



Derleme

Santral Ağrıda Nöromodülasyon

Neuromodulation in Central Pain

Ümit Akın DERE¹, Ersoy KOCABIÇAK^{2,3}¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöromodülasyon Merkezi, Samsun, Türkiye³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Yazışma adresi: Ümit Akın DERE ✉ umitakindere@gmail.com

ÖZ

Ağrı kendi içinde de nosiseptif ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. Nosiseptif ağrı daha çok bası ile ya da hareketle uyarılan nosiseptörlerin etkisi ile ortaya çıkan kesici, bıçak saplanır tarzda ağrı olarak tarif edilir. Nöropatik ağrı ise doku hasarı sonrası ortaya çıkan yanıcı, batıcı tarzda ağrı olarak tanımlanır. Ağrının rahatlatılmasında ise medikal yöntemlerin yanı sıra, intratekal tedaviler ve sinir sisteminin elektriksel uyarımları yer almaktadır. Elektriksel uyarılarla tedavilerde periferik sinir uyarıları santral ağrıda yeteri kadar etkili olamamaktadır. Spinal kord stimülasyonu ile kısmen, talamus ya da motor korteks stimülasyonu ile daha etkin santral ağrı kontrolü sağlandığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Santral ağrının tedavisini üç ana başlık altına alırsak; bunlardan ilki antidepressan, antikonvülzan, analjezik ilaçlar gibi çeşitli farmakolojik yaklaşımlardır. Diğer bir tedavi yöntemi ise talamotomi, kordotomi ve DREZ lezyonu gibi ablatif ya da lezyon cerrahisi olarak adlandırdığımız girişimsel işlemlerdir. Üçüncü ve son başlık ise bu bölümde de genel hatları ile anlatacağımız nöromodülasyon yöntemleridir. Bunlar arasında transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, spinal kord stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu ve motor korteksin yüzeysel stimülasyonu gibi yöntemler mevcuttur. Santral nöropatik ağrıyı azaltmada en etkin nöromodülasyon yöntemleri olarak derin beyin stimülasyonu ve motor korteksin yüzeysel stimülasyonu söylenebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Santral ağrı, Nöromodülasyon, Derin beyin uyarımı, Nöropatik ağrı

ABSTRACT

Pain is divided into nociceptive and neuropathic pain. Nociceptive pain is defined as cutting, stabbing pain, which is caused by the action of nociceptors or by pressure. Neuropathic pain is defined as a the burning, shooting pain that occurs after tissue damage. In addition to medical methods, intrathecal therapies and electrical stimulation of the nervous system are used for pain relief. Peripheral nerve stimulation is not sufficiently effective for central pain. Studies have shown that spinal cord stimulation is less effective for central pain control than stimulation of the thalamus or motor cortex. Central pain therapy can be discussed in three sections. The first one includes the various pharmacological approaches such as antidepressant, anticonvulsant and analgesic drugs. Another treatment modality is the interventional procedures called ablatif or lesion surgery, such as thalamotomy, cordotomy and DREZ lesion formation. The third and last section includes the neuromodulation methods, which will be explained here. These include transcutaneous electrical nerve stimulation, spinal cord stimulation, deep brain stimulation, and superficial stimulation of the motor cortex. Deep brain stimulation and superficial stimulation of the motor cortex can be said to be the most effective neuromodulation methods for reducing central neuropathic pain.

KEYWORDS: Central pain, Neuromodulation, Deep brain stimulation, Neuropathic pain

■ GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu (IASP) ağrıyı, oluşmuş ya da oluşmaya başlayan doku hasarında ortaya çıkabilen, rahatsızlık verici duysal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlamıştır. Ağrı kendi içinde de nosiseptif ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. Nosiseptif ağrı daha çok bası ile ya da hareketle uyarılan nosiseptörlerin etkisi ile ortaya çıkan kesici, bıçak saplanır tarzda ağrı olarak tarif edilir. Nöropatik ağrı ise doku hasarı sonrası ortaya çıkan yanıcı, batıcı tarzda ağrı olarak tanımlanır.

Ağrının rahatlatılmasında ise medikal yöntemlerin yanı sıra, intratekal tedaviler ve sinir sisteminin elektriksel uyarımları yer almaktadır. Bu tedaviler öncesinde hastanın biyopsikososyal durumunun da ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Elektriksel uyarılarla tedavilerde periferik sinir uyarıları santral ağrıya yeteri kadar etkili olamamaktadır. Spinal kord stimülasyonu ile kısmen, talamus ya da motor korteks stimülasyonu ile daha etkin santral ağrı kontrolü sağlandığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (7,9,11).

Santral Ağrı Etiyolojisi

Santral ağrı, spinal kordun, alt beyin sapının ve talamusun ventroposterior kısmının lezyonlarında daha yüksek prevalansa sahiptir (35). Spinotalamokortikal yolağı etkileyen lezyonlar santral nöropatik ağrıya sebep olmaktadır (7,31). Ağrı olan bölgenin duysal değerlendirilmesinde ise uyarılmış potansiyellerin ya da ağrı oluşturmayacak derecede yapılan taktik uyarılara karşı paradoksal olarak izlenen bir hipoaljezi tespit edilmektedir. Ayrıca, otonomik disfonksiyona bağlı olarak aynı bölgede üşüme hissi gelişmektedir.

Santral ağrı, tüm inme hastalarının %2-8'inde izlenmektedir. Bu hastaların ise %20-25'inde talamik lezyonlar görülmektedir (2). Talamik ağrı ya da günümüzde kullanılan adı ile inme sonrası santral ağrı ilk olarak Dejerine ve Roussy tarafından 1906 yılında tanımlanmıştır (2,18,36). Santral nöropatik ağrının oluşumunda, ektopik nöronal deşarjların duysal kortikal alanda uygunsuz, normal şartlarda ağrıya sebep olmayacak uyarılarla oluşması sorumludur. Bu nöronal uyarımlar kendiliğinden ya da normalde rahatsızlık vermeyecek şiddette soğuk, sıcak ya da bası duyarlarının vücutta etkilenmiş hipoaljezik alana uygulanması ile oluşurlar. Bu ağrı ve ısı uyarıları, değişik nöral yollardan kontralateral spinotalamokortikal sistem aracılığıyla talamik çekirdeklere ve oradan da kortikal alanlara yayılırlar. Yapılan hayvan deneylerinde, nöropatik ağrının median ve lateral spinotalamokortikal yollar arasında gelişen uygunsuz iletim sonucu oluştuğu gözlemlenmiş ve ağrının inkomplet lezyonlarda neden daha sık geliştiği tespit edilmiştir (14,27).

Santral Ağrının Tedavisi

Santral ağrının tedavisini üç ana başlık altına alırsak; bunlardan ilki antidepresan, antikönlülzan, analjezik ilaçlar gibi çeşitli farmakolojik yaklaşımlardır. Diğer bir tedavi yöntemi ise talamotomi, kordotomi ve DREZ lezyonu gibi ablatif ya da lezyon cerrahisi olarak adlandırdığımız girişimsel işlemlerdir. Üçüncü ve son başlık ise bu bölümde de genel hatları ile anlatacağımız nöromodülasyon yöntemleridir.

Bunlar arasında transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, spinal kord stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu ve motor korteksin yüzeyel stimülasyonu gibi yöntemler mevcuttur. Santral nöropatik ağrıyı azaltmada en etkin nöromodülasyon yöntemleri olarak derin beyin stimülasyonu ve motor korteksin yüzeyel stimülasyonu söylenebilir.

I. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)

Melzack ve Wall tarafından tanımlanan kapı kontrol teorisine kadar ağrı tedavisinde sıcak/soğuk uygulamak, masaj, ciltte kesiler oluşturma, bardak çekme gibi ilkel yöntemlerle duysal stimülasyon oluşturularak ağrıyı azaltmak amaçlanmaktaydı. İlk olarak eski Mısır'da elektrik kedi balığı ile ağrının azaltılmasına çalışılmış olduğu tarihsel olarak bilinmektedir. Ağrı olan bölgeye neredeyse 400 V kadar bir uyarı verildiği ve hastanın ağrısında mucizevi bir düzelme olduğu bildirilmiştir (37). Melzack ve Wall, bu stimulusun, presinaptik kapılarda yarattığı modülasyon ya da kapama etkisi ile ağrıyı nasıl rahatlattığını teorik olarak açıklamışlardır (22).

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun klinik olarak kullanıma girmesi 1967-1970 yılları arasında olmuştur (33). Etki mekanizmasında, sodyum kanallarının bloke olup aksiyon potansiyellerinin ortaya çıkmasının önlenmesi ve C sinir liflerinin uyarılabilirliğinin azalması ön plandadır. Bunlara ek olarak GABA, CGRP, substans P, adrenalin, serotonin ve alanin salınımını düzenleyerek de ağrının oluşum mekanizmasına etki etmektedir (6). Özellikle diyabetik nöropatiye bağlı gelişen ağrının azaltılmasında etkilidir (16). Santral ağrıda, ağrının şiddetinde %15 kadar bir azalma yapmakla birlikte diğer nöromodülasyon yöntemlerine kıyasla daha az etkin olduğu görülmektedir (16).

II. Spinal kord stimülasyonu (SCS)

Spinal kord stimülasyonunda sıklıkla dorsal yollar uyarılır ancak nadir de olsa lateral yollar da uyarılabilir. İlk olarak Shealy, Mortimore ve Reswick (Wisconsin, ABD) 1967 yılında dorsal kolon stimülasyonu terimini kullanmışlar; 1970 yıllarında ise bu terim yerini spinal kord stimülasyonuna bırakmıştır (30).

Spinal kord stimülasyonunun patofizyolojisini açıklarken yine P.D. Wall ve R. Melzack tarafından 1965 yılında tanımlanan kapı kontrol teorisinden faydalanılmış ve tam bir açıklama getirmese de Aβ liflerinin dorsal kolonda antidromik iletim stimülasyonu ile uyarılan segmentte ağrının azaldığını öne sürülmüştür (30). Bir başka teori ise SCS etkisi ile raphe nükleusunda ve periaquaduktal gri nükleusta (PAG) artan endorfinlerin ağrıyı azalttığı yönünde olan "opioid teorisi" olarak anılan etkidir (30). SCS'nin bir başka etkisi de kan akımında artış yaratmasıdır. Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da sempatik blokaj ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salınımında azalma yaparak periferik vazodilatasyona yol açtığı düşünülmektedir. Klinik kullanımda, stimülasyon frekansları 150 ile 200 Hz arasında ayarlanmalıdır (30).

Spinal kord ya da beyin hasarı ile oluşan santral ağrıda, hastaların çoğunda elektriksel uyarıların, hipoaljeziye veya anesteziye bağlı olarak, iletiminin kaybolması sebebiyle TENS yetersiz kalmaktadır. Bunun sebebi kapı kontrol teorisinde de bahsi geçen, ağrı duyusunu azaltan substansiya gelatinoza

hücrelerinin spinal kord veya beyin hasarında kaybolması ve işlevlerinin, nöroplastisite etkisiyle, inhibitör yapıda olmalarına rağmen eksitator hale dönmesidir. Bu sebeplerden ötürü ne TENS ne de spinal kord stimülasyonu santral ağrıda etkin olarak ağrı kontrolü sağlayamamaktadır (11).

III. Derin beyin stimülasyonu (DBS)

1954'te Monroe ve Heath 1956'da Pool ve ark. ilk kez psikiyatrik hastalığı olan hastalarda septal bölge çekirdeklerinin uyarılmasıyla başarılı bir ağrı kesici etki oluştuğunu bildirmişlerdir (23,29). Mazars ve Hosobuchi ayrı ayrı ekiplerle 1973'te; Adams ve ark. 1974'te nöropatik ağrının tedavisinde duyuşsal talamik çekirdeklerde kronik stimülasyonu bildirmişlerdir (1,13,21).

Ağrıya yönelik DBS yaklaşımı hareket bozukluğu için uygulanan metodlara benzerlik gösterir. İlk olarak lokal anestezi altında stereotaktik çerçeve takılır ve hasta bilgisayarlı tomografi (BT) ya da MR çekimine götürülür. Ardından elektrotların yerleştirilmesi planlanan bölgenin koordinatları hesaplanır. Bazı merkezlerde çerçevesiz sistemler ile bu işlem uygulanmakta olsa da günümüzde birçok merkezde çerçevesiz sistemler kullanılmaktadır (34).

Derin beyin stimülasyonu özellikle, inme sonrası santral ağrı (İSSA), atipik fasyal ağrı, anesteziya doloroza, spinal ağrı, brakiyal pleksus hasarına bağlı ağrı ve bazı hayalet uzuv ağrılarında etkin olarak ağrı kontrolü sağlamaktadır (4,30,32).

Üç dekattan uzun süredir aynı bölgeler ağrıda DBS planlamasında hedef olarak kullanılmaktadır. Bunlar periaquaduktal gri alan (PAG)/peri ventriküler gri alan (PVG) ve sensoriyal (ventro-kaudat) talamustan (VC) oluşmaktadır (28,34). 1995 yılında yapılan bir meta-analiz sonucunda nosiseptif ağrıda PAG/PVG DBS'nin (%67 uzun süreli etki), nöropatik ağrıda VC DBS'nin umut verici başarılı sonuçlar sağladığı tespit edilmiştir (32). Daha önceleri PAG/PCG DBS ile yapılan ağrı tedavilerinde etkinin naloksan ile geri dönüştürülebilir endojen opioidlerin salınımıyla ilişkili olduğu yönündeydi. İlerleyen zamanlarda, ağrı yollarının daha iyi anlaşılması ve ağrının geçit kontrol teorisine karşı nöromatrikse doğru kayması, derin subkortikal hedeflerin araştırılmasına yol açmıştır.

Boccard ve ark., 2012 yılında yapmış olduğu, yaklaşık 200 hastalık prospektif çalışmada öngördükleri üzere ağrı şikayeti olan hastalarda öncelikle PVG'nin uyarılmasını, eğer bu uygulama başarısız olursa, talamusun ventro postero lateral (VPL) / ventro postero medial (VPM) stimülasyonuna geçilmesini önerdiler. Ayrıca santral ağrıda DBS için seçilecek hedef noktalar üstünde ne yazık ki günümüzde kesin bir konsensus olmadığını belirttiler. Başarılı bir denemeye sahip hastaların yaklaşık dörtte birinin implantasyondan sonra uzun süreli rahatlama yaşamadıklarını, bunun sebebinin stimülasyon toleransı gelişimi ve hasta takibinin yetersizliği gibi nedenlerle olabileceğini söylediler (5).

İskemi sonrası santral ağrı ile ilgili PVG ve VC stimülasyonunda %33-82 oranında başarısız sonuçlar bildirilmiştir. Bunlara alternatif yeni hedef noktalardan birisi de psikiyatrik hastalıklarda da hedeflenen nükleus akümbenstir (NAC). Mallory ve

ark. vücut yarısında ağrısı olan bir hastada PVG, VC ve NAC için eş zamanlı stimülasyon uygulamışlardır. Yazarlar NAC'in, endojen opioidler, dopamin ve glutamat salınımını etkileyerek direkt inhibitör projeksiyonlar ile medial talamus ve arka boy-nuz nöronlarındaki ağrı işleyişini modüle ettiğini belirtmişlerdir (20). Bu bölge ile ilgili araştırmalar hâlâ devam etmektedir.

IV. Motor korteksin yüzeysel stimülasyonu (MKS)

Motor korteks stimülasyonunun prensipleri, hemisomatik nöropatik ağrısı olan hastalarda, kontralateral post-santral ve pre-santral kortikotomiler ile elde edilen analjezik etkiyi ortaya koyan White, Sweet ve Lende'nin ilk gözlemleriyle ortaya çıkmıştır. Tsubokawa ve ark. tarafından yayımlandıktan sonra motor korteks stimülasyonu kendi başına bir cerrahi tedavi olarak kabul edilmeye başlamıştır (35). Motor korteks stimülasyonu endikasyonları, son on yılda önemli ölçüde artmıştır ve şimdi tedavisi güç olan spinal kord hasarına bağlı ağrının, nöropatik fasyal ağrının ve inme sonrası santral ağrının tedavisinde kullanılmaktadır (34).

Fonksiyonel MR görüntüleme, epidural MKS'nin topografiyi değiştirdiğini ve ağrı yoğunluğunun modülasyonunun aksine ağrının algılanmasında rol oynayan yapıları etkinleştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, yapılan son araştırmalar, ağrı kontrolünün aktivasyonu ile birlikte intrakortikal horizontal lifler ve internöronlar aracılığıyla analjezinin indüklendiğini göstermiştir (3,25,30).

Pagano ve ark. ile Chiou ve ark. yapmış oldukları hayvan deneylerinde, MKS'nin, PAG yolu üzerindeki internöronların inhibisyonunu azalttığı, beyin sapı sistemini aktive ettiği ve omurilikten nosiseptif girdiyi inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir. Stimülasyonun kesilmesinden sonraki daha uzun süreli etkinin ise protein sentezindeki değişikliklerden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (8,26).

Motor korteks stimülasyonu her zaman hastanın ağrı semptomlarının kontralateralinden yapılır ve primer motor alana (M1) özellikle dikkat ederek sensorimotor kortekse erişmek için küçük bir kraniyotomi veya burr-hole yaklaşımı gerçekleştirilir. İşlem sırasında fonksiyonel görüntüler ve MEP/SEP yardımı ile nörofizyolojik haritalama yapılarak elektrot(lar)ın nereye yerleştirileceğine karar verilir. Hedef bölgedeki en yüksek amplitütlü MEP'leri indükleyen elektrot konumu, en iyi analjezik etkinin elde edilebileceği alana karşılık gelir (10,17,25). Elektrotların yerleştirilmesi sonrasında DBS'de olduğu gibi hasta deneme sürecine alınır, en etkin ağrı kesici seçeneği ve yan etkileri belirlemek açısından takip edilir.

Motor korteks stimülasyonu ile ilgili çeşitli nöropatik ağrı sendromları üzerinde yapılan geniş ölçekli çalışmalarda, özellikle inme sonrası santral ağrı gibi öyküsü olan hastalarda % 40'lık vizüel ağrı skalası (VAS) skorundaki iyileşmeler ile uzun vadeli etkinlik gösterilmiştir (24).

V. Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS)

Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon, manyetik alanlar kullanarak serebral korteksin invazif olmayan, ağrısız bir stimülasyonudur. Son çalışmalar da göstermiştir ki bu yöntem ile santral sinir sisteminde, iyonik ve metabolik düzeyde, hücresel değişikliklerin oluşması uyarılmaktadır (30). Temel etki

mekanizması, nöronların zarlarında bir elektrik alana neden olan ve elektrokimyasal transmembran potansiyelini değiştiren Faraday indüksiyonudur. tTMS'nin gönüllü olgularda yapılan çalışmalarda sensoriyel ağrıyı azalttığı tespit edilmiş ve yapılan ileri çalışmalarda diğer kronik ağrı tiplerinde de etkin olduğu gözlenmiştir (15,19).

Görüntüleme tekniklerini kullanan çalışmalar, tTMS'nin sadece beyindeki elektrokimyasal değişiklikleri etkilemediğini, aynı zamanda serebral korteksin ve kronik ağrı gelişiminde rol alan diğer beyin alanlarının değişen yapısını yeniden düzenlediğini göstermiştir (12).

■ SONUÇ

Santral ağrıda nöromodülasyon uygulamaları seçilmiş hastalarda etkin sonuçlar vermekle birlikte günümüzde hasta seçimi dahil, uygulama teknikleri ve stimülasyon için kullanılacak hedef noktalar üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur. Konuyla ilgili algoritmaların oluşturulması için güvenilirliği yüksek, yalnızca vaka düzeyinde olmayıp yeterli sayıda hasta serilerini kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

■ KAYNAKLAR

- Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL: Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *Journal of Neurosurgery* 41:740-744, 1974
- Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS: Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 61:187-193, 1995
- Arle JE, Shils JL: Motor cortex stimulation for pain and movement disorders. *Neurotherapeutics* 5:37-49, 2008
- Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Aziz TZ: Deep brain stimulation for pain relief: A meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience* 12:515-519, 2005
- Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL: Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 72:221-231, 2012
- Buschmann D, Oettel F: Peripherer Nervenstimulation. *Der Schmerz* 13:113-120, 1999
- Carroll D, Joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J, Aziz TZ: Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: A preliminary study of 10 cases. *PAIN®* 84:431-437, 2000
- Chiou RJ, Chang CW, Kuo CC: Involvement of the periaqueductal gray in the effect of motor cortex stimulation. *Brain Research* 1500:28-35, 2013
- Devulder J, Crombez E, Mortier E: Central pain: An overview. *Acta Neurologica Belgica* 102:97-103, 2002
- Fontaine D, Hamani C, Lozano A: Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: Critical review of the literature. *Journal of Neurosurgery* 110:251-256, 2009
- Gybels J: Thalamic stimulations in neuropathic pain: 27 years later. *Acta Neurologica Belgica* 101:65-71, 2001
- Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T: Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 122:22-27, 2006
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B: Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Archives of Neurology* 29:158-161, 1973
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A: Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus: Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain* 119:363-375, 1996
- Khedr EM, Kotb H, Kamel N, Ahmed M, Sadek R, Rothwell J: Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76:833-838, 2005
- Kılınç M, Livanelioğlu A, Yıldırım SA, Tan E: Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *Journal of Rehabilitation Medicine* 46:454-460, 2014
- Kim J, Eun Lee S, Sik Min K, Jung HH, Lee JE, Kim SJ, Chang JW: Ventral posterolateral deep brain stimulation treatment for neuropathic pain shortens pain response after cold stimuli. *Journal of Neuroscience Research* 91:997-1004, 2013
- Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS: Central poststroke pain: A population-based study. *PAIN®* 152:818-824, 2011
- Lefaucheur JP: Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Review of Neurotherapeutics* 8:799-808, 2008
- Mallory GW, Abulseoud O, Hwang S-C, Gorman DA, Stead SM, Klassen BT, Sandroni P, Watson JC, Lee KH: The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clinic Proceedings* 87:1025-1031, 2012
- Mazars G, Merienne L, Ciolocca C: Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note. *Revue Neurologique* 128:273-279, 1973
- Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150:971-979, 1965
- Monroe R, Heath R: Studies in schizophrenia: A multidisciplinary approach to mind brain relationships. Harvard University Press, 1954
- Monsalve GA: Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: A review of the literature. *Surgical Neurology International* 3:S290, 2012
- Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP: Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology* 7:699, 2011
- Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LR: Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: Possible pathways for antinociception. *PAIN®* 153:2359-2369, 2012
- Pierre C, Mann MW, Moretti JL, Defer G, Rouldès B, Nguyen JP, Degos JD: Central pain and thalamic hyperactivity: A single photon emission computerized tomographic study. *Pain* 47:329-336, 1991
- Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A: Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *Journal of Pain* 13:411-424, 2012

29. Pool J, Clark W, Hudson P, Lombardo M: Hypothalamic-hypophyseal interrelationships. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1956
30. Rokyta R, Fricová J: Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiological Research* 61:S23, 2012
31. Schott G: From thalamic syndrome to central poststroke pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 61:560, 1996
32. Stadler JA, Ellens DJ, Rosenow JM: Deep brain stimulation and motor cortical stimulation for neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports* 15:8-13, 2011
33. Stanton-Hicks M: Transcutaneous and peripheral nerve stimulation. *Pain Research and Clinical Management* 15:37-56, 2003
34. Sukul VV, Slavin KV: Deep brain and motor cortex stimulation. *Current Pain and Headache Reports* 18:427, 2014
35. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S: Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *Journal of Neurosurgery* 78:393-401, 1993
36. Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, Mauguière F, Peyron R, Garcia-Larrea L: Thalamic pain: Anatomical and physiological indices of prediction. *Brain* 139:708-722, 2016
37. Waldman SD: Pain review. Elsevier Health Sciences, 2016