



Derleme

Ağrı Tedavisinde Motor Korteks Stimülasyon Cerrahisi

Motor Cortex Stimulation Surgery for Pain Treatment

Berkhan GENÇ, Muhammet Arif ÖZBEK, Mehmet TÖNGE

Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma adresi: Mehmet TÖNGE ✉ tonge_m@yahoo.com

ÖZ

Motor korteks stimülasyonu ile ağrı kontrolü arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Altta yatan mekanizma halen net anlaşılacak şekilde birlikte motor korteks stimülasyonu ile dirençli ağrı sendromlarında iyi sonuçlar elde edilmektedir. Özellikle üst ekstremitelerde yayımlı deafferentasyon ağrıları ve yüz bölgesini içeren ağrılı durumlarda yüksek etkinliği gösterilmiştir. Cerrahi teknik, epidural veya subdural olarak motor korteksin ağrı yayılımına uyumlu somatotopik bölgesine elektrot implantasyonunu ve bu sistemin internal bir pulse jeneratörüne bağlanmasını içermektedir. Cerrahi tekniğin epilepsi, kanama, enfeksiyon, cihaz ile ilişkili komplikasyonlar gibi riskleri bulunmakla birlikte bu komplikasyonlar nadir olarak görülmektedir. Makalede, ağrı sendromlarında motor korteks stimülasyonunun etki mekanizması, implantasyon tekniği ve klinik sonuçları tartışılmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Ağrı cerrahisi, Fantom ağrısı, Fasiyal ağrı, Motor korteks stimülasyonu, Nöropatik ağrı, Talamik ağrı

ABSTRACT

The relationship between motor cortex stimulation and pain alleviation has been known for years. Although the underlying mechanism of action has not been clearly established, favorable results have been reported for various intractable pain syndromes. Better results have been achieved particularly for deafferentation pain radiating to the upper limb and the various facial pain syndromes. The surgical technique consists of electrode implantation to the somatotopic motor cortex consistent with the anatomic radiation of the pain either epidurally or subdurally, and connecting the electrode to an internal pulse generator. Although the surgery has a risk of epilepsy, bleeding, infection, and hardware problems, such complications rarely occur. We discuss the mechanism of action, implantation technique and clinical outcomes of motor cortex stimulation surgery for pain in this paper.

KEYWORDS: Pain surgery, Phantom pain, Facial pain, Motor cortex stimulation, Neuropathic pain, Thalamic pain

■ GİRİŞ

Motor korteks stimülasyonu ile ağrı kontrolü arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Tarihsel gelişim içerisinde gerek invaziv, gerek non invaziv girişimlerle bu etkiden fayda sağlanmaya çalışılmıştır. Non-invaziv repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS) gibi yöntemler sayesinde geçici etkiler elde edilebilmekte ve ağrı kontrolünün patofizyolojik mekanizmaları hakkında bilgi dağarcığı genişlemektedir. Ancak kronik, dirençli ağrının uzun dönem kontrolünde daha kalıcı, implante edilebilir nörostimülatörlere

ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada derin beyin stimülasyonu ve motor korteks stimülasyonu gibi yöntemler devreye girmektedir.

Medikal tedaviye dirençli santral ağrıda motor korteks stimülasyon cerrahisi ilk kez 1991 yılında Tsubokawa ve ark. tarafından tanımlanmıştır (27). O zamandan beri farklı endikasyonlarda kullanılmakla birlikte, kesin etki mekanizması ve ideal hasta profili henüz netleşmemiştir. İlk tanımlandığı zamandan bu yana dünya çapında 700'ün üzerinde kayıtlı hasta bildirilmiştir. İlk olarak santral ağrı için denenmiş olsa da; günümüze kadar fasiyal kronik nöropatik ağrı, fantom ağrısı,

postherpetik nevralji, brakial pleksus avulsüyonu, inme sonrası ağrı, Wallenberg sendromu, kompleks bölgesel ağrı sendromu, multiple skleroza sekonder ağrı, spinal kord hasarı, travma sonrası beyin hasarına bağlı gelişen ağrı gibi birçok dirençli ağrı tipi üzerinde çalışılmıştır (14,17,21-23,26). Özellikle üst ekstremiteler ve yüz bölgelerini içeren çeşitli ağrı sendromlarında daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir (10). Tüm endikasyonlar için genelleme yapılacak olursa, tedavinin ağrı kontrolündeki kombine başarı oranı %65 civarındadır (14).

Etki Mekanizması

Motor korteks stimülasyonunda hedef bölge primer motor alan (presantral gyrus; M1)'dir. Motor korteks stimülasyonu ile ağrı arasındaki ilişkinin modern anlamda anlaşılmasının önünü açan ilk çalışmalar 1950'li yıllarda Penfield ve Jasper tarafından epilepsi hastalarında yapılmıştır. Postsantral gyrus'u eksize edilmiş hastalarda presantral gyrus uyarımı ile topografik olarak eşdeğer bölgeye uyan sensoryal yanıtların ortaya çıktığını gözlemlenmiştir. Ancak sonraki yıllarda pek çok santral ağrı çalışması kortikal düzeyden uzaklaşarak talamik düzeyde ve diğer derin beyin hedeflerinde ağrı kontrolüne; dolayısıyla derin beyin stimülasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu prosedürlerin yüksek morbiditesi ve uygulama güçlüğü; ayrıca spinotalamik uyarımların kortikal düzeyde nöromodülasyonunun daha iyi anlaşılmasına başlanması üzerine 80'li yılların sonunda kortikal stimülasyon çalışmaları tekrar hız kazanmıştır (2). 1991'de Tubokawa ve ark.'nın 12 hasta üzerinde uyguladığı epidural motor korteks stimülasyon (MKS) serisinde çoğu talamik deafferentasyon ağrısı olan olguların yarısında mükemmel yanıt, kalanların yarısında da ağrı şiddetinde %60'dan fazla azalma bildirildi. Postsantral gyrus uyarımı ile ise ağrının azalmadığı, hatta bazı hastalarda şiddetlendiği gözlemlendi (27). Altta yatan mekanizma halen net anlaşılacakla birlikte, primer motor korteksin sensoryal sistem ile yakın bağlantıları ve ekstrapiramidal sistem ile piramidal sistemin bu alanda birbiriyle bağlantılı olması motor korteksi ilginç bir kavşak haline getirmektedir.

Motor korteks stimülasyonundan önce ve sonra yapılan karşılaştırmalı pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları temelinde merkezi bir analjezik mekanizma önerilmiştir. Duyu girişiyle ilgili kortikal ve talamik alanlarda, orbitofrontal kortekste, mezensefal/periaqueductal gri cevherde (PAG), ponsta ve posterior insulada, ağrının duyuşsal yorumlama alanları (singulat korteks, Brod 24, 18, ve 10)'da motor korteks stimülasyonu sonrası artan aktivitenin uyarım sonlandıktan sonra da devam ettiği izlenmektedir. Aynı etki transkranyal motor korteks uyarımı sonrasında da izlenmektedir. Motor korteks stimülasyonu ile ağrının hafifleme etkisinin, aynı zamanda, singulat girustaki kan akışının artması ile de ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Bu durum, stimülasyonun kronik ağrısı olan bir hastanın limbik sistem üzerinden yaşadığı ağrıyı azalttığını desteklemektedir (8,9). Ito ve ark. inme sonrası ağrı hastalarında başarılı motor korteks stimülasyonunun, stimülasyonla aynı taraftaki talamusta glukoz kullanımını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (12). Fonoff ve ark. kompleks reyonel ağrı sendromlu iki olguda, florodeoksiglukoz (FDG) PET taraması ile çalışarak, motor korteks uyarımı sırasında singulat kortekste, presantral girusta, posterior insulada, inferior medial

temporal kortekste, nükleus akumbens ve mezensefalik bölgede (PAG) aktivitenin arttığını, talamusta bilateral olarak aktivitenin azaldığını göstermiştir (6). Bu bulgular MKS'nin ağrı devrelerinde yer alan uzak beyin bölgelerini modüle edebildiğini göstermektedir. Rodentlerde olduğu gibi insanlarda da MKS'nin endojen opioid sisteminden kaynaklanan önemli ve seçici bir antinöseptif etki ortaya çıkardığına dair kanıtlar vardır (5,18). Motor korteks stimülasyonu sonrasında özellikle PAG ve zona incerta'da serotonin seviyelerinde artış izlenmektedir. Ayrıca spinal kord düzeyinde nöropatik ağrıya ekspresye olan c-fos ekspresyonunda düşme ve serotonin miktarında artış olmaktadır. Striatal dopamin ekspresyonu da D2 reseptörler üzerinden nöropatik ağrıyı azaltıcı etki göstermektedir. Yine MKS sonrasında striatal dopamin ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir. Serebellum, ağrı yollarında etkinliği net bilinmeyen bir yapı olmasına karşın, motor korteks stimülasyonu sonrasında serebellar kan akımında da artış saptanmaktadır. Bunun, ağrıya verilen yanıtı etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca serebellar uyarım ile de ilginç bir şekilde ağrı kontrolü sağlanabilmektedir (1). Motor korteks stimülasyonunun sadece inen yollar üzerinden nöromodülatuar etki gösterdiği düşünülmekte iken yakın zamandaki bazı çalışmalar aslında çıkan yolların da bu nöromodülasyonda etkin olduğunu düşündürmektedir. Ağrılı uyarılarla talamik bölgedeki kan akışında azalma ve bunu takip eden stimülasyon sonrası kan akım artışı ve ağrının baskılanması, ağrının çıkan spino-talamik yollar ve ventral postero-lateral talamus düzeyinde de baskılandığı hipotezini doğrulamaktadır. Bunda GABAerjik ve serotonerjik sistemin etkin olduğu düşünülmektedir (13). Sensoryal korteksin bu mekanizmalarda aktif rolü izlenmemektedir. Oysa stimülasyon etkisinin oluşması için kortiko-spinal yolun sağlam olması gerekmektedir. Bunu destekleyen iki önemli bulgu; 1) hastalarda genellikle motor etkilerin ortaya çıkmaya başladığı daha yüksek amplitüt değerlerinde analjezik etkinlik ortaya çıkmaktadır, 2) ciddi motor güçsüzlüğü olan dolayısıyla kortiko-spinal yollarının işlevi bozulmuş hastalarda motor korteks stimülasyonu ile ağrı kontrolü de düşük olmaktadır (2).

Cerrahi Teknik

Uygulanan merkezler arasında nüans farklılıkları olmakla birlikte, temelde MCS implantasyonu epidural ya da subdural olmak üzere iki farklı şekilde yapılmaktadır. İlk başlarda lokal anestezi ile yapılan uygulamalar, total intravenöz anestezi (TIVA) altında elektrofizyolojik kayıtlama yapılabilmesi sayesinde günümüzde daha çok genel anestezi ile yapılmaktadır. Bazı merkezler preoperatif fonksiyonel MR görüntüleme (f-MRG) ile motor korteks lokalizasyonunu ve nöronavigasyon ile cerrahi alan tayinini tercih ederken, diğerleri intraoperatif stereotaktik sapma ve f-MRG yorumlanmasındaki subjektiviteden dolayı intraoperatif haritalamanın daha üstün olduğunu savunmaktadır (19). İntraoperatif kortikal uyarım sırasında epileptik atak gelişme riskinden dolayı çivili başlık kullanımı pek tercih edilmemektedir. Anesteziye elektrofizyolojik kayıtlamaya engel olmayacak uygun nöroanestezi uygulanmalıdır. Kas gevşeticiler sadece indüksiyon – entübasyon aşamasında kullanılmalı, kayıtlama sırasında etkinlikleri sonlanmalı olmalıdır. Nitrik oksit gibi inhaler anestezikler de elektrofizyolojik kayıtları baskıladığı için tercih edilmez; anestezinin TIVA ile idamesi uygundur (24).

Cerrahi dizaynda supin pozisyonda, frontoparyetal bölgeyi ekspoze edebilecek açıda pozisyonlama tercih edilir. Topografik noktalar veya navigasyon eşliğinde vertikal veya flap insizyon ile fronto-paryetal bölgeye 5-6 cm çapında kraniyotomi yapılır. Elektrot implantasyonu burr hole ile de yapılabilir, ancak bu durumda kortikal haritalama mümkün olmayacaktır. Kraniyotominin vertikal planda yerleşimi planlanırken, ağrının topografik yayılım alanı hesap edilmeli ve homunkulusa uygun alan ekspoze edilmelidir. Örneğin, dirençli yüz ağrısı için MKS implantasyonu yapılacaksa daha kaudal, üst ekstremité ağrısı için ise daha vertekse yakın alanı ekspoze etmek uygun olacaktır. Kraniyotomi sonrasında dura altındaki santral sulkusun ve motor korteksin belirlenmesi için somatosensoryal uyarılmış potansiyeller (SSEP) ile faz dönüşümü ve motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ile EMG kayıtlarından faydalanılır. Kayıtlama sırasında epileptik atak ihtimaline karşı soğuk salin solüsyonu da hazırda tutulmalıdır. Kayıtlama ve implantasyonda genellikle kuadripolar 4 kontaklı elektrotlar tercih edilmektedir. Ancak kare veya dikdörtgen formda 8 veya 16 kontaklı elektrotları tercih eden merkezler de mevcuttur (4,24).

Somatosensoryal uyarılmış potansiyellerin kayıtlamasında sıklıkla median ve/veya ulnar kayıt alınmaktadır. 20-50 mA, 100 µsn 4.32 Hz frekansında uyarım ile yapılan SSEP sonrası MEP ile motor alan sınırları netleştirilir. Motor uyarılmış potansiyel kayıtlamada ise 500 µsn pulse genişliği ve 4 µsn interval ile saniyede bir uyarım olacak şekilde 5-9 uyarım ile, stimülasyon probu vasıtasıyla yapılmaktadır. Kortikal uyarım sırasında epileptik aktivite yaratmamak için repetitif uyarımdan kaçınmak gerekir. MEP sonrası EMG kayıtları ise orbicularis oculi, orbicularis oris, trapezius, deltoid, biceps, triceps, flexor carpi ulnaris, abductor pollicis brevis, birinci dorsal interosseöz, quadriceps, tibialis anterior ve abduktor hallucis kaslarından elde edilir. Bu yanıtlara göre somatotopik yorum da yapılabilir. Uyarım sırasında en düşük uyarım ile yanıtın alındığı korteks kısmına uyan kas grubu veya yüksek amplitütlü uyarımda en geniş motor EMG yanıtını sergileyen kas grubu, uyarılan bölgenin somatotopisine uyan alan olarak kabul edilir. İmplantasyon sırasında istenen yanıtı en çok uyan kontakt anot olarak planlanır. Diğer kontaktlar ise ihtiyaca göre öncelikle katodal uyarım için tercih edilir (20,24,28).

Motor korteks lokalizasyonunun ardından epidural alanda elektrot genellikle gyrusa dik olacak şekilde duraya tespit edilir. Bazı merkezler birbirine paralel çift elektrot da yerleştirebilmektedir. Daha sonra ise cilt altından tünelize edilerek subklaviyan alanda oluşturulan cilt altı poşa yerleştirilen IPG bataryası ile bağlanarak sistem tamamlanır (11,24). Bazı merkezler IPG implantasyonu öncesinde bir hafta civarı test stimülasyonu ve olumlu yanıt sonrası kalıcı implantasyon tercih ederken, diğerleri tek seansta kalıcı implantasyonu tercih etmektedir (11).

Cerrahi sonrası izlemde stimülasyon parametreleri ile ilgili net bir konsensüs bulunmamaktadır. Elde edilen değerler genellikle olgu bazlı tecrübelerden edinilmiş değerlerdir ve birbirinden çok farklı olabilmektedir. Ancak genel itibarıyla çok yüksek pulse genişliklerine ihtiyaç duyulmamaktadır. Sıklıkla 100 µsn civarı değerler yeterli olmaktadır. Sıklıkla

kullanılan değerler; 1-6 V (ortalama 2V), 60-450 µsn (ortalama 100µsn) ve 20-65 Hz (ortalama 40 Hz) civarıdır (20). Cerrahi ile ilişkili en sık komplikasyon epilepsidir. Genellikle test stimülasyonu sırasında epilepsi izlenen hastalarda izlemde de dikkatli olunması önerilmektedir. Ayrıca genellikle ağrı üzerindeki etkinliğin ortaya çıktığı amplitüd değerlerinde kas kontraksiyon eşiklerine yaklaşıldığı için hastalar sıklıkla kas gruplarında karıncalanma benzeri bir duyumsama tarif etmektedir. Kanama riski subdural implantasyonda veya burr hole implantasyonunda epidural implantasyona göre daha yüksektir. Cihaz ile ilişkili enfeksiyon, cilt problemleri de muhtemel riskler arasındadır (24).

■ TARTIŞMA ve SONUÇ

Motor korteks stimülasyonu, medikal tedaviye yanıtız veya diğer nöromodülatuar girişimlerin başarısız olduğu hastalarda göz önünde bulundurulması gereken bir yöntemdir. Hasta seçiminde net kriterler bulunmamakla birlikte olgu bazlı değerlendirme yapmak gerekmektedir. Özellikle deafferentasyon tipi üst ekstremité ağırlıklı santral ağrısı olan hastalarda ve yüz ağrılarında yüksek etkinliğinin olduğu bildirilmektedir (11). Alt ekstremité ağrılarında da iyi yanıt alınmaktadır, ancak alt ekstremitenin motor kortekste somatotopik yerleşimi parafalksiyan yüzeyde olduğu için cerrahi erişimi ve elektrotun uygun implantasyonu daha güç olmaktadır. Yine epidural veya subdural yaklaşımla implantasyon yapılabilir (7,29). Trigeminal ağrılarda MKS ile %72 hastada olumlu yanıt bildirilmiştir (21). Kadınlarda MKS ile analjezik etkinin erkeklere göre daha iyi olduğu izlenmiştir. Ayrıca uzun dönem opioid kullanmış olan hastalarda MKS'ye yanıtın daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bunda uzun dönem ekzojen opioid alımına bağlı endojen opioid reseptörlerinde down-regülasyon olduğu, ve MKS'nin etki mekanizmalarından biri olan endojen opioid salınımı üzerindeki nöromodülatuar etkinliğinin azaldığı varsayılmaktadır (3,18). Motor korteks stimülasyonunun etkinliğinde rol oynayan diğer önemli faktör kortiko-spinal traktustur. Yapılan klinik çalışmalar da bu traktusta hasar bulunan hastalarda MKS'nin etkinliğinin belirgin şekilde düşük olduğunu göstermektedir. Bu yüzden kortiko-spinal yolak üzerinde herhangi bir düzeyde hasar olan hastalarda MKS tercih edilmemektedir. Spinal veya talamik deafferentasyon ağrıları, nöropatik ağrı ve fantom ağrı gibi ağrı sendromlarında ise MKS akla gelmelidir (13).

Hastanın MKS'ye vereceği yanıtı değerlendirmede en önemli prospektif faktörlerden biri rTMS'e verdiği yanıtıdır. Preoperatif dönemde rTMS ile olumlu sonuç alınan hastalar MKS'den belirgin yarar görmektedir (15). Subdural implantasyon genellikle kanama riski fazla olduğu ve elektrotun duraya tespiti zor olduğu için tercih edilmemektedir. Ancak serebral atrofi belirgin olan hastalarda dura ile korteks arası mesafe artacağı için epidural elektrot ile kortikal stimülasyon efektif olmayacaktır. Bu hastalarda subdural implantasyon düşünülebilir (20). DBS ve MKS etkinliklerine bakıldığında, nosiseptif ağrılarda DBS etkinliği daha ön planda iken deafferentasyon ağrılarında MKS'nin daha tercih edilebilir olduğu görülmektedir. Periferik nöropatik ağrı ve fantom ekstremité ağrılarında ise iki yöntemi karşılaştırabilecek

yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca MKS'nin teknik olarak uygulanabilirliğinin kolaylığı ve komplikasyon riskinin daha düşük oluşu da tercih sebebi olarak sayılabilir (16,20,25).

■ KAYNAKLAR

- Bocci T, De Carolis G, Ferrucci R, Paroli M, Mansani F, Priori A, Valeriani M, Sartucci F: Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS) Ameliorates phantom limb pain and non-painful phantom limb sensations. *Cerebellum* 2019 (Epub ahead of print)
- Brown JA: Motor cortex stimulation. *Neurosurg Focus* 11:E5, 2001
- Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N: EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 23:1489-1499, 2016
- Edwards CA, Kouzani A, Lee KH, Ross EK: Neurostimulation devices for the treatment of neurologic disorders. *Mayo Clin Proc* 92:1427-1444, 2017
- Fonoff ET, Dale CS, Pagano RL, Paccola CC, Ballester G, Teixeira MJ, Giorgi R: Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. *Behav Brain Res* 196:63-70, 2009
- Fonoff ET, Hamani C, Ciampi de Andrade D, Yeng LT, Marcolin MA, Jacobsen Teixeira M: Pain relief and functional recovery in patients with complex regional pain syndrome after motor cortex stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 89:167-172, 2011
- Fujioka H, Urasaki E, Izumihara A, Yamashita K: Epidural motor cortex stimulation for intractable leg pain. *Clin Neurophysiol* 129:636-637, 2018
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguiere F, Sindou M, Laurent B: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: A combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83:259-273, 1999
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguiere F, Sindou M: Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Arch Med Res* 31:248-257, 2000
- Henssen D, Witkam RL, Dao J, Comes DJ, Van Cappellen van Walsum AM, Kozicz T, van Dongen R, Vissers K, Bartels R, de Jong G, Kurt E: Systematic review and neural network analysis to define predictive variables in implantable motor cortex stimulation to treat chronic intractable pain. *J Pain* 2019 (Epub ahead of print)
- Hussein AE, Esfahani DR, Moisa G, Rzaev JA, Slavin KV: Motor cortex stimulation for deafferentation pain. *Current Pain and Headache Reports* 22:45, 2018
- Ito M, Kuroda S, Shiga T, Tamaki N, Iwasaki Y: Motor cortex stimulation improves local cerebral glucose metabolism in the ipsilateral thalamus in patients with poststroke pain: Case report. *Neurosurgery* 69:E462-469, 2011
- Kim J, Ryu SB, Lee SE, Shin J, Jung HH, Kim SJ, Kim KH, Chang JW: Motor cortex stimulation and neuropathic pain: How does motor cortex stimulation affect pain-signaling pathways? *J Neurosurg* 124:866-876, 2016
- Krusshelnytsky MD, Carlstrom LP, Klassen BT, Lundstrom BN, Paek SB, Lavrov IA, Stead SM, Sandroni P, Lee KH: Chronic subdural cortical stimulation for phantom limb pain: Report of a series of two cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2019 (Epub ahead of print)
- Lefaucheur JP, Menard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen JP: Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain* 12:1102-1111, 2011
- Lima MC, Fregni F: Motor cortex stimulation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 70:2329-2337, 2008
- Lopez WO, Barbosa DC, Teixeira MJ, Paiz M, Moura L, Monaco BA, Fonoff ET: Pain relief in CRPS-II after spinal cord and motor cortex simultaneous dual stimulation. *Pain Physician* 19:E631-635, 2016
- Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, Garcia-Larrea L: Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 69:827-834, 2007
- Mogilner AY, Rezai AR: Epidural motor cortex stimulation with functional imaging guidance. *Neurosurg Focus* 11:E4, 2001
- Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP: Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol* 7:699-709, 2011
- Rasche D, Tronnier VM: Clinical significance of invasive motor cortex stimulation for trigeminal facial neuropathic pain syndromes. *Neurosurgery* 79:655-666, 2016
- Roux FE, Ibarrola D, Lazorthes Y, Berry I: Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: A functional magnetic resonance imaging study: Technical case report. *Neurosurgery* 48:681-687; discussion 687-688, 2001
- Saitoh Y, Shibata M, Sanada Y, Mashimo T: Motor cortex stimulation for phantom limb pain. *Lancet* 353:212, 1999
- Shils J, Arle J: Treatment applications of cortical stimulation. In: Winn HR (ed), *Youmans Neurological Surgery*. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders, 2011:1059-1064
- Son BC, Kim DR, Kim HS, Lee SW: Simultaneous trial of deep brain and motor cortex stimulation in chronic intractable neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 92:218-226, 2014
- Son UC, Kim MC, Moon DE, Kang JK: Motor cortex stimulation in a patient with intractable complex regional pain syndrome type II with hemibody involvement. Case report. *J Neurosurg* 98:175-179, 2003
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52:137-139, 1991
- Tumturk A, Tucer B: Santral nöropatik ağrıda motor korteks stimülasyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 24:99-103, 2014
- Vargas Lopez AJ, Fernandez Carballal C, Gonzalez Quarante LH, Prieto Montalvo J: Motor cortex stimulation in the interhemispheric subdural space as treatment of neuropathic pain in the lower limbs. *Neurologia* 29:310-311, 2014