



Spinal Kord Stimülasyonu: Endikasyonlar ve Sonuçlar

Spinal Cord Stimulation: The Indications and Results

Pınar ESER, Ahmet BEKAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yazışma adresi: Ahmet BEKAR ✉ abekar@uludag.edu.tr

ÖZ

Spinal kord stimülasyonunda amaç, omuriliğe verilen düşük voltajlı elektrik akımı sayesinde hedef bölgedeki ağrının merkezi sinir sistemine iletimini engellemektir. Spinal kord stimülasyonu uygulaması için ağrı kronik vasıfta ve altta yatan organik bir nedene bağlı olmalıdır. Günümüzde spinal kord stimülasyonu en sık dirençli bel/ekstremitte ağrısı, spinal kord yaralanmaları, başarısız bel cerrahisi sendromu, nöropati ve kompleks rejyonel ağrı sendromu için kullanılmaktadır. Bununla birlikte son dönemlerde reflex sempatik distrofi, postherpetik nevralsi, araknoidit, epidural fibrozis, fantom ağrısı, vertebra metastazlarına bağlı malignite ağrısı ile fekal ve üriner inkontinans gibi durumlarda da kullanımı giderek artmaktadır. Nörostimülasyon uygulamasında uygun hasta seçimi başarının önemli bir belirteçidir. Çözülememiş psikiyatrik rahatsızlıklar, kognitif bozukluklar, kontrol edilemeyen sistemik hastalıklar ya da kanama diyatezleri ile madde bağımlılıkları genel kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır. Ayrıca gebelerde, mental retarde hastalarda ve 18 yaş altında spinal kord stimülasyonu uygulanması önerilmemektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Başarısız bel cerrahisi sendromu, Kompleks rejyonel ağrı sendromu, Nörostimülasyon, Nöropatik ağrı, Spinal kord stimülasyonu

ABSTRACT

The purpose of spinal cord stimulation is to prevent the transmission of pain in the target area to the central nervous system using the low-voltage electrical current applied to the spinal cord. For the application of spinal cord stimulation, the pain must be of a chronic nature and due to an underlying organic cause. Today, spinal cord stimulation is most commonly used for resistant low back/ extremity pain, spinal cord injuries, failed back surgery syndrome, neuropathy, and complex regional pain syndrome. In addition, its use has recently increased in conditions such as reflex sympathetic dystrophy, postherpetic neuralgia, arachnoiditis, epidural fibrosis, phantom pain, malignancy pain due to vertebral metastases, and fecal and urinary incontinence. Appropriate patient selection is an important indicator of success in the application of neurostimulation. Unresolved psychiatric disorders, cognitive disorders, uncontrollable systemic diseases or bleeding diathesis and substance addictions are among general contraindications. Spinal cord stimulation is not recommended in pregnant women, patients with mental retardation, and under 18 years of age.

KEYWORDS: Failed back surgery syndrome, Complex regional pain syndrome, Neurostimulation, Neuropathic pain, Spinal cord stimulation

■ GİRİŞ

Spinal kord stimülasyonunda (SCS) amaç, omuriliğe verilen düşük voltajlı elektrik akımı sayesinde hedef bölgedeki ağrının merkezi sinir sistemine iletimini engellemektir. SCS, ağrı lokalizasyonuna bağlı olarak farklı omurilik

seviyelerinde spinal kord dorsal kolonlarının posteriorunda epidural mesafeye yerleştirilen ve cilt altına implante edilmiş bir pulse jeneratörüne bağlanan elektrodlar ile sağlanır. Nörostimülasyonun ağrıyı hangi mekanizmalar ile bloke ettiği günümüzde tam olarak anlaşılammış olsa da bu teknik olarak temelde ağrısız inputların ağrılı inputları inhibe ederek

ağrı duyusunun santral sinir sistemine ulaşmasını engellediği fikrine dayanan 'kapı kontrol teorisi'ne dayanmaktadır (28). Öte yandan, hayvan deneyleri inhibitör bir aminoasit olan γ -amino butirik asidin (GABA) SCS ile sağlanan analjezide önemini ve GABA blokajının analjezik etkiyi tersine çevirdiğini göstermektedir (5,29). Ayrıca, inen modülatör yolların aktivasyonu supraspinal mekanizmaların da önemli olduğunu desteklemektedir (37). Bununla birlikte, fonksiyonel manyetik rezonans çalışmaları eşik üstü stimülasyonun farklı olarak frontal girus, limbik ve talamik alanlar gibi birçok başka bölgeyi de aktive ettiğini göstermiştir (6).

SCS günümüzde en sık dirençli bel/ekstremitte ağrısı için kullanılmaktadır. Bununla birlikte spinal kord yaralanmaları, başarsız bel cerrahisi sendromu (BBCS), nöropati ve kompleks rejyonel ağrı sendromu (KRAS) yaygın endikasyonları arasında yer almaktadır (2). SCS'nin terapötik potansiyeli son dönemlerde Parkinson hastalığı gibi nörolojik (36), dirençli anjina pektoris (DAP) gibi kardiyak (30) ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal/genitouriner hastalıklarda da artan oranda araştırılmaktadır (25).

■ ENDİKASYONLAR ve SONUÇLAR

Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu

BBCS, geçirilmiş spinal cerrahi sonrası devam eden/tekrarlayan bel ağrısı durumudur. Cerrahi sonrası bel ağrısı, hastaların yaklaşık olarak %10-30'unda görülmektedir. Güncel literatür, BBCS'ye bağlı ağrı tedavisinde SCS'nin tekrarlayan cerrahi ile karşılaştırıldığında daha düşük morbidite ile (32) daha uzun dönem ağrı kontrolü sağlayabildiğini destekleyen A seviye kanıt sunmaktadır. Ayrıca, SCS ile ilaç kullanımında azalma, fonksiyonel kapasite ve hayat kalitesinde artış ile daha yüksek oranda işe geri dönüş bildirilmiştir (40). North ve ark.'nın 1991 yılında sunduğu olgu serisinde, BBCS sonrası SCS uygulaması ile 2,2 yıllık takiplerde %53-60, 5 yıllık takiplerde ise %47-54 oranında başarı bildirilmiştir (31). Sonraki yıllarda LeDoux and Langford (24), 32 hastalık serilerinde 6 ay ve 2 yıllık takiplerde sırası ile %82 ve %74 oranında iyi sonuç bildirmişlerdir. Bu sonuçlar sonraki yıllarda SCS ve reoperasyonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ile desteklenmiştir (32,33). Örneğin, 51 BBCS'li hastanın randomize edildiği North ve ark.'nın çalışmasına göre, 6 ay (33) ve 3 yıllık takiplerde (32), hastalar klinik iyileşme ve ağrı kontrolü açısından SCS'yi reoperasyona göre daha tatmin edici olarak bildirmişlerdir. BBCS'li hastaların SCS ya da konservatif tedavi için randomize edildiği çok merkezli bir başka çalışmanın 24 aylık takip sonuçlarına göre, SCS uygulanan hastaların %47'si bacak ağrısında %50'den fazla azalma, hayat kalitesinde ve fonksiyonel kapasitede iyileşme bildirmiştir (22).

Son yıllarda, yüksek frekanslı stimülasyonun uygulandığı yeni dalga formları tanımlanmış; özellikle de saniye de 40 adet 500 Hz frekansında 5 spike oluşturan burst stimülasyonun parestezi oluşturmadan ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Buna göre, geleneksel tonik stimülasyonun sonradan burst stimülasyona çevrildiği vaka serilerinde, hastaların %60'ında parestezi oluşmadan ağrının iyileştiği bildirilmiştir (8). Bu sonuçlar RKÇ ile de desteklenmiştir. Örneğin, burst stimülasyon ile geleneksel

tonik stimülasyonun karşılaştırıldığı SUNBURST çalışmasında, hastalar burst stimülasyon ile VAS (visual analog scale) skorunda belirgin iyileşme bildirmiş ve hastaların %70,8'i tonik stimülasyondan burst stimülasyona geçmeyi tercih etmişlerdir (9). Benzer şekilde, 10-kHz'lik yüksek frekanslı stimülasyon (HF10) ile tonik stimülasyonun karşılaştırıldığı SENZA çalışmasında, HF10 ile üç aylık takiplerde hastaların %84,5'i bel ve %83,1'i ise bacak ağrısında %50'den fazla azalma bildirmiştir (17). Aynı çalışmaya göre bu oran geleneksel tonik stimülasyon uygulanan vakalarda sırasıyla %43,8 ve %55,5 olarak bildirilmiş; HF10 tedavisinin bel ve bacak ağrısı yönetiminde tonik stimülasyona olan üstünlüğünün iki yıllık takiplerde de devam ettiği gösterilmiştir (18).

Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu

KRAS, tipik olarak yaralanma ya da geçirilmiş cerrahi sonrası ortaya çıkan ve genellikle tek bir ekstremitayı tutan kronik bir ağrı formudur. Hastaların, sıcak/soğuk uyarılara karşı ağrı eşiği düşüktür ve genellikle spontan ve yanıcı tipte bir ağrıdan şikâyetçilerdir. Hiperestezi, alodini, ısı farklılıkları, ciltte renk değişiklikleri, ödem, azalmış hareket açıklığı ve trofik değişiklikler KRAS'ın diğer tanı kriterleri arasında yer almaktadır. KRAS'ta tedavinin esas amacı etkilenen ekstremitayı mümkün olduğunca eski hâline kavuşturmak olduğundan, günümüzde SCS'nin tedavi algoritmasına eklenmesi gerektiğini savunan güçlü kanıtlar mevcuttur (19). Bu nedenle, 12-16 haftalık konvansiyonel tedavi sonrası cevap alınamayan KRAS olgularında SCS uygulaması önerilmektedir (39).

KRAS'da SCS uygulaması ile olumlu sonuç bildirilen erken dönem olgu serilerini takiben randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına göre sadece fizik tedavi uygulanan hastalarda herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiş, ancak fizik tedaviye ek SCS uygulanan hastaların %56'sında VAS skorunda 3,6 puan azalma ve hayat kalitesinde iyileşme sağlanabilmiştir. Öte yandan, her iki grupta da fonksiyonel durumda anlamlı bir iyileşme sağlanamamış ve 5-yıllık takiplerde SCS'nin ağrı üzerindeki kontrolünün zamanla azaldığı görülmüştür. Buna rağmen SCS uygulanan hastaların %63'ü, yalnız fizik tedavi alan hastaların ise yalnızca %6'si 'çok iyileşme' tariflemiş; hatta %38 olarak bildirilen komplikasyon oranına rağmen SCS uygulanan vakaların %95'i 5 yıl sonunda aynı son duruma ulaşabilmek için gerekirse işlemi tekrar ettirebileceklerini belirtmişlerdir.

BBCS'de olduğu gibi, yakın dönemde, konvansiyonel SCS uygulamasından belirgin fayda görmeyen KRAS'lı hastalarda da HF10-SCS ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, HF10-SCS uygulanan ve büyük çoğunluğu geleneksel SCS uygulamasına hiç yanıt vermemiş ya da yanıtı azalmış 12 vakadan oluşan bir seride ortalama 1-yıllık takip süresi sonunda hastaların %67'sinde ağrıda %50'den fazla azalma sağlanabilmiştir (12).

Dirençli Angina Pektoris

DAP, konvansiyonel antianjinal tedavilere cevap vermeyen ve genellikle miyokardiyal iskemi sonrası hastaların %5-10'unda görülen kronik visseral ağrı durumudur. Hastalar genellikle, ağır, basınç benzeri göğüs ağrısı hissederler. Pek çok çalışma tarafından DAP'ı tedavi edebildiği ve anjina atak insidansını

azalttığı gösterilen SCS, ilaç tedavisine cevapsız anjinal ağrı tedavisinde en umut vaat edici tedavi yöntemlerinden biridir. SCS'nin distal ekstremitelerde meydana gelen ısı artışına bağlı olarak ekstremitelerdeki mikrosirkulatuvar durumu iyileştirdiği; sonuç olarak da derinin nutrisyonel sağlığında ve bölgedeki sinirlerde artışa; böylece de anjina ataklarında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir (10). Önceleri, SCS'nin miyokardiyal iskemi bulgularını maskeleyebileceği düşünülmüş olsa da erken dönem olgu serileri SCS'nin iskemi riskinde artış olmadan anjinal etki gösterdiğini bildirmiştir (11,26). Ayrıca, pek çok çalışmada SCS ile etkilenen bölgeye giden oksijen miktarının arttığı ve böylece de iskeminin azaldığı iddia edilmiştir. SCS'nin DAP tedavisindeki klinik kullanımına ait sonuçların bildirildiği 1994 yılında yayınlanan 17 olgulu küçük bir RKÇ'nin sonuçlarına göre SCS, kardiyak efor testinde performansı artırmakta ve nitrat ihtiyacını azaltmaktadır (11). Sonraki dönemlere ait olgu serileri ve RKÇ'ler ile de benzer sonuçlar bildirilmiştir (13). Örneğin, DAP tedavisinde SCS'nin koroner arter bypass cerrahisi (KABC) ile karşılaştırıldığı 100 olgulu RKÇ'nin sonuçlarına göre KABC uygulanan hastalar 6 aylık takiplerde egzersiz tolerans testinde SCS grubuna göre anlamlı olarak daha iyi performans sergilemiş ancak semptomlardaki düzelme açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (27). Öte yandan, takip süresince KABC grubunda mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%13,7 vs. %1,9). Bu nedenle, yüksek cerrahi risk grubunda SCS KABC'ye bir alternatif olarak değerlendirilebilir (27). 2010 yılında gerçekleştirilen ve SCS uygulanarak ortalama 12,1 ay boyunca takip edilen 120 olgunun değerlendirildiği prospektif RKÇ'ye göre, hastalar SCS ile daha az anjina atağı geçirdiklerini ve nitrat ihtiyaçlarının azaldığını ayrıca hayat kalitelerinin arttığını bildirmişlerdir (1).

Periferik İskemik Uzun Ağrısı

Periferik vasküler hastalıklar uzuvlarda ciddi iskemiye sebep olabilmektedir. Tıkayıcı arter hastalıklarının neden olduğu; istirahat ağrısı, ülser oluşumu ve bir ya da her iki alt ekstremitelerde gangren ile karakterize periferik iskemi düzeltilemez ise genellikle amputasyon ile sonuçlanır. Klinik olarak kritik uzun iskemisi olan hastalarda ilk defa 1976 yılında kullanılan SCS ile otonom değişiklikler ve ekstremitelerde ısı artışı meydana geldiği bildirilmiştir (4). Sonraki dönemlere ait çalışmalarda periferik iskemik ağrı tedavisinde SCS kullanımı ile uzun dönem ağrı kontrolü ve ekstremitenin kurtarılması hususunda umut verici sonuçlar bildirilmiştir (20). Öte yandan, SCS ve analjezik tedavinin karşılaştırıldığı bir prospektif RKÇ'nin sonuçlarına göre SCS ile uzun dönem ağrı kontrolü sağlansa da 18 aylık takiplerde ekstremitenin kurtarılması açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir (16). Ancak, arteriyel hipertansiyonu olmayan vakaların tekrar incelendiği subgrup analizine göre, SCS grubunda amputasyon oranı kontrol gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (16). Cerrahi ya da medikal tedavinin başarısız olduğu ve gangrenin eşlik ettiği ciddi alt ekstremitelerde iskemisi olan 150 hastanın incelendiği bir başka çalışmada, 71 aylık takip sonunda 85 hastada ağrı %75'in üzerinde azalma ve ekstremitenin kurtarılması, 28 hasta ise ağrı %50'den fazla azalma başarılabilmiş ancak 37 hastada amputasyon gerekmiştir (35). Benzer şekilde, ciddi uzun iskemisinde SCS etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmanın

sonuçlarına göre 3 yıllık takiplerde 177 hastanın 110'unda ağrı %75'in azalma bildirilmiştir (15). SCS sonrası 4. yılda kümülatif ekstremitelerde kurtarıma oranı %66 olarak bildirilmiştir. Klinik iyileşme gösteremeyen hastalar genel olarak transkutanöz oksijen geriliminde (TcPO₂) artış sağlayamayanlar olup bu hasta grubu sıklıkla amputasyon ihtiyacı göstermiştir (34). Bu nedenle, periferik iskemi vakalarında genellikle ağrı azalma ve TcPO₂'deki artış hasta seçim kriterleri olarak kullanılmakta (3,23); geçici SCS yerleştirildikten sonra ağrı %50'den fazla azalma ve TcPO₂'de 15 mm Hg'den fazla artış sağlanabilen vakalarda kalıcı SCS uygulaması önerilmektedir (38).

■ SONUÇ

Yukarıda ayrıntılı olarak bahsedilen yaygın endikasyonları dışında, SCS'nin günümüzde reflex sempatik distrofi, postherpetik nevralji, araknoidit, epidural fibrozis, fantom ağrısı, vertebra metastazlarına bağlı malignite ağrısı ile fekal ve üriner inkontinans gibi durumlarda da kullanımı artmaktadır.

Nörostimülasyon uygulamasında uygun hasta seçimi başarının önemli bir belirteçidir. Hasta ile ilişkili pek çok faktör hastanın tedaviye pozitif yanıt vermesinde önemli rol oynar. Bunların çoğu sosyal faktörlerdir. Her implante edilen cihaz yeterli takip, tekrar programlama, yara takibi ve bazen de cihazın kablosuz şarj edilmesini gerektirir. Bu nedenle SCS'de hastanın kendi bakımına aktif katılımını ve ağrı sendromlarının devam eden yönetiminde kendi sorumluluklarını almalarını gerektirir. Sosyal faktörler dışında başarı ile en doğru orantılı ilişki KRAS tanısı arasında görülmektedir. Ek olarak sempatik sinir bloğuna pozitif yanıtta tedaviye cevap ile korelasyon gösterebilir (14). Pek çok nöropatik ve radiküler ağrı sendromunun yönetiminde başarılı olan SCS için güncel literatür, BBOS (postlaminektomi sendromu), periferik iskemi, periferik nöropati ve anjina pektoris tedavisi ile ilgili A seviye kanıt sunmaktadır (23). Bu yöntem özellikle ilaç tedavisi, fizik tedavi, psikoterapi gibi diğer müdahalelere dirençli ağrı tedavisinde faydalıdır. Ağrı, 6 aydan uzun süren ve alta yatan organik bir nedene bağlı kronik vasıfta olmalıdır. SCS tedavisine yanıt hasta yaşı, ağrı süresi ve şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (3). Aktif depresyon, anksiyete ve somatizasyon bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklar da SCS sonrası kötü son durumun belirteçleri olduklarından hastalar cerrahi öncesi mutlaka psikiyatrik değerlendirmeden geçmelidir. Ayrıca, hastalar MR görüntülemeye uygunlukları, cerrahi riskler ve tedaviye muhtemel yanıtları açısından da değerlendirilmelidir. MR görüntüleme için uygun olmayan hastalar bilgisayarlı tomografi (BT) ya da BT miyelografi ile takip edilmelidir.

SCS ile tedaviye ait literatür bilgisi küçük çaplı prospektif ya da retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle, SCS için kontrendikasyonlara yönelik güncel kılavuzlar kısıtlıdır. Diğer elektif cerrahilerde olduğu gibi cerrahi bölgesinde enfeksiyon, güvenli cerrahiye engel olabilecek aberan anatomik yapı, kontrol edilemeyen sistemik hastalık ya da kanama diyatezi varlığı standart kontrendikasyonlar arasındadır. Hayatı tehdit eden bir pıhtılaşma bozukluğu nedeni ile antikoagülasyonun kesilememesi ya da yakın dönemde bir kardiyak cerrahi ihtiyacı, kognitif bozukluklar ve madde bağımlılıkları da SCS için kontrendikasyonlar arasında yer alır. Bunun dışında,

gebelerde, mental retarde hastalarda ve 18 yaş altında SCS uygulanmamalıdır (21). Özellikle bütün kullanımı erken dönemde SCS'de başarısızlığa neden olduğundan (7), her hasta ameliyat öncesinde bu alışkanlıklarını bırakmaları açısından teşvik edilmelidir.

■ KAYNAKLAR

1. Andréll P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, A Ståhle, C Andersen, C Mannheimer: Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris--results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart* 96:1132-1136, 2010
2. Barolat G: Spinal cord stimulation for chronic pain management. *Arch Med Res* 31(3):258-262, 2000
3. Celestin J, Edwards RR, Jamison RN: Pretreatment psychosocial variables as predictors of outcomes following lumbar surgery and spinal cord stimulation: A systematic review and literature synthesis. *Pain Med* 10(4):639-653, 2009
4. Cook AW, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E: Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med* 76:366-368, 1976
5. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderoth B, Meyerson BA: Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 73:87-95, 1997
6. De Groote S, De Jaeger M, Van Schuerbeek P, Sunaert S, Peeters R, Loeckx D, Goudman L, Forget P, De Smedt A, Moens M: Functional magnetic resonance imaging: cerebral function alterations in subthreshold and suprathreshold spinal cord stimulation. *J Pain Res* 11:2517-2526, 2018
7. De La Cruz P, Fama C, Roth S, Haller J, Willock M, Lange S, Pilitsis J: Predictors of spinal cord stimulation success. *Neuromodulation* 18(7):599-602, 2015
8. De Ridder D, Vancamp T, Lenders MW, De Vos CC, Vanneste S: Is preoperative pain duration important in spinal cord stimulation? A comparison between tonic and burst stimulation. *Neuromodulation* 18(1):13-17; discussion: 17, 2015
9. Deer T, Slavin KV, Amirdehfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, Tavel E, Staats P, Falowski S, Pope J, Justiz R, Fabi AY, Taghva A, Paicius R, Houden T, Wilson D: Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation* 21(1):56-66, 2018
10. Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C: Spinal cord stimulation in severe angina pectoris--presentation of current studies, indications and clinical experience. *Pain* 65(2-3):169-179, 1996
11. Eliasson T, Jern S, Augustinsson LE, C Mannheimer: Safety aspects of spinal cord stimulation in severe angina pectoris. *Coron Artery Dis* 5(10):845-850, 1994
12. Gill JS, Asgerally A, Simopoulos TT: High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of complex regional pain syndrome: A case series of patients with or without previous spinal cord stimulator implantation. *Pain Pract* 19(3):289-294, 2019
13. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI: Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: A randomized, controlled efficacy study. *Am Heart J* 136(6): 1114-1120, 1998
14. Hord ED, Cohen SP, Cosgrove GR, Ahmed SU, Vallejo R, Chang Y, Stojanovic MP: The predictive value of sympathetic block for the success of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 53(3):626-632, 2003
15. Horsch S, Claeys L: Epidural spinal cord stimulation in the treatment of severe peripheral arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 8:468-874, 1994
16. Jivegård LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P: Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: A prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 9:421-425, 1995
17. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdehfan K, Morgan DM, Brown LL, Yearwood TL, Bundschu R, Burton AW, Yang T, Benyamin R, Burgher AH: Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) Is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 123(4):851-860, 2015
18. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdehfan K, Morgan DM, Yearwood TL, Bundschu R, Yang T, Benyamin R, Burgher AH: Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 79(5):667-677, 2016
19. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnée CA, FA van den Wildenberg: Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343:618-624, 2000
20. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H: Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: A randomised trial. *ESES Study Group. Lancet* 353:1040-1044, 1999
21. Krames ES: Spinal Cord Stimulation and Intractable Pain: Patient selection. *Interventional Pain Management*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 2001:566-570
22. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milboug G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB: The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: A 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 63(4):762-270, 2008
23. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P: Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain--some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol* 50(2):110-120, 1998
24. LeDoux MS, Langford KH: Spinal cord stimulation for the failed back syndrome. *Spine* 18(2):191-194, 1993

25. Lind G, Winter J, Linderöth B, Hellström PM: Therapeutic value of spinal cord stimulation in irritable bowel syndrome: A randomized crossover pilot study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308(10):R887-894, 2015
26. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Emanuelsson H, Waagstein F: Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 307(6902):477-480, 1993
27. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, Norrsell H, Hjalmarsson A: Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: The ESBY study. *Circulation* 97(12):1157-1163, 1998
28. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150(3699):971-979, 1965
29. Meuwissen KPV, de Vries LE, Gu JW, Zhang TC, Joosten EAJ: Burst and tonic spinal cord stimulation both activate spinal GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of chronic neuropathic pain. *Pain Pract* 20:75-87, 2020
30. Murphy DF, Giles KE: Dorsal column stimulation for pain relief from intractable angina pectoris. *Pain* 28(3):365-368, 1987
31. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Kidd DH, Piantadosi S: Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up after spinal cord stimulator implantation. *Neurosurgery* 28(5):692-699, 1991
32. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA: Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 56(1):98-106; discussion: 106-107, 2005
33. North RB, Kidd DH, Lee MS, Piantadosi S: A prospective, randomized study of spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: Initial results. *Stereotact Funct Neurosurg* 62(1-4):267-272, 1994
34. Pedrini L, Magnoni F: Spinal cord stimulation for lower limb ischemic pain treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6: 495-500, 2007
35. Petrakis IE, Sciacca V: Spinal cord stimulation in critical limb ischemia of the lower extremities: Our experience. *J Neurosurg Sci* 43:285-293, 1999
36. Samotus O, Parrent A, Jog M: Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in advanced Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 33(5):783-792, 2018
37. Sivanesan E, Maher DP, Raja SN, Linderöth B, Guan Y: Supraspinal mechanisms of spinal cord stimulation for modulation of pain: five decades of research and prospects for the future. *Anesthesiology* 130:651-665, 2019
38. Spincemaille GH, de Vet HC, Ubbink DT, Jacobs MJ: The results of spinal cord stimulation in critical limb ischaemia: A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 21:99-105, 2001
39. Stanton-Hicks M: Complex regional pain syndrome: Manifestations and the role of neurostimulation in its management. *J Pain Symptom Manage* 31 Suppl 4: S20-24, 2006
40. Van Buyten JP: Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome. *J Pain Symptom Manage* 31 Suppl 4: S25-29, 2006