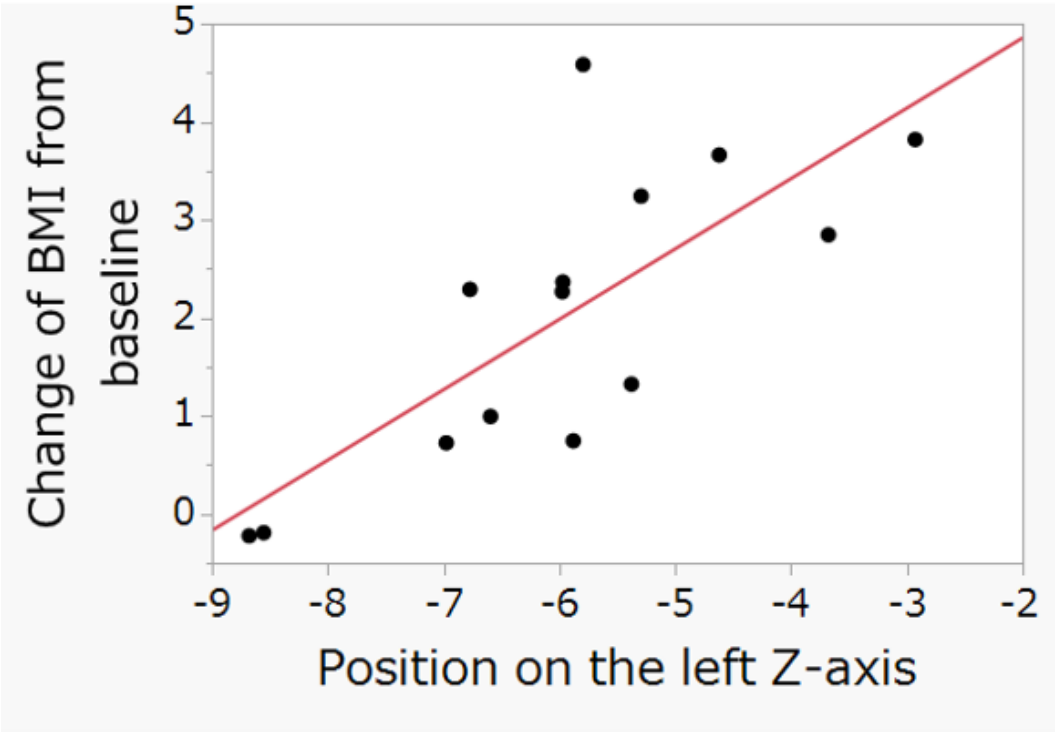



Figure 4. 左電極 Z 座標と BMI 変化量の散布図

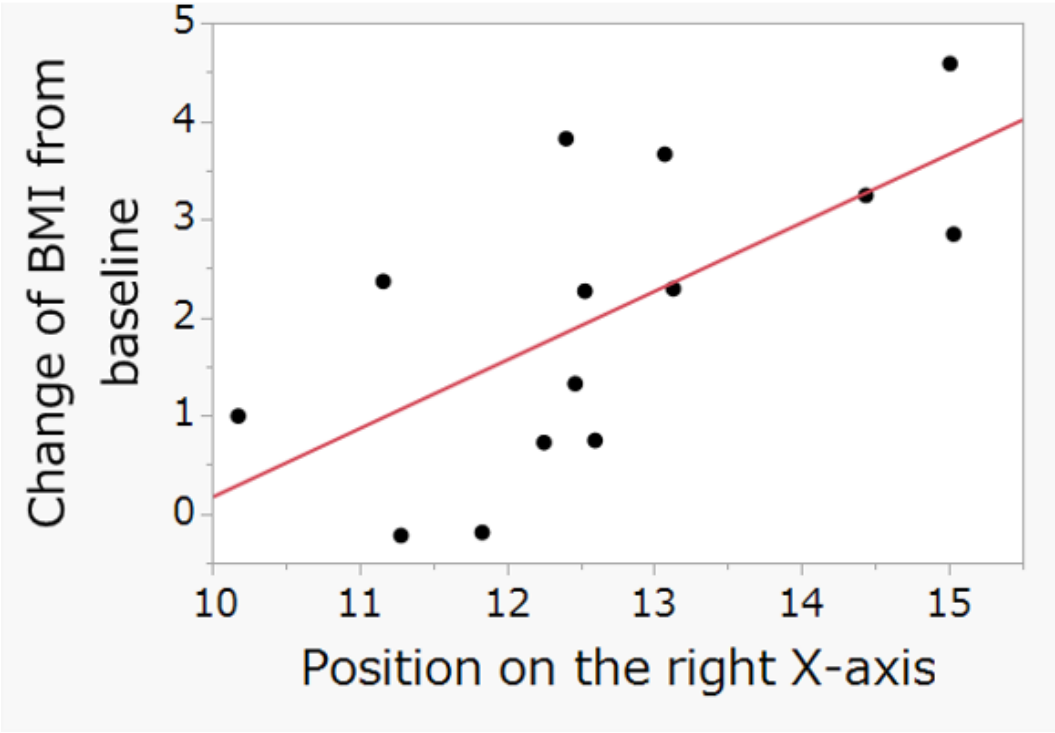



Figure 5. 右電極 X 座標と BMI 変化量の散布図

(4)体重増加とする相関する脳糖代謝変化部位

1 名の患者で DBS 開始 1 年後の FDG-PET の撮影が行えなかったため、13 名の患者の FDG-PET データを用いて解析した。voxel level P < 0.05 (family wise error 法による多重比較補正後)の閾値では、BMI 変化と相関する有意な脳糖代謝変化部位は検出できなかった。voxel level P < 0.005 の閾値においては、左中側頭回、下前頭回三角部、左外側眼窩回外側部、左前眼窩回、左上側頭回 planum polare における糖代謝増加と、BMI 増加との間に相関を認めた(Table 3, Figure 6)。BMI 増加と相関のある糖代謝低下部位は検出されなかった。

Table 3. Correlations between weight gain and increased brain metabolism at various locations.

| | Coordinates | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Region | X | Y | Z | Peak T value | No. of Voxels |
| Left middle temporal gyrus | -68 | -16 | -20 | 6.8 | 575 |
| Left triangular part of the inferior frontal gyrus | -34 | 32 | 2 | 6.26 | 401 |
| Left lateral orbital gyrus | -44 | 32 | -16 | 4.83 | 734 |
| Left anterior orbital gyrus | -32 | 62 | -10 | 4.11 | 103 |
| Left planum polare | -42 | -12 | -8 | 4 | 107 |

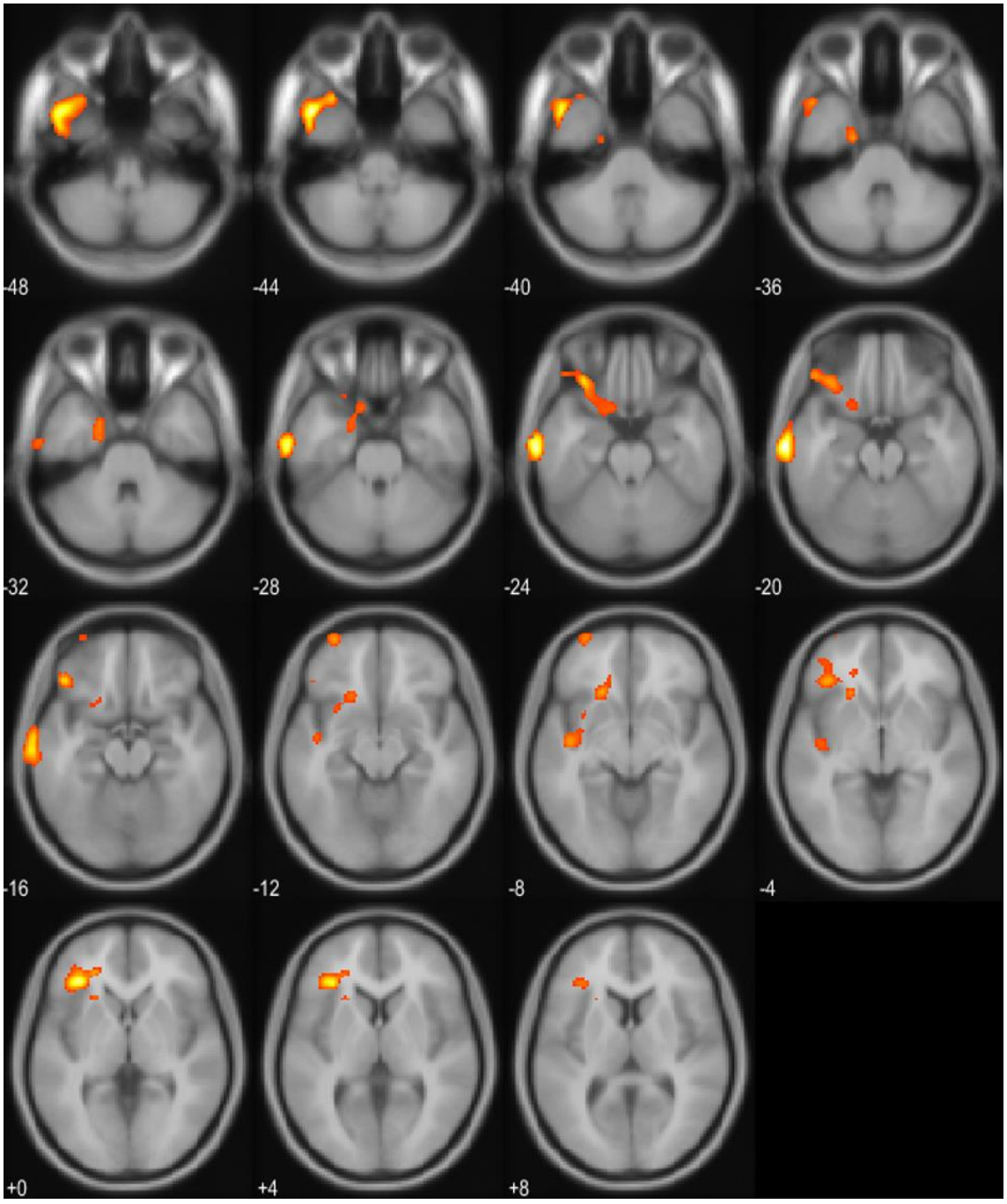



Figure 6. 体重増加と相関する脳糖代謝増加領域

考察

本研究では、STN-DBS1 年後に BMI が平均 2.0 の上昇を認め、既報と同程度の増加であった(Bannier et al., 2009)。刺激電極の座標は、既報の運動症状改善における sweet spot とされる座標に近い座標であった(Dembek et al., 2019)。STN-DBS 後の体重増加と刺激電極位置との間に有意な相関関係を認めた。左電極においては前方背側、右電極においては外側に刺激電極が位置することが体重増加と相関を認めた。加えて、PET 画像の解析では、左側において前頭葉・側頭葉の糖代謝増加が体重増加と相関する傾向にあった。術後のジスキネジア減少は、体重増加と相関するという報告(Gironell et al., 2002; Balestrino et al., 2017)としないとする報告(Sauleau et al., 2014)の双方があるが、本研究ではジスキネジア減少と体重増加の相関は見いだせなかった。

本研究において、左刺激電極が前方背側に位置していることが体重増加と静観の相関を示した。STN の背側部で、最も後方に位置する下位領域である seneorimotor area と中間部に位置する associative area との境界付近に刺激電極が位置する患者で体重増加が多い傾向にあった。STN の背側は zona incerta と呼ばれ、この領域は食欲と関連するメラニン凝集ホルモン(melanin-cencentrating hormone)を発現する神経細胞が存在する(Adamantidis et al., 2008)。本研究と同様に、STN の背側部の刺激が STN-DBS 後の食欲増加や体重増加と関連していたとする既報も存在する(de Chazeron et al., 2016)。STN 背側部への刺激が、メラニン凝集ホルモンを含有する神経細胞に影響を与え、体重増加に関与している可能性がある。

一方、右側においては、刺激電極が外側に位置することと体重増加が相関していた。先行研究においては、Balsestrino らも同様に刺激電極が外側に位置すると体重増加の相関を報告している(Balestrino et al., 2017)。STN の内側には外側視床下部が存在し、食欲・摂食行動に関する中枢の一つである。外側視床下部への DBS 刺激は食欲を低下させるとされており、治療抵抗性の肥満の DBS ターゲットとして期待されている(Tomycz et al., 2012)。刺激電極が外側に位置することが体重増加と相関するメカニズムとしては、外側視床下部に刺激が波及しにくく、体重増加抑制の効果が発現しにくいという機序が推定される。

FDG-PET を用いた DBS 前後の糖代謝の変化の検討においては、多重比較補正の下では統計学的に有意ではないものの、左中側頭回、下前頭回三角部、左外側眼窩回外側部、左前眼窩回、左上側頭回における糖代謝増加が体重増加と相関している傾向にあった。これらの大脳領域は、STN のうち運動機能と関連の強い sensorimotor area ではなく、認知機能や情動などと関連の強い associative area や limbic area と機能的結合の強い領域である(Lambert et al., 2012)。STN は情動・報酬評価・食行動の制御にもかかわっていることがこれまでの研究

で示されている。サルにおいては、食物に対する期待が高まると STN の活動上昇が認められる(Espinosa-Parilla et al., 2015)。また、ヒトにおいても STN の腫瘍や梗塞で食事摂取量が増大した例が報告されている(Barutca et al., 2003; Etemadifar et al., 2012)。STN は 3 つの下位領域のうち、報酬や情動をもとに行動を制御する部位は前方内側部にある Limbic area と考えられている。サルを用いた実験で、STN の前方内側部の機能を低下させると、暴力的な異常行動が誘発される(Karachi et al., 2009)。また、STN-DBS を患者においても前方内側の刺激で行動異常が出現しやすい可能性があることが指摘され、limbic area への刺激波及がその機序として想定されている (Krack et al. 2001; Mallet et al., 2007; Castrioto et al.,2014)。さらに、FDG-PET にて STN－DBS 後の体重増加と脳糖代謝の変化を検討した先行研究では、前眼窩回や側頭葉などの領域の糖代謝増加が体重増加と相関しており、本研究の FDG-PET にて体重増加と関連する脳糖代謝増加領域と一部一致していた (Sauleau et al., 2014)。また、fMRI を利用した研究においても、眼窩回、下前頭回弁蓋部、島皮質、大脳基底核、偏桃体、前・後部帯状回,側頭葉皮質などが食事摂取に対する情動をコントロールにかかわる領域として報告されている(Rothemund et al., 2007; Fuhrer et al., 2008; Killgore et al., 2003; Goldstone et al., 2009; Carnell et al., 2012)。本研究で糖代謝増加を認めた部位は、上記研究で食事摂取行動をコントロールに関与しているとされる部位を複数含んでいた。以上の先行研究の知見および本研究の FDG-PET の結果から、STN-DBS 後の体重増加は眼窩回皮質や側頭葉皮質の活動の変化による食行動変化が関与している可能性があり、DBS 刺激がこれらの大脳皮質領域と機能的結合の強い STN の limbic area に波及することで要因となっている可能性がある。本研究において刺激電極が STN の limbic area 内やその近傍に位置している患者は少なく、DBS 刺激が STN limbic area と関連する大脳領域の活動を変化させ体重を増加せるという仮説は、本研究の参加者の刺激電極位置からは一見矛盾するように思われる。しかし、マカクザルと神経トレーサーを用いた hyper direct pathway の経路を調べた研究では、運動前野と STN を接続する神経線維の多くは STN の背側を通り STN 背外側部 (sensorimotor area)に到達するが、一部の線維は STN 中間部(associative are)や腹内側部(limbic area)に到達していた(Haynes et al., 2013)。また、ヒトを対象に脳 MRI 拡散テンソルグラフィーを用いた研究においても、STN 下位領域の境界部は複数の大脳領域から hyper direct pathway を受けており、STN 下位領域同士に明確な境界はなく少しずつ主な hyper direct pathway を受ける大脳領域が変化していることが示されている(Plantinga et al., 2018)。STN はそれぞれの下位領域が運動、認知、情動に関わる情報を個別に処理しているわけではなく、これらの情報を統合している可能性がある。上記

の知見からは、運動前野から STN への hyper direct pathway の一部が STN 背側部を通過し前方の limbic area に到達し、食欲や摂食行動に関わる情報処理に影響を与える可能性があると考える。

本研究においては、体重増加と関連する刺激電極座標および脳代謝変化が左右で異なる結果であった。片側 STN-DBS での体重増加を報告した先行研究(Wallker et al., 2009; Lee et al., 2011)はあるが、体重増加に関して左右どちらの STN-DBS の影響が強いかということはこれまで報告されていない。本研究では左側でのみ体重増加と関連する脳糖代謝変化を認めた。この原因として、左刺激電極のほうがわずかに前方に位置することに加え、座標の分散が左側で大きく、STN のより前方部が刺激されていた例が多かった可能性がある。この結果、limbic area への刺激波及や、STN 背側を通過し STN 前方部へ向かう hyper direct pathway の刺激が左側でより強く、糖代謝変化に左右差を与えた可能性が考慮される。右側においても左側と同様に、STN 前方部の刺激が体重増加と関連する脳糖代謝変化を惹起するかについては、今後症例数を増やしてさらなる検討が必要と思われる。

本研究では言及すべき limitation がいくつかある。最も重大なものとして、患者の食事摂取量や食行動の変化を実際に評価していないことである。STN-DBS 後の体重増加のメカニズムとして、体重増加と関連する糖代謝変化部位からは、limbic area と関連する大脳領域の活動変化により食行動が変化し、その結果体重増加を生じると予測した。しかし、この検証には、DBS 術後に食行動や食事摂取量の変化を評価する必要がある。二つ目に、DBS 手術前後で患者の生活における日常生活の活動量やエネルギー消費量の変化を評価していないことである。一般に DBS 後は PD 患者の運動機能は大きく改善するため、症状改善に伴い日常生活での活動増加により消費カロリーが増加し、体重増加に抑制的に働く可能性があるか、本研究はこの影響を十分に検討できていない。三つ目に、本研究では血中コルチゾールなど STN-DBS 後の体重増加と関連が指摘されているホルモンの測定などを行っていない。最後に、本研究では STN-DBS 開始後の PET 撮影は DBS を off にした状態で撮影を行っている。STN-DBS による脳糖代謝の変化を検討した先行研究では DBS 刺激を on の状態で施行したものも認められるが(Le Jeune et al., 2009; Sauleau et al., 2014)、DBS 刺激中に CT などの画像検査を行うことで DBS 刺激強度が変化する可能性が指摘されているため、本研究では患者の安全に配慮し PET 撮影中に DBS 刺激は行わなかった。本研究において、体重増加と関連する脳糖代謝変化部位は多重比較補正の下では検出できなかった。この原因の一つとして、本研究は比較的少数の患者での検討のため検出力が不足していたことが主な要因と考えられるが、これに加えて FDG-PET 撮影前に DBS 刺激を off としたために、脳糖代謝が DBS 刺激以前の状態へ変化し、DBS 刺

激による脳糖代謝変化を過小評価していることも影響を与えた可能性がある。DBS-STN 後の体重増加のメカニズムの更なる解明のため、患者の食行動の変化、摂取・消費カロリー量の変化、内分泌学的検査なども評価項目に加え、症例数を増やしてさらなる検討が必要と考えられる。

小括

本研究では、STN-DBS 後の体重増加と、STN の刺激位置および脳糖代謝の変化との関連について検討した。左電極においては前方背側、右電極においては外側に刺激電極が位置することが体重増加と相関を認め、隣接する構造に含まれる神経伝達物質やホルモン分泌の変化が体重増加に影響を与える可能性が想定される。また、体重増加と眼窩回や側頭葉皮質などの領域の糖代謝増加が関連しており、DBS 刺激がこれらの大脳領域の活動に変化を与えることで食行動の変化を通じて体重増加に関与している可能性がある。DBS-STN 後の体重増加のメカニズムの更なる解明のため、患者の食行動の変化、摂取・消費カロリー量の変化、内分泌学的検査なども評価項目に加え、症例数を増やして検討が今後必要である。

第 2 章
パーキンソン病に対する長期深部脳刺激刺激療法後の運動皮質β帯域位相-γ帯域振幅カップリングの変化に関する検討

緒言

PD において診断や病勢の判定に利用可能なバイオマーカーは少ないが、その中で大脳基底核にて測定した LFP のβ帯域活動パワーは、筋固縮や動作緩慢などの症状と相関があること、L-ドパの内服や DBS 刺激により低下することから、電気生理学的バイオマーカーとして期待されている(Little et al., 2012; Kuhn et al., 2006; Eusebio et al., 2011)。しかし、これまで大脳基底核の LFP は DBS リード留置術前手術中や LFP 測定のための研究用デバイスが使用されている場合など限られた状況でしか測定できなかったため、未だ一般に広く浸透するには至っていない。PD の病勢を反映する他の電気生理学バイオマーカーとして、大脳運動皮質における周波数 13-30 Hz のβ帯域活動の位相と周波数 50 Hz 以上のγ活動の振幅の共役(β-γ phase-amplitude coupling: β-γ PAC)が提唱されている(Figure 7)。de Hemptinne らは DBS 刺激リード埋め込み手術中に運動皮質から硬膜下皮質電極を用いて皮質脳波の測定を行い、PD 患者では運動皮質において、β帯域活動の特定の位相に合わせてγ帯域活動の振幅が大きく変動することを報告した (de Hemptinne et al., 2013)。また、ジストニア・てんかんではこの現象は観測されなかったこと、DBS 刺激によりβ-γ PAC の程度が減弱することから、運動皮質におけるβ帯域活動位相とγ帯域活動振幅の共役亢進は PD における異常な皮質-基底核-視床神経回路の活動を反映した現象と考えられている。さらに近年、頭皮から測定した脳波(electroencephalogram: EEG)でも運動皮質におけるβ-γ PAC が検出可能であり、L-DOPA 内服や DBS 刺激で PAC が低下することが報告された(Swann et al., 2015; Miller et al., 2019; Rajagopalan et al., 2019)。頭皮からの EEG 計測はてんかんの診断や意識状態の評価を目的として日常診療において広く行われており、針電極などを利用した大脳基底核の LFP 測定や、硬膜下皮質電極を用いた皮質脳波測定と比較して低侵襲で行うことができる。このため、EEG による PAC の計測は非侵襲的かつ簡便に実施可能な PD の電気生理学的バイオマーカーとして期待されている。

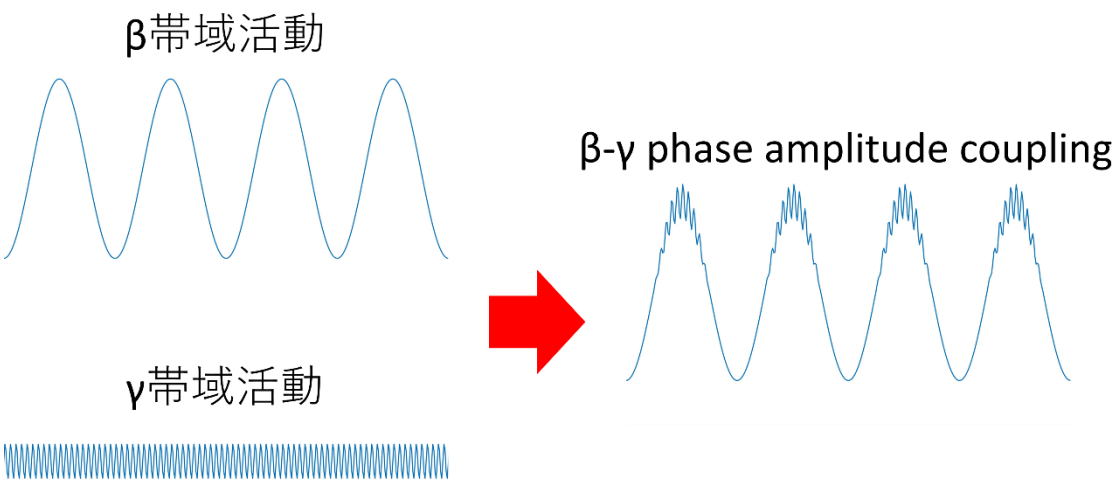



Figure 7. Phase-amplitude coupling の模式図

しかし、これまで DBS 刺激による運動皮質 PAC を検討した報告は、DBS リード留置術前に短時間の刺激した後の変化を報告したものが多い。このため、DBS 刺激による PAC の減少が、DBS 刺激を開始したときのみに生じる一過性の減少か、長期に安定して確認できる現象なのかは十分に分かっていない。Rajagopalan らは DBS 刺激開始半年以後の患者の DBS on と off それぞれの状態で記録した EEG において PAC を比較し、DBS off で PAC が上昇することを報告しており、この結果から PAC は DBS 長期刺激後も低下することが示唆される(Rajagopalan et al., 2019)。しかし、渉猟した限り DBS 開始前と開始後の EEG を用いて PAC を比較した研究は存在しない。DBS 刺激後に長期間経過した後も PAC が低下しているのであれば、PAC が PD の病勢や治療反応性を示す電気生理学バイオマーカーとなる可能性をより強固にできるものと考えた。

そこで我々は、DBS 治療を行った PD 患者において、DBS 刺激前と長期刺激後に測定した EEG にて運動皮質における $\beta-\gamma$ PAC の程度に関して比較検討を行った。

方法

(1)対象

本研究は北海道大学病院において 2013 から 2019 年の間に DBS を施行した PD 患者を対象とした。第 1 章と同じく、PD の診断は UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (Hughes et al., 1992)、DBS の手術適応決定は国際学会 International Parkinson and Movement Disorders Society のガイドライン（Lang et al., 2006）にそれぞれ基づいて行った。本研究に際し、北海道大学倫理委員会に倫理審査を受け承認を受けた（北海道大学病院　自 019-0437「パーキンソン病に対する脳深部刺激療法後に生じる脳波変化に関する検討」）。本研究は人を対象とした医学系研究倫理指針に従っている。

(2)臨床項目

DBS リード留置術前、および DBS 刺激開始 1 年後の UPDRS、Levodopa Equivalent Daily Dose を計測した。運動症状の評価項目である UPDRS Part III は、DBS 治療前は Drug-on と Drug-off の 2 状態、DBS 開始 1 年後は DBS-on と off と Drug-on と off の合計 4 状態で測定した。DBS 開始 1 年後時点の刺激パラメーター（刺激に使用している電極の番号、刺激強度、周波数、パルス幅）を評価した。DBS 開始 1 年後のフォローアップ評価を行うことができなかった患者、合併症などにより DBS を中止した患者は解析から除外した。

(3)脳波データの計測と前処理

すべての対象者に対して DBS リード留置術前、および DBS 刺激開始 1 年後に EEG 測定を行った。DBS による EEG へのアーチファクト混入を防ぐため、EEG 測定約 30 分前に DBS 刺激を off とした。抗パーキンソン病薬は DBS リード留置術前、および DBS 刺激開始 1 年後とも drug-on の状態で EEG を測定した。EEG は北海道大学病院で通常診療で使用されている日本光電社製の機器を用いて、安静閉眼の状態で測定した。EEG 測定時の電極は国際 10-20 法(Nuwer et al., 1998)に基づいて配置し、サンプリング周波数は 500 Hz とした。既報を参考に一次運動皮質近傍に配置される国際 10－20 法における C3 または C4 電極から記録された EEG データを解析に使用した(Swann et al., 2015)。本研究において、DBS 刺激リードが片側のみに挿入されてる患者は症状優位側と対側の脳に挿入されいた。このため、UPDRS の固縮、振戦、動作緩慢に関するスコアから症状優位側を判定し、左側が症状優位側の患者は右一次運動皮質近傍に配置される C4 電極の記録を、右側が症状優位側の患者は左一次運動皮質近傍に配置される C3 電極の記録を以後の解析に使用した。EEG データに対し独立成分分析(Delorme et al., 2007)を用いてまばたき、眼球運動、筋電図に由来するアーチファクトを除去し、

60 秒間のアーチファクトのない記録を用いてβ-γ PAC の程度を測定した。EEG データの前処理を含む解析は、Matlab とそのツールボックスである EEGLAB (Delorme et al., 2004)を用いて行った。

(4)β帯域活動位相とγ帯域活動振幅の phase-amplitude coupling の計測

β-γ PAC の程度の評価は、既報を参考に Kullback-Liebler based modulation index (KL-KI)の計測によって行った(Swann et al., 2015; Tort et al., 2008)。

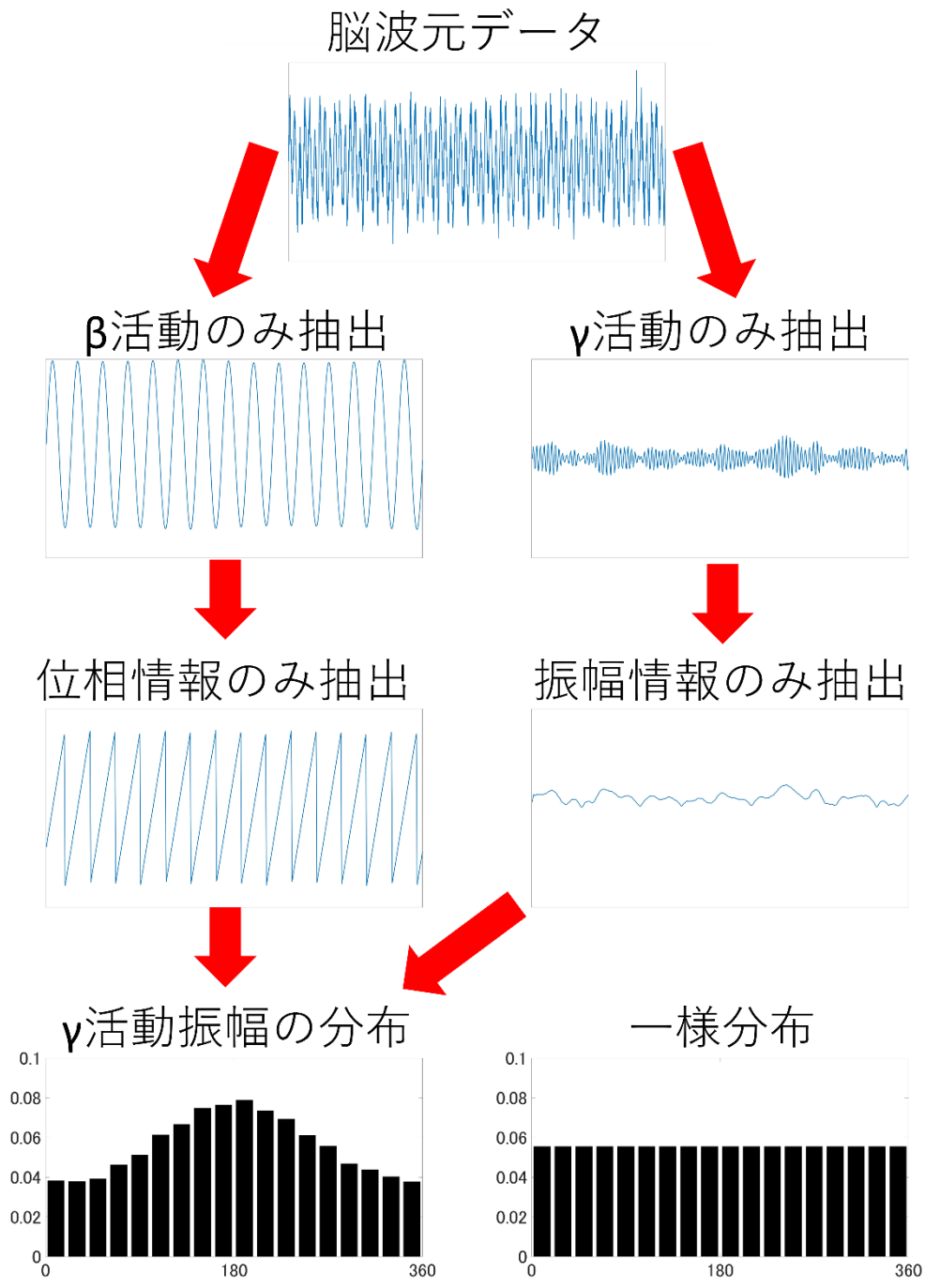
まず EEG 元データから、13-30Hz のバンドパスフィルターを用いてβ帯域活動成分と、13-30Hz のバンドパスフィルターを用いてβ帯域活動成分と、50-150 Hz のバンドバンドパスフィルターを用いてγ帯域活動成分をそれぞれ抽出した。β帯域活動については、ヒルベルト変換を行い 2Hz 刻みの間隔で位相情報のみを取り出した。また、γ帯域活動については 4Hz 刻みの間隔でヒルベルト変換により振幅情報のみを取り出した。次に、β帯域の位相を 20 度刻み 18 個のグループに分割した。その後、β帯域活動とγ帯域活動のペアについて、各β帯域位相グループ属するγ帯域活動の振幅の平均値を算出し、全β位相グループのγ振幅平均値を用いて各β位相グループの振幅を正規化した。上記により得られた各β位相グループにおける正規化されたγ振幅の分布と一様分布を比較し、分布間の Kullback-Leibler distance を算出した。Kullback-Leibler distance の算出法は以下のとおりである。

$$D_{KL}(P,U) = \log 18 + \sum_{j=1}^{18} P(j) log P(j)$$

ここで P が各β位相グループにおける正規化された平均γ振幅の分布、U が一様分布、$D_{KL}$(P,U)が以上の二つの分布間の Kullback-Leibler distance、P(j)が各β帯域活動位相に属するγ帯域活動の平均振幅である。Kullback-Leibler distance を利用し、PAC の程度を表す値として KL-MI は以下のように定義した。

$$KL-MI = \frac{D_{KL}(P,U)}{log 18} = 1 + \sum_{j=1}^{18} \frac{P(j)\, log\, P(j)}{log 18}$$

KL-MI は最小値 0、最大値 1 であり、値が大きいほどβ帯域活動の特定の位相に合わせてγ帯域活動の振幅が大きく変動していることを表し、すなわちβ-γ PAC が亢進していることを示す指標である。本解析の流れを Figure 8 に図示した。




各β位相グループの平均γ振幅の分布を一様分布と比較する

Figure 8. Phase-amplitude coupling 解析の流れ

(5)統計解析

DBS リード留置術前の Drug-off 状態と DBS 刺激開始 1 年後の Drug-off/DBS-on 状態の UPDRS Part III 点数と、DBS リード留置術前の Drug-off 状態と DBS 刺激開始 1 年後の Drug-on/DBS-on 状態の UPDRS Part III 点数 DBS リード留置術前と DBS 刺激開始 1 年後後の LEDD を Wilcoxon signed rank test にて比較した。各患者の EEG から、2Hz 刻みのβ帯域活動と 4Hz 刻みのγ帯域活動のすべてのペアに対して KL-MI を算出し、さらに全ペアの KL-MI 平均値を算出し、DBS リード留置術前と DBS 刺激開始 1 年後後の KL-MI を Wilcoxon signed rank test で比較した。また、本研究では EEG をサンプリング周波数が 500 Hz と比較的低い数値であること、また 120Hz 以上の高周波帯域はデータ保存時に広域遮断フィルターによる減衰を受けることを考慮し、50-122 Hz のγ帯域においても同様の解析を行った。KL-MI 値の低下が PD 症状の改善と相関しているかを評価するため、各患者の DBS 前後の KL-MI 値減少率と、UPDRS Part III 合計値・症状優位側における UPDRS Part III の筋強剛項目の値 (項目 22)・症状優位側における UPDRS Part III の動作緩慢の値(項目 23-26 の合計値)の減少率について、Spearman's r correlation test にて評価した。KL-MI 値と UDPRS 値の相関の評価には、DBS リード留置術前は Drug-off 状態、DBS 刺激開始 1 年後は Drug-off/DBS-on 状態の UPDRS Part III 点数を使用した。$p < 0.05$ を有意とした。上記解析には JMP pro version 14 を使用した。

結果

対象期間中、DBS が施行された 25 名の PD 患者を対象とした。対象者は女性 18 名、男性 7 名で、平均年齢 62.9±8.5 歳、手術時 PD 平均罹病期間 12.0±5.5 年であった。DBS 刺激ターゲットの内訳は、両側 STN が 18 例、片側 STN が 2 例、両側 PSA が 3 例、片側 PSA が 1 例、両側 GPi が 1 例であった。

(1)DBS 前後の UPDRS、LEDD の変化

DBS リード留置術前の Drug-off 条件と比較し、DBS 開始 1 年後の Drug-off/Drug-on 条件での UPDRS Part III は有意に低下し、PD 上昇の改善が得られていた(40.4 ± 14.7 vs. 23.0 ± 13.1, P < 0.0001, Figure 9) 。同条件では、症状優位側の筋固縮、および動作緩慢の UPDRS Part III 下位項目についても統計学的に有意な低下を認めた DBS リード留置術前の Drug-on 条件と、DBS 開始 1 年後の Drug-on/Drug-on 条件における UPDRS Part III では有意な差を認めなかった(17.1 ± 8.9 vs. 14.4 ± 10.4, P = 0.24, Figure 10)。LEDD は DBS 開始 1 年後に有意に減少していた(865 ± 461 mg vs. 712 ± 461 mg, P = 0.015)。

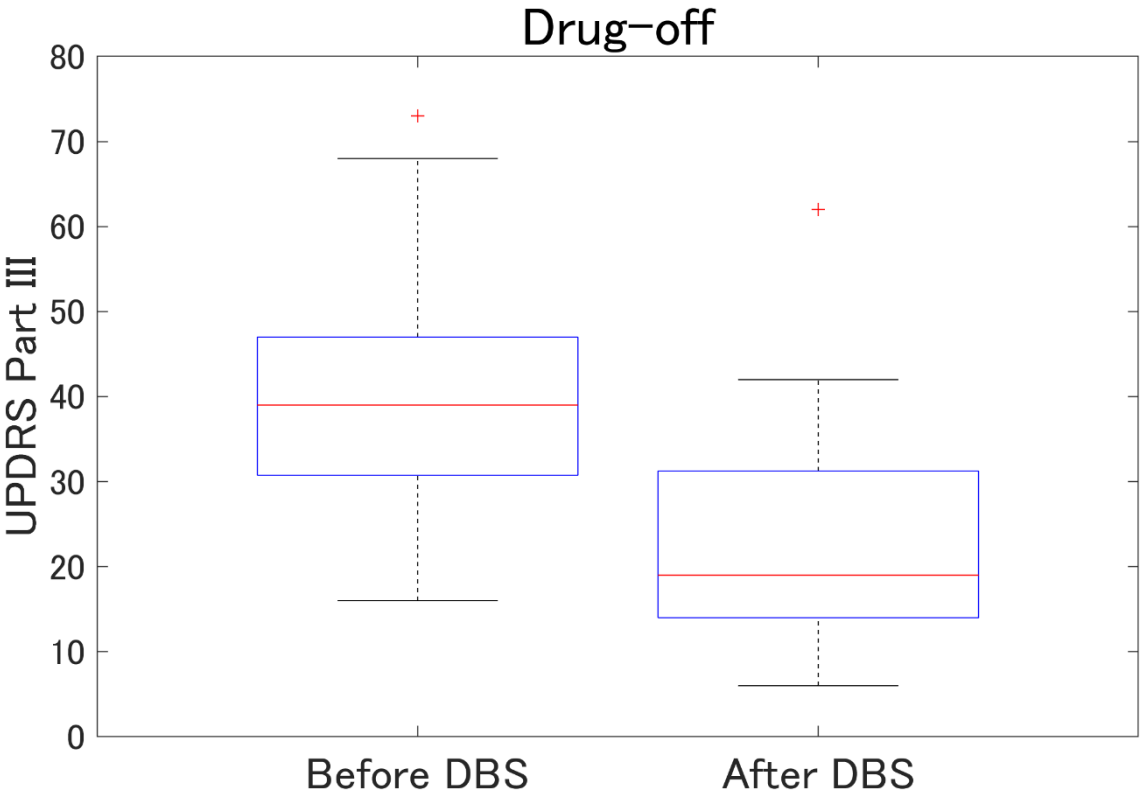



Figure 9. Drug-off 条件での UPDRS Part III 点数の変化。DBS 開始 1 年後に有意な低下を認めた。

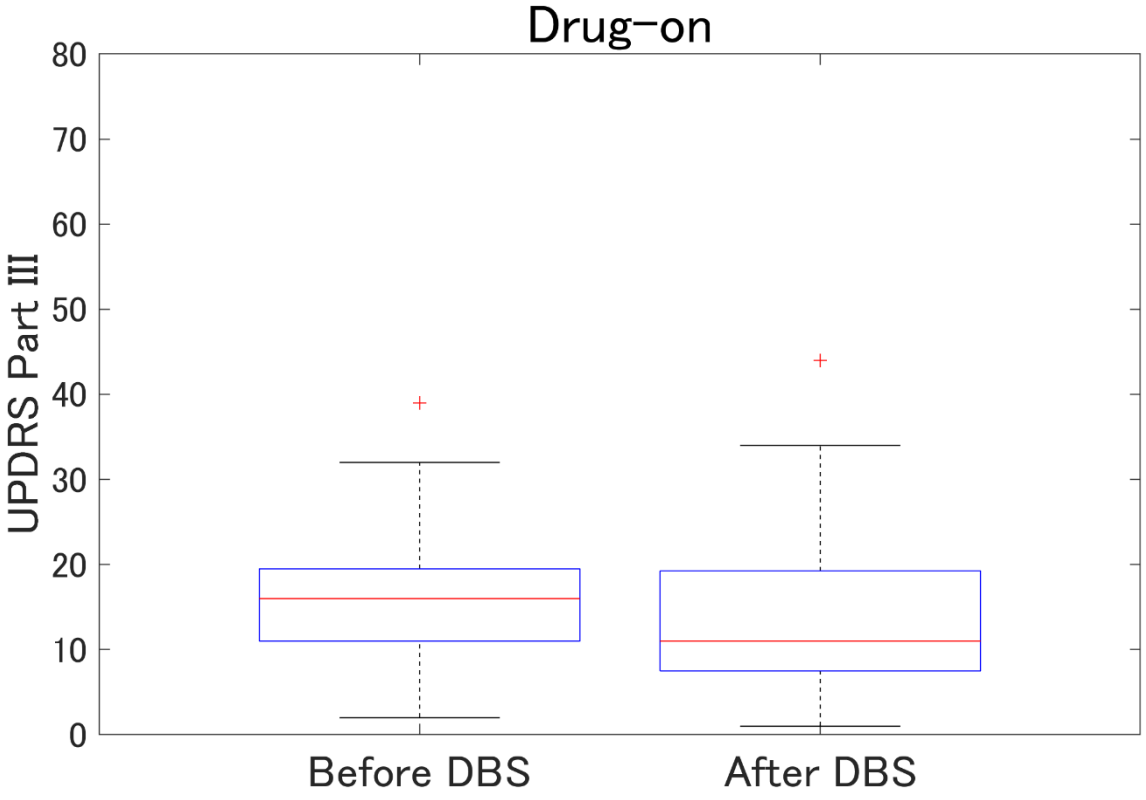



Figure 10. Drug-on 条件での UPDRS Part III 点数の変化。同条件においては DBS の前後で有意な変化は認めなかった。

(2)DBS 前後の Kullback-Liebler based modulation index 値の変化

各β帯域活動周波数に対するγ帯域活動の KL-MI 値について、全患者の中央値をプロットした comodulogram を Figure 11 に示した。本研究においては、主に 13-20 Hz のβ帯域活動と、80-120 Hz のγ活動の間の KL-MI 値が DBS 開始 1 年後に低下していた。各患者におけるβ帯域活動とγ帯域活動の全ペアの KL-MI 平均値のボックスプロットを Figure 12 および 13 に示した。γ帯域活動の解析周波数が 50-150 Hz、50-122 Hz の両者において、DBS リード留置術前と比較して DBS 開始 1 年後に KL-MI 値は有意に低下していた(解析対象γ帯域活動周波数 50-150 Hz, P = 0.00022; 解析対象γ帯域活動周波数 50-122 Hz、P = 0.0013)。

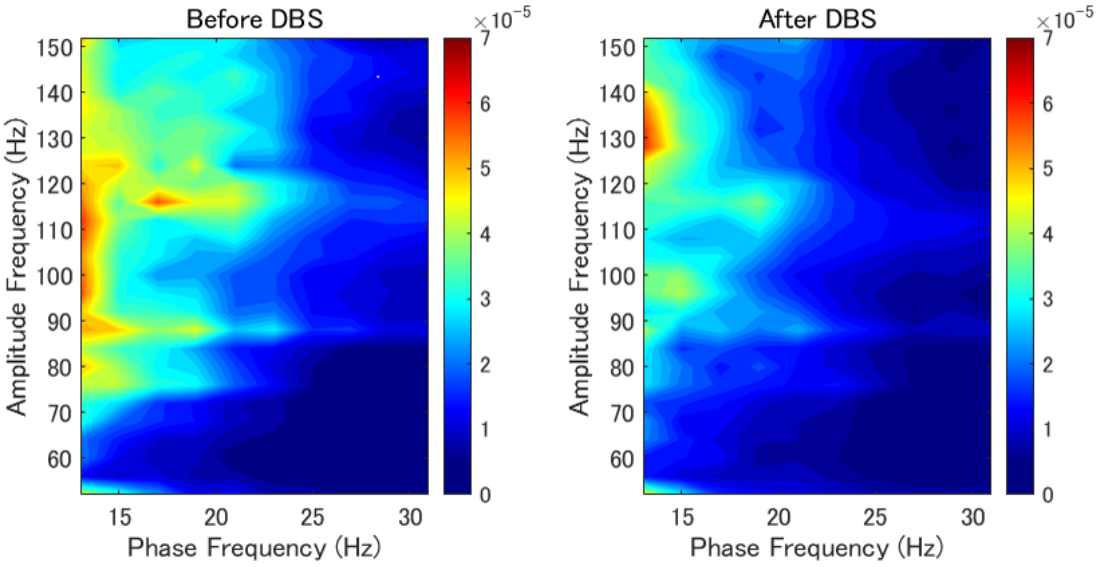



Figure 11.全患者 KL-MI 値の中央値をプロットした comodulogram

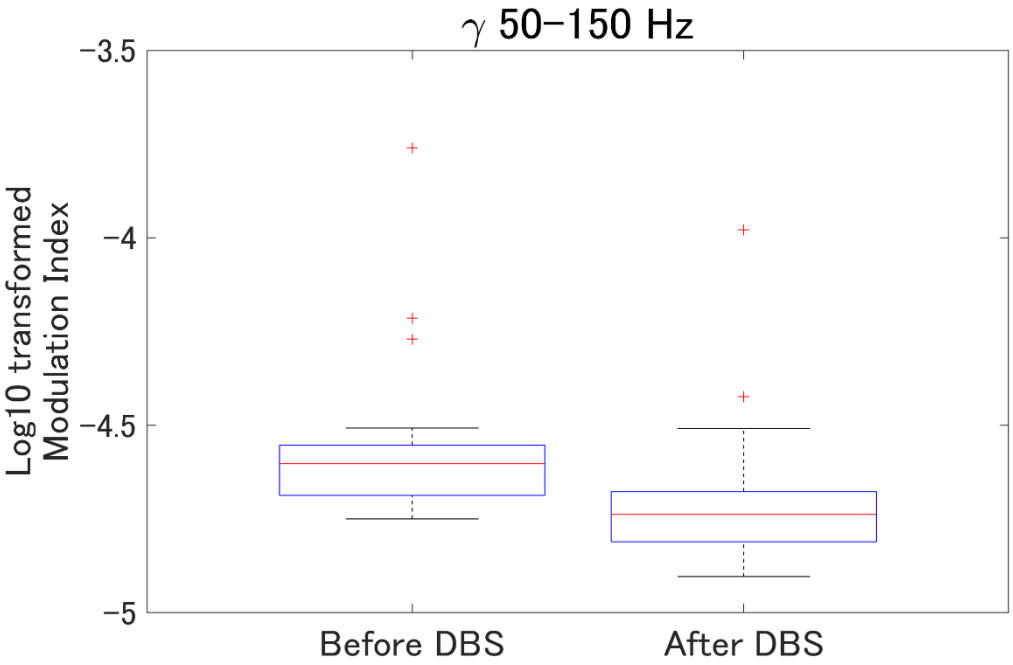



Figure 12. 解析対象γ帯域活動周波数 50-150 Hz における KL-MI 平均値のボックスプロット

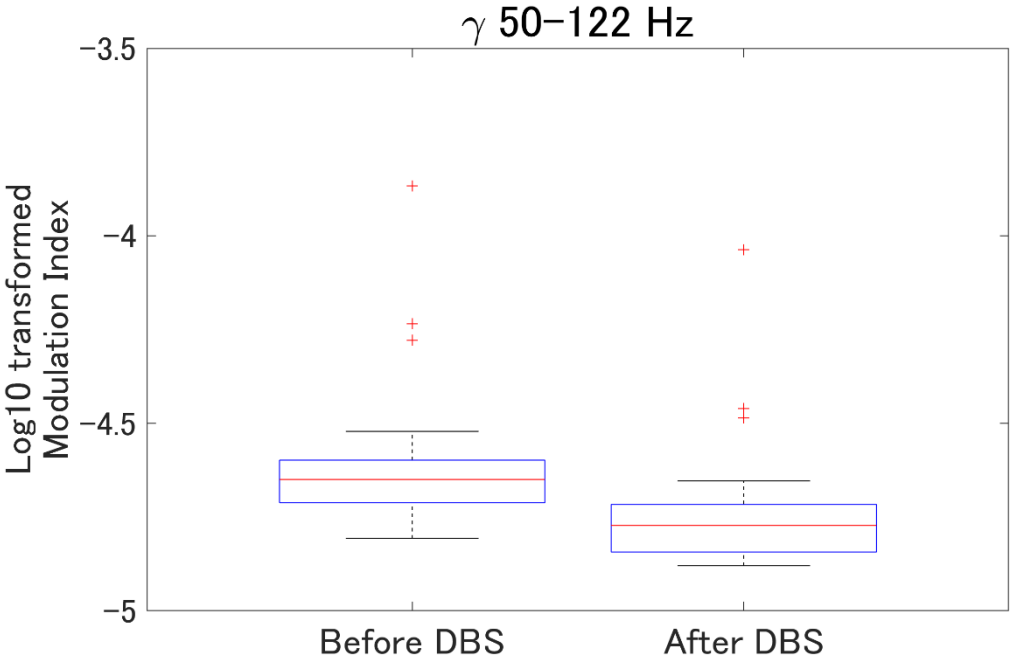



Figure 13. 解析対象γ帯域活動周波数 50-122 Hz における KL-MI 平均値のボックスプロット

(3)Kullback-Liebler based modulation index 値と臨床症状の変化との相関

解析対象γ帯域活動周波数 50-150 Hz の条件で、DBS 前後の KL-MI 値減少率は、UPDRS Part III 合計値の減少率（$\rho$ = 0.071, P = 0.73)・症状優位側における筋強剛項目の値の減少率（$\rho$ = 0.081, p = 0.070)・症状優位側における動作緩慢の値の減少率（$\rho$ = 0.33, P = 0.10)いずれとも有意な相関は認められなかった。解析対象γ帯域活動周波数 50-122 Hz の条件においても、DBS 前後の KL-MI 値減少率は UPDRS Part III 合計値の減少率（$\rho$ = 0.03, P = 0.89)・症状優位側における筋強剛項目の値の減少率（$\rho$ = 0.18, p = 0.40)・症状優位側における動作緩慢の値の減少率（$\rho$ = 0.25, P = 0.22)のいずれの項目とも有意な相関は見られなかった。

考察

本研究においては、DBS 開始 1 年後の UPDRS Part III の点数は DBS 開始前と比較して優位に低下しており、1 年後も DBS による治療効果が得られていた。また、KL-MI 値は DBS 開始前と比較して、DBS 開始 1 年後に有意に低下していることが確認できた。これまで DBS 開始前と開始後の EEG を用いて PAC の変化を比較した研究はなかったが、本研究で得られた結果は運動皮質β-γ PAC が電気生理学的バイオマーカーとなる可能性を支持する結果であると考えられた。一方、DBS 開始前に対する KL-MI 値の低下率と、UPDRS Part III の全項目・筋強剛に関する項目・動作緩慢に関する項目のいずれの改善率とも有意な相関は見られない結果であった。

PAC は大脳の様々な部位で観察され、運動の他に記憶や注意などの高次脳機能にも関与している。マウスを用いた研究では、学習タスク中に海馬において 30-60 Hz のγ帯域活動が 4-8 Hz のθ帯域活動の位相に合わせて変動する PAC が観測され、PAC の程度が大きくなるほど学習タスクのパフォーマンスが高くなることが報告されている(Tort et al., 2009)。てんかん患者の外科治療中に行われた皮質脳波を解析した研究では、リスニングタスクやワーキングメモリータスクを患者に課すことで大脳皮質のθ帯域活動位相とγ帯域活動振幅の PAC が亢進し、さらにタスク間で異なる大脳領域の PAC が亢進することからタスクに関連する大脳領域の神経活動の変化を反映すると推測されている(Canolty et al., 2006)。また、Reinhart らはワーキングメモリー機能の低下している高齢者において側頭葉皮質のθ-γ PAC の程度が低下していること、これを是正するような経頭蓋磁気刺激を与えることによりワーキングメモリー機能が改善することを報告している(Reinhart., 2019)。PAC を生理的に望ましい状態に是正することは、運動・認知機能等の改善に有用な手段となる可能性がある。

PAC において、低周波数活動は脳の異なる領域の間での情報伝達、高周波数活動は大脳皮質局所の神経細胞活動を反映していると考えられている(Canolty RT et al,. 2010)。PD 患者では大脳基底核の異常なβ帯域活動が症状の原因となっていると推測されているが、基底核のβ帯域活動が視床を経由して大脳皮質に伝播し、β帯域活動に合わせた運動皮質の神経細胞活動の変動がβ-γ PAC として観測されていると考えられる。また、L-ドパや DBS 刺激で運動皮質β-γ PAC が低下する機序として、大脳基底核のβ帯域活動が軽減することにより、視床を介した大脳皮質へのβ帯域活動の伝播が低減することによると考えられる。運動皮質β-γ PAC が大脳基底核の異常に亢進したβ帯域活動の伝播により出現する二次的現象なのであれば、大脳基底核のβ帯域活動パワーを疾患バイオマーカーとするほうがより適切とも考えられる。しかし、大脳基底核のβ帯域活動パワーの計測には記録電極を大脳深部にある基底核に挿入する必

要があり、DBS 刺激リード挿入術中や LFP が計測可能な特殊な DBS デバイスが挿入されている場合など限られた条件でしか測定できないため、基底核β帯域活動パワーを診断や病勢を反映するバイオマーカーとして利用することは、実臨床においてはいまだ広く浸透するに至っていない。一方、運動皮質 PAC は実臨床でも広く行われている EEG から計測できる可能性があり、DBS 治療を行っていない PD 患者も含めて多くの患者で計測が可能である。この観点から、大脳基底核 LFP と比較して、運動皮質β-γ PAC は低侵襲かつ簡便に多くの患者で計測可能であり、大脳基底核 LFP の代替となる電気生理学的バイオマーカーとして期待される。

PD 患者における運動皮質β-γ PAC の程度は運動症状、特に動作緩慢と筋強剛と関連し、β-γ PAC の低下率と UPDRS Part III の動作緩慢に関する項目や筋固縮に関する項目の改善率との間に有意な相関があることが過去に報告されている(Miller et al., 2019; Rajagopalan et al., 2019)。しかし、本研究においては DBS の後の筋強剛や動作緩慢を含む運動症状の改善度(UPDRS Part III の低下率）と運動皮質β-γ PAC の改善との間に有意な相関は見いだせなかった。この原因として、本研究では EEG 測定を Drug-on 状態のみでしか測定していないことが考えられる。DBS による運動皮質β-γ PAC の変化を検討した既報では、Lードパの内服によりβ-γ PAC は低下することが報告されている(Swann et al., 2015; Miller et al., 2019)。本研究において算出された KL-MI 値は上記の既報と比べて低い値になっており、DBS 治療前・治療後とも KL-MI 値が薬剤の影響で過小評価されている可能性がある。DBS の治療効果は Drug-off 状態における PD 運動症状が改善できているかで判断するため、Drug-on 条件のみの EEG では KL-MI 値の低下と PD 症状改善に関して、DBS 単独の効果を適切に評価ができなかったと考えられる。EEG 測定を Drug-on 状態のみでしか測定していないことは本研究における大きな limitation の一つであり、DBS がβ-γ PAC に与える影響や PD 症状との改善との相関を適切に評価するために、DBS 治療前・治療後とも Drug-off での EEG 測定が今後必要と考えられる。

そのほかに本研究において言及すべき limitation として、アーチファクト混入を防ぐためを DBS off の条件で EEG を測定している点である。既報において、DBS 刺激により低下した PD 患者の運動皮質β-γ PAC、DBS 刺激中止後数分～数十分で再度上昇に転じてくることが報告されている(de Hemptinne et al., 2013; Rajagopalan et al., 2019)。本研究で DBS 開始 1 年後に計測した EEG では DBS-off によりその効果が減弱し、DBS-on の条件で測定した場合より KL-MI 値を過大評価している可能性がある。このため、DBS がβ-γ PAC に与える影響をより厳密に評価するためには、DBS-on 条件での EEG 計測が今後必要と考えられる。また、DBS の治療効果の発現に要する時間は症状により異なり、振戦や筋

強剛は刺激開始数秒から数分と短時間で効果が発現するが、ジスキネジアや体軸徴候などの症状については刺激開始から効果発現までに数日から数か月と長い時間を要することがある。一部の症状に対する効果発現までに時間がかかる理由は、神経可塑性による神経回路の reorganization が効果発現の機序であるためと推定されている(Ashkan et al., 2017)。本研究で、DBS 開始 1 年後の EEG 測定が DBS-off 条件であるにもかかわらず術前より KM-MI 値の低下が得られたメカニズムとして、皮質-基底核-視床神経ループ回路の reorganization が関与している可能性がある。しかし、DBS 長期刺激後の$\beta$-$\gamma$ PAC 低下が、皮質-基底核-視床神経ループ回路の病的な情報伝達の遮断に加えて、神経回路の reorganization が関与しているかを評価するためには、EEG 測定直前に DBS-off として測定した EEG データのみで判断は困難であり、DBS-off から筋強剛や振戦などの症状に対する DBS の効果が完全に消失するまでのより長時間経過後の脳波測定も必要と考えられる。今後、DBS 開始後の EEG に関しては、DBS-on および DBS-off 後より長期の時間が経過した後など複数条件での評価が望ましいと考える。

小括

本研究において、DBS 開始 1 年後に PD 運動症状の改善を認めるとともに、運動皮質β-γ PAC の有意な低下が認められた。運動皮質β-γ PAC が PD の運動症状の病勢を反映する電気生理学的バイオマーカーとなる可能性を支持する結果であると考えられた。しかし、PAC 低下の程度と PD の運動症状の改善の程度との間に有意な相関は見られなかった。この原因として、EEG の測定を Drug-on、DBS-off の条件のみで行っており、抗パーキンソン病薬による PAC 低下が結果に影響を与えている可能性が考えられた。今後、DBS による PAC への影響や治療効果との相関をより厳密に測定するため、Drug-off や DBS-on の条件で測定した EEG での解析が必要と考えられる。

総括および結論

STN-DBS の合併症の一つである体重増加のメカニズムを解明するため、体重増加と DBS 刺激電極の STN に対する位置、および脳糖代謝の変化との間の相関について検討した結果、以下の知見を得た。

- 左大脳に関して、刺激電極が STN の前方背側に位置していることが STN-DBS 後の体重増加と有意な相関を認めた。
- 右大脳に関して、刺激電極が STN の外側に位置していることが STN-DBS 後の体重増加と有意な相関を認めた。
- 多重比較補正下では有意ではなかったものの、左中側頭回、下前頭回三角部、左外側眼窩回外側部、左前眼窩回、左上側頭回 planum polare の糖代謝増加と STN-DBS 後の体重増加が相関している傾向にあった。

STN 背側に存在するメラニン凝集ホルモンを含有する神経細胞への刺激や、STN 内側に存在し体重増加と拮抗する外側視床下部への刺激減少が体重増加と関与している可能性がある。一方、糖代謝増加を認めた大脳領域は STN の sensorimotor 領域ではなく limbic 領域と機能結合の強い領域が多く含まれおり、情動に関する神経処理を介した食行動の変化が体重増加に関与している可能性がある。本研究の対象者における刺激電極位置は概ね運動症状改善に効果がある sensorimotor 領域近傍にあることから、DBS 治療により運動症状が改善し適切な効果がある患者においても体重増加に関して経過を追う必要があることが示された。また、STN-DBS により体重に影響を与えるような食行動変化が実際にあるか、STN-DBS の前後で食事嗜好や摂取量の変化がないか今後さらなる検討が必要である。

DBS 前後の EEG データを用いた運動皮質$\beta$-$\gamma$ PAC の解析により、以下の知見を得た。

- DBS 刺激リード挿入前と比較し、DBS 刺激開始 1 年後の EEG では運動皮質$\beta$-$\gamma$ PAC の程度は低下していた。

運動皮質$\beta$-$\gamma$ PAC は PD における運動症状の病勢を反映した電気生理学的バイオマーカーとなりうることを支持する所見であり、大脳基底核 LFP より低侵襲かつ簡便に行えるためより多くの患者で評価できる可能性がある。一方、本研究においては、PAC 低下の程度と PD の運動症状の改善の程度との間に有意な相関は見られなかった。今後、DBS による PAC への影響や治療効果との相関をより厳密に測定するため、本研究では行わなかった Drug-off や DBS-on などの条件で測定した EEG での解析が必要と考えられる。

■謝辞

本論文を終えるにあたり、研究の機会を与えていただき、ご指導・ご鞭撻いただきました北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野　名誉教授　佐々木秀直先生、同教授　矢部一郎先生、同特任助教　白井慎一先生に深謝いたします。また本研究を実施するにあたり、ご指導いただきました北海道大学　総長　寶金清博先生、北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野　矢口裕章先生、同　松島理明先生、北海道大学大学院医学研究院脳神経外科学教室　関俊隆先生、同　濱内祝嗣先生、同　山崎和義先生、北海道大学大学院医学研究院小児科学教室　白石秀明先生、北海道大学大学院医学研究院放射線診断学教室　平田健司先生、北海道大学医学部保健科学研究院　准教授　大槻美佳先生、福島県立医科大学病院核医学科　志賀哲先生、札幌禎心会病院　北川まゆみ先生、帯広厚生病院脳神経内科　加納崇裕先生、札幌麻生脳神経外科病院　笹森徹先生、北海道大学病院脳神経内科　竹内恵様に深謝申し上げます。最後に、本研究に参加いただきましたパーキンソン病患者の皆様に心より感謝申し上げます。

■利益相反
開示すべき利益相反状態はない。

■引用文献

Adamantidis, A., and de Lecea, L. (2008). Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. Trends. Endocrinol. Metab. 19, 362-370.

Akram, H., Sotiropoulos, S.N., Jbabdi, S., Georgiev, D., Mahlknecht, P., Hyam, J., Foltynie, T., Limousin, P., De Vita, E., Jahanshahi, M., et al. (2017). Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. Neuroimage 158, 332-345.

Ashkan, K., Rogers, P., Bergman, H., and Ughratdar, I. (2017). Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. Nat. Rev. Neurol. 13, 548-554.

Balestrino, R., Baroncini, D., Fichera, M., Donofrio, C.A., Franzin, A., Mortini, P., Comi, G., and Volontè, M.A. (2017). Weight gain after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease is influenced by dyskinesias' reduction and electrodes' position. Neurol. Sci. 38, 2123-2129.

Bannier, S., Montaurier, C., Derost, P.P., Ulla, M., Lemaire, J.J., Boirie, Y., Morio, B., and Durif, F. (2009). Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: long term follow-up. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 80, 484-488.

Barichella, M., Marczewska, A.M., Mariani, C., Landi, A., Vairo, A., and Pezzoli, G. (2003). Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. Mov. Disord. 18, 1337-1340.

Barutca, S., Turgut, M., Meydan, N., and Ozsunar, Y. (2003). Subthalamic nucleus tumor causing hyperphagia--case report. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 43, 457-460.

Benabid, A.L., Krack, P.P., Benazzouz, A., Limousin, P., Koudsie, A., and Pollak, P. (2000). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria.

Neurology 55, S40-44.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol. Aging 24, 197-211.

Brown, P. (2007). Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. Curr. Opin. Neurobiol. 17, 656-664.

Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., and Knight, R.T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. Science 313, 1626-1628.

Canolty, R.T., and Knight, R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. Trends Cogn. Sci. 14, 506-515.

Carnell, S., Gibson, C., Benson, L., Ochner, C.N., and Geliebter, A. (2012). Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. Obes. Rev. 13, 43-56.

Castrioto, A., Lhommée, E., Moro, E., and Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 13, 287-305.

Daniels, C., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M.O., Krause, M., Tronnier, V., Kloss, M., Schnitzler, A., Wojtecki, L., Bötzel, K., et al. (2010). Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Mov. Disord. 25, 1583-1589.

de Chazeron, I., Pereira, B., Chereau-Boudet, I., Durif, F., Lemaire, J.J., Brousse, G., Ulla, M., Derost, P., Debilly, B., and Llorca, P.M. (2016). Impact of localisation of deep brain stimulation electrodes on motor and neurobehavioural outcomes in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 87, 758-766.

de Hemptinne, C., Ryapolova-Webb, E.S., Air, E.L., Garcia, P.A., Miller, K.J., Ojemann, J.G., Ostrem, J.L., Galifianakis, N.B., and Starr, P.A. (2013). Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 110, 4780-4785.

DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci. 13, 281-285.

Delorme, A., and Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. J. Neurosci. Methods 134, 9-21.

Delorme, A., Sejnowski, T., and Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. Neuroimage 34, 1443-1449.

Dembek, T.A., Roediger, J., Horn, A., Reker, P., Oehrn, C., Dafsari, H.S., Li, N., Kühn, A.A., Fink, G.R., Visser-Vandewalle, V., et al. (2019). Probabilistic sweet spots predict motor outcome for deep brain stimulation in Parkinson disease. Ann. Neurol. 86, 527-538.

Dickson, D.W., Braak, H., Duda, J.E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G.M., Hardy, J., Leverenz, J.B., Del Tredici, K., Wszolek, Z.K., and Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 8, 1150-1157.

Djaldetti, R., Ziv, I., and Melamed, E. (2006). The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 5, 796-802. 10.1016/S1474-4422(06)70549-X.

Eisenstein, S.A., Koller, J.M., Black, K.D., Campbell, M.C., Lugar, H.M., Ushe, M., Tabbal, S.D., Karimi, M., Hershey, T., Perlmutter, J.S., and Black, K.J. (2014). Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. Ann. Neurol. 76, 279-295.

Espinosa-Parrilla, J.F., Baunez, C., and Apicella, P. (2015). Modulation

of neuronal activity by reward identity in the monkey subthalamic nucleus. Eur. J. Neurosci. 42, 1705-1717.

Etemadifar, M., Abtahi, S.H., Abtahi, S.M., Mirdamadi, M., Sajjadi, S., Golabbakhsh, A., Savoj, M.R., Fereidan-Esfahani, M., Nasr, Z., and Tabrizi, N. (2012). Hemiballismus, Hyperphagia, and Behavioral Changes following Subthalamic Infarct. Case Rep. Med. 2012, 768580.

Eusebio, A., Thevathasan, W., Doyle Gaynor, L., Pogosyan, A., Bye, E., Foltynie, T., Zrinzo, L., Ashkan, K., Aziz, T., and Brown, P. (2011). Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 82, 569-573.

Ewert, S., Plettig, P., Li, N., Chakravarty, M.M., Collins, D.L., Herrington, T.M., Kühn, A.A., and Horn, A. (2018). Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. Neuroimage 170, 271-282.

Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: S Fahn, M Goldstein, D Marsden, DB Calne, editors. Recent developments in Parkinson's disease, Volume II. New Jersey: MacMillan; 1987. p 153-163.

Führer, D., Zysset, S., and Stumvoll, M. (2008). Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated FMRI study. Obesity (Silver Spring) 16, 945-950.

Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Otermin, P., and Kulisevsky, J. (2002). [Weight gain after functional surgery for Parkinsons disease]. Neurologia 17, 310-316.

Goedert, M., Spillantini, M.G., Del Tredici, K., and Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. Nat. Rev. Neurol. 9, 13-24.

Goldstone, A.P., Prechtl de Hernandez, C.G., Beaver, J.D., Muhammed, K., Croese, C., Bell, G., Durighel, G., Hughes, E., Waldman, A.D., Frost,

G., and Bell, J.D. (2009). Fasting biases brain reward systems towards high-calorie foods. Eur. J. Neurosci. 30, 1625-1635.

Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. Trends Neurosci. 30, 357-364.

Haynes, W.I., and Haber, S.N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. J. Neurosci. 33, 4804-4814.

Horn, A., Li, N., Dembek, T.A., Kappel, A., Boulay, C., Ewert, S., Tietze, A., Husch, A., Perera, T., Neumann, W.J., et al. (2019). Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. Neuroimage 184, 293-316.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Blankson, S., and Lees, A.J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch. Neurol. 50, 140-148.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., and Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 55, 181-184.

Kalia, L.V., and Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. Lancet 386, 896-912.

Karachi, C., Grabli, D., Baup, N., Mounayar, S., Tandé, D., François, C., and Hirsch, E.C. (2009). Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys. Mov. Disord. 24, 1183-1192.

Karachi, C., Yelnik, J., Tandé, D., Tremblay, L., Hirsch, E.C., and François, C. (2005). The pallidosubthalamic projection: an anatomical

substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. Mov. Disord. 20, 172-180.

Killgore, W.D., Young, A.D., Femia, L.A., Bogorodzki, P., Rogowska, J., and Yurgelun-Todd, D.A. (2003). Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. Neuroimage 19, 1381-1394.

Krack, P., Kumar, R., Ardouin, C., Dowsey, P.L., McVicker, J.M., Benabid, A.L., and Pollak, P. (2001). Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. Mov. Disord. 16, 867-875.

Kühn, A.A., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. Eur. J. Neurosci. 23, 1956-1960.

Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., and Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. Neuroimage 60, 83-94.

Lang, A.E., Houeto, J.L., Krack, P., Kubu, C., Lyons, K.E., Moro, E., Ondo, W., Pahwa, R., Poewe, W., Tröster, A.I., et al. (2006). Deep brain stimulation: preoperative issues. Mov. Disord. 21 Suppl 14, S171-196.

Lang, A.E., and Widner, H. (2002). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. Mov. Disord. 17 Suppl 3, S94-101.

Le Jeune, F., Drapier, D., Bourguignon, A., Péron, J., Mesbah, H., Drapier, S., Sauleau, P., Haegelen, C., Travers, D., Garin, E., et al. (2009). Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. Neurology 73, 1746-1751.

Lee, E.M., Kurundkar, A., Cutter, G.R., Huang, H., Guthrie, B.L., Watts, R.L., and Walker, H.C. (2011). Comparison of weight changes following

unilateral and staged bilateral STN DBS for advanced PD. Brain Behav. 1, 12-18.

Lim, S.Y., Fox, S.H., and Lang, A.E. (2009). Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. Arch. Neurol. 66, 167-172.

Little, S., Pogosyan, A., Kuhn, A.A., and Brown, P. (2012). β band stability over time correlates with Parkinsonian rigidity and bradykinesia. Exp. Neurol. 236, 383-388.

Macia, F., Perlemoine, C., Coman, I., Guehl, D., Burbaud, P., Cuny, E., Gin, H., Rigalleau, V., and Tison, F. (2004). Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. Mov. Disord. 19, 206-212.

Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., and Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 104, 10661-10666.

Merola, A., Espay, A.J., Romagnolo, A., Bernardini, A., Rizzi, L., Rosso, M., Espay, K.J., Zibetti, M., Lanotte, M., and Lopiano, L. (2016). Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. Parkinsonism Relat. Disord. 29, 104-108.

Miller, A.M., Miocinovic, S., Swann, N.C., Rajagopalan, S.S., Darevsky, D.M., Gilron, R., de Hemptinne, C., Ostrem, J.L., and Starr, P.A. (2019). Effect of levodopa on electroencephalographic biomarkers of the parkinsonian state. J. Neurophysiol. 122, 290-299.

Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. Prog. Neurobiol. 50, 381-425.

Montaurier, C., Morio, B., Bannier, S., Derost, P., Arnaud, P., Brandolini-Bunlon, M., Giraudet, C., Boirie, Y., and Durif, F. (2007).

Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. Brain 130, 1808-1818.

Nutt, J.G. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. Mov. Disord. 23 Suppl 3, S580-584.

Nuwer, M.R., Comi, G., Emerson, R., Fuglsang-Frederiksen, A., Guérit, J.M., Hinrichs, H., Ikeda, A., Luccas, F.J., and Rappelsburger, P. (1998). IFCN standards for digital recording of clinical EEG. International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 106, 259-261.

Olanow, C.W., Calabresi, P., and Obeso, J.A. (2020). Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities. Mov. Disord. 35, 1731-1744.

Olanow, C.W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A.J., Standaert, D.G., Fernandez, H.H., Vanagunas, A., Othman, A.A., Widnell, K.L., Robieson, W.Z., et al. (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol. 13, 141-149.

Olanow, C.W., Obeso, J.A., and Stocchi, F. (2006). Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. Lancet Neurol. 5, 677-687.

Plantinga, B.R., Temel, Y., Duchin, Y., Uludağ, K., Patriat, R., Roebroeck, A., Kuijf, M., Jahanshahi, A., Ter Haar Romenij, B., Vitek, J., and Harel, N. (2018). Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI. Neuroimage 168, 403-411.

Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., and Steeves, T.D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. 29, 1583-1590.

Radziunas, A., Deltuva, V.P., Tamasauskas, A., Gleizniene, R., Pranckeviciene, A., Surkiene, D., and Bunevicius, A. (2020). Neuropsychiatric complications and neuroimaging characteristics after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. Brain Imaging Behav. 14, 62-71.

Rajagopalan, S.S., Miller, A.M., de Hemptinne, C., San Luciano, M., Ostrem, J.L., and Starr, P.A. (2019). Washout of chronic therapeutic deep brain stimulation increases cortical phase-amplitude coupling. Parkinsonism Relat. Disord. 66, 269-271.

Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A.M., and Van Hilten, B.J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Mov. Disord. 17, 867-876.

Ramirez-Zamora, A., and Ostrem, J.L. (2018). Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Review. JAMA Neurol. 75, 367-372.

Reinhart, R.M.G., and Nguyen, J.A. (2019). Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. Nat. Neurosci. 22, 820-827.

Rieu, I., Derost, P., Ulla, M., Marques, A., Debilly, B., De Chazeron, I., Chéreau, I., Lemaire, J.J., Boirie, Y., Llorca, P.M., and Durif, F. (2011). Body weight gain and deep brain stimulation. J. Neurol. Sci. 310, 267-270.

Rothemund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H.C., Klingebiel, R., Flor, H., and Klapp, B.F. (2007). Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. Neuroimage 37, 410-421.

Sauleau, P., Le Jeune, F., Drapier, S., Houvenaghel, J.F., Dondaine, T., Haegelen, C., Lalys, F., Robert, G., Drapier, D., and Vérin, M. (2014).

Weight gain following subthalamic nucleus deep brain stimulation: a PET study. Mov. Disord. 29, 1781-1787.

Schuepbach, W.M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Hälbig, T.D., Hesekamp, H., Navarro, S.M., Meier, N., et al. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N. Engl. J. Med. 368, 610-622.

Seifried, C., Boehncke, S., Heinzmann, J., Baudrexel, S., Weise, L., Gasser, T., Eggert, K., Fogel, W., Baas, H., Badenhoop, K., et al. (2013). Diurnal variation of hypothalamic function and chronic subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Neuroendocrinology 97, 283-290.

Swann, N.C., de Hemptinne, C., Aron, A.R., Ostrem, J.L., Knight, R.T., and Starr, P.A. (2015). Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography. Ann. Neurol. 78, 742-750.

Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., and Clarke, C.E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov. Disord. 25, 2649-2653.

Tomycz, N.D., Whiting, D.M., and Oh, M.Y. (2012). Deep brain stimulation for obesity--from theoretical foundations to designing the first human pilot study. Neurosurg. Rev. 35, 37-42.

Tort, A.B., Komorowski, R.W., Manns, J.R., Kopell, N.J., and Eichenbaum, H. (2009). Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 106, 20942-20947.

Tort, A.B., Kramer, M.A., Thorn, C., Gibson, D.J., Kubota, Y., Graybiel, A.M., and Kopell, N.J. (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 105, 20517-20522.

Videnovic, A., and Metman, L.V. (2008). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. Mov. Disord. 23, 343-349.

Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J.L., and Tröster, A.I. (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. Mov. Disord. 21 Suppl 14, S305-327.

Walker, H.C., Lyerly, M., Cutter, G., Hagood, J., Stover, N.P., Guthrie, S.L., Guthrie, B.L., and Watts, R.L. (2009). Weight changes associated with unilateral STN DBS and advanced PD. Parkinsonism Relat. Disord. 15, 709-711.

Zahodne, L.B., Susatia, F., Bowers, D., Ong, T.L., Jacobson, C.E., Okun, M.S., Rodriguez, R.L., Malaty, I.A., Foote, K.D., and Fernandez, H.H. (2011). Binge eating in Parkinson's disease: prevalence, correlates and the contribution of deep brain stimulation. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 23, 56-62.