



# Travmatik Beyin Hasarında Derin Beyin Stimülasyonu

## Deep Brain Stimulation in Traumatic Brain Injury

Ümit Akın DERE<sup>1</sup>, Ersoy KOCABIÇAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Nöromodülasyon Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

**Yazışma adresi:** Ersoy KOCABIÇAK ✉ ersoykocabicak@gmail.com

### ÖZ

Travmatik beyin hasarı (TBH) sonrası oluşan, mesleki, fiziksel ve bilişsel işlev kayıplarını azaltmak amacıyla çok farklı rehabilitasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen TBH sonrası iyileşmeyi sağlayacak başarılı bir farmakolojik tedavi hâlâ tanımlanamamıştır. Son dönemlerde artan nörostimülasyon teknikleri ve beyin elektriksel aktivitesinin anlaşılmasına başlanması ile birlikte TBH olgularında işlevsel düzelmeyi destekleyecek tedavi yaklaşımları gündeme gelmeye başlamıştır. Günümüzde hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde sıklıkla kullanılan derin beyin stimülasyonunda (DBS) amaç; stereotaktik yöntemle beyinde belli bölgelere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla beyin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan anormal uyarıları baskılayarak farmakolojik tedavilerin yetersiz kaldığı semptomları ortadan kaldırmaktır. Travmatik beyin hasarlı olgularda son yıllarda olgu bazlı çalışmalar olmakla beraber daha çok hayvan deneylerinde özellikle de serebrovasküler enfarkt modellerinde derin beyin stimülasyonunun etkisi çalışılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Travmatik beyin hasarı, Derin beyin stimülasyonu, Nöromodülasyon, Nörostimülasyon

### ABSTRACT

Many different rehabilitation methods are used in order to reduce the occupational, physical and cognitive functional losses that occur after traumatic brain injury (TBI). Despite the research continuing for many years, a successful pharmacological treatment that will ensure recovery after TBI has still not been reported. Nowadays, with the increase in neurostimulation techniques and the understanding of brain electrical activity, treatment approaches to support functional improvement in TBI cases have started to appear in the literature. The aim of deep brain stimulation (DBS), which is currently used frequently in the surgical treatment of movement disorders, is to eliminate the symptoms that can only be treated inadequately through pharmacological methods by suppressing the abnormal stimuli arising in the electrical activity of the brain via electrodes placed in certain areas of the brain by stereotactic methods. Although there are some case-based studies in traumatic brain-damaged patients in recent years, the effect of deep brain stimulation has generally been studied in animal experiments, especially cerebrovascular infarction models, and promising results have been reported.

**KEYWORDS:** Traumatic brain injury, Deep brain stimulation, Neuromodulation, Neurostimulation

### ■ GİRİŞ

**T**ravmatik beyin hasarı (TBH) nedeni ile Avrupa'da yılda 1,5 milyon kişi hastaneye yatış yapılarak tedavi edilmektedir. Otuz beş yaşın altında ölüm ve kronik engelliliğin en yaygın nedeni olarak görülmektedir (59). TBH'nin

en yaygın nedenleri arasında ilk sırada düşme (%35) ve motorlu taşıt kazaları (%17) gelmektedir. Erkekler kadınlardan 1,4 kat daha fazla beyin yaralanmasına maruz kalmaktadırlar (16). Travmatik beyin hasarı sonrası oluşan, özellikle genç yaş grubunda, mesleki, fiziksel ve bilişsel işlev kayıplarını azaltmak amacıyla çok farklı rehabilitasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Ancak özellikle farmakolojik ve cerrahi tedaviler için daha etkin yöntemlere ivedilikle ihtiyaç duyulmaktadır.

Travmatik beyin hasarının patofizyolojisinde inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz, eksitotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birçok farklı mekanizma yer almaktadır (70). Uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen TBH sonrası iyileşmeyi sağlayacak başarılı bir farmakolojik tedavi hâlâ tanımlanamamıştır. Son dönemlerde artan nörostimülasyon teknikleri ve beyin elektriksel aktivitesinin anlaşılmasına başlanması ile birlikte TBH olgularında işlevsel düzelme destekleyecek tedavi yaklaşımları gündeme gelmeye başlamıştır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde İleri Savunma Araştırma Projeleri Ajansı (Defense Advanced Research Projects Agency- DARPA) yakın zamanda "bir klinik insan popülasyonunda belleğin geri kazanılmasını sağlayan implante edilebilir prototip bir sinir cihazı" geliştirmek amacıyla bir finansman fırsatı açıklamıştır (70). Bu planların bir kısmı aşırı iddialı olabilmekle birlikte ilerleyen dönemlerde TBH olan olgularda bilişsel ve motor güç kayıpları için nöromodülasyon tekniklerinin potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılacağına inanılmaktadır.

Beyin stimülasyon teknikleri non-invaziv ve invaziv yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Non-invaziv yöntemler, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve transkraniyal direkt-akım stimülasyonu (tDCS) şeklinde ikiye ayrılmaktadır. İnvaziv yöntemler ise kortikal stimülasyon (KS) ve derin beyin stimülasyonu (DBS) olarak ayrılabilir. Bu bölümde derin beyin stimülasyonu ile ilgili literatür derlemelerinden bahsedeceğiz.

### Derin Beyin Stimülasyonu

Günümüzde hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde sıklıkla kullanılan derin beyin stimülasyonunda (DBS) amaç; stereotaktik yöntemle beyinde belli bölgelere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla beyin elektriksel aktivitesinde ortaya çıkan anormal uyarıları baskılayarak farmakolojik tedavilerin yetersiz kaldığı semptomları ortadan kaldırmaktır. Özellikle Parkinson hastalığı, distoni ve esansiyel tremor olgularında etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca son yıllarda epilepsi hastalığı, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda da her geçen gün artan sayıda olgu için kullanılmaya başlanmıştır (41).

Travmatik beyin hasarlı olgularda son yıllarda olgu bazı çalışmaları olmakla beraber daha çok hayvan deneylerinde özellikle de serebrovasküler enfarkt modellerinde derin beyin stimülasyonunun etkisi çalışılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir (27,81).

### Motor İşlevlerin İyileştirilmesinde Derin Beyin Stimülasyonu

Derin beyin stimülasyonunda amaç; sinirsel aktiviteyi inhibe etmekten çok mevcut hastalıkla ilgili semptomların ortaya çıkmasına sebep olan anormal beyin işlevlerini hafifletme amacıyla değişime uğratmaktır (6,55). Örneğin, Parkinson hastalığında (PH) subtalamik çekirdeğin uyarımı ile hareketin yürütülmesi sırasında motor alanların aktivasyonu artırılarak ve istirahatte aşırı aktifliği azaltılarak anormal aktivite normal hâle getirilir. Böylece hastalıkta ortaya çıkan bradikinezi ve istirahat tremorunun iyileştirilmesi sağlanır (29). Bunun yanı sıra DBS,

globus pallidus internus (GPi), kaudal orta beyin ve posterior pariyetal lobta metabolik değişiklikleri modüle eder (78). Travmatik beyin hasarı sonrası görülen en yaygın sekellerden bazılarının tremor, distoni ya da parkinsonizm bulguları olması sebebi ile DBS'nin kullanımının tedavi sürecinde önemli bir yer alacağı düşünülmektedir (70).

Post-travmatik tremor, travma sonrası birkaç haftadan iki yıla kadar uzanan bir süre aralığında ortaya çıkabilir (52). Yeterli takip olmaması sebebi ile post-travmatik tremor için DBS etkinliği hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Esansiyel tremorda hedeflenen, serebellar projeksiyon nöronlarının yoğunlaştığı talamusun ventralis intermedius (VIM) çekirdeğinin yüksek frekanslı uyarılması ile uygulanan post-travmatik tremor tedavisinde olgu bazı başarılı sonuçlar bildirilmiştir (5,36,58). Foote ve ark., post-travmatik tremor olgularında hem serebellotalamik hem de pallidotalamik döngüleri hedefleyecek şekilde ipsilateral taraflı iki adet DBS elektrotunu birbirine paralel olacak şekilde talamusun VIM ve ventralis oralis anterior/posterior (VOA/VOP) bölgelerine yerleştirmişlerdir. İşlem sonrası dönemde tremor yanıtlarında memnun edici düzelme saptamışlar ancak VIM ile birlikte VOA/VOP hedeflenen olgularla sadece VIM şeklinde planlanan olgular karşılaştırıldığında DBS tedavisinin etkinliğinde anlamlı fark izlememişlerdir (20). Issar ve ark., post-travmatik tremor şikâyeti olan 5 olgudan üçüne tek taraflı VIM DBS, bir tanesine bilateral VIM DBS, bir olguya da bilateral GPi DBS uygulamışlar, bu olgulardan VIM DBS uygulanan 4 olguda günlük hayatını olumlu etkileyecek şekilde tremor şikâyetlerinde düzelme izlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu hastalarda üst ekstremitelerde distonik hareketler, denge bozukluğu, parestezi ve konuşma bozukluğu gibi yan etkiler görüldüğünü not etmişlerdir (37). Lim ve ark. inme sonrası gelişen Holmes tremoru olgusuna tek taraflı VIM, VOA ve GPi DBS işlemi uygulamışlar fakat sadece GPi lokalizasyonunda olan elektrot aktifleştirildiğinde hastanın tremor şikâyetinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ancak ne VIM ne de VOA bölgelerinin uyarılmasının ek bir yarar sağlamadığından ve hastaya göre hedef seçiminin öneminden bahsetmişlerdir (9). Biz de kliniğimizde 20 yıl önce geçirilmiş kafa travması nedeniyle tek taraflı tremoru olan bir hastaya 8 yıl önce mikroelektrot kayıt eşliğinde tek taraflı talamik VIM/VOP çekirdeklerini hedefleyerek DBS uyguladık. Postoperatif 1. yılında Fahn-Tolosa-Marin tremor skalası (FTMTS) skorlarında %40 düzeyinde klinik düzelme görülen hastanın 5. yıl tekrarlanan testlerinde düzelmenin %30 düzeyine gerilediğini gördük. Bu sınırlı tecrübemizi Maastricht-Hollanda'da düzenlenen Avrupa Stereotaktik ve Fonksiyonel Nöroşirürji Derneğinin (ESSFN) 2014 Kongresinde sunmuştuk.

Travmatik beyin hasarının sık karşılaşılan sekellerinden birisi de distonidir. Distoninin, travma sonrası 1. günden 6 yıl sonrasına kadar geniş bir zaman aralığında görüme ihtimali vardır (39,42,72). En sık olarak talamus ve bazal çekirdeklerde meydana gelen hasar sonrası karşılaşılmaktadır (11,40,70). Travma sonrası gelişen distoninin mekanizması biraz daha karmaşıktır. Bazal gangliyonlarda gelişen inhibitör kontrol mekanizmanın azalması ile frontal motor alanlarda hiperaktivite gelişmekte ve bu distoninin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır travma sonrası etkilenen bölgelere göre farklı distonik semptomlarla karşılaşılmaktadır (70). Post-travmatik distonide derin beyin

stimülasyonu birkaç olgu sunumu ve bir tane küçük olgu serisi olarak literatürde yer almaktadır. Travma sonrası sağ hemidistonisi olan bir hastada talamusun ventroposterolateral çekirdeğine uygulanan DBS ile semptomlarda ciddi bir azalma görülmüştür (67). Benzer şekilde, TBH'den 9 yıl sonra sol vücut yarısında düşük frekanslı tremor ve hemidistonisi olan bir hastaya kontralateral GPi stimülasyonu uygulanmış ve kolun distonik hareketlerinde azalma ve anormal postürde de düzelme izlenmiştir (51). Bir başka olgu sunumunda, kronik distonik postürü ve tremoru olan hastaya GPi DBS uygulanmış ve iki yıl içerisinde semptomlarda belirgin azalma görüldüğü belirtilmiştir (10). Kim ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada ise, TBH ile ilişkili sekonder hemidistonisi olan 4 hastada tek taraflı GPi DBS uygulanmış ve işlem sonrası hastaların Burke-Fahn-Marsden Distoni Derecelendirme Ölçeği (BFMDS) hareket ve özürülük skorlarında %38-94 oranında iyileşme olduğu bildirilmiştir (39). Anoksik beyin hasarına bağlı gelişen distonilerde de GPi ve VOA hedeflerine yönelik uygulanan DBS işlemleri neticesinde düzelme olduğunu gösteren olgu çalışmaları mevcuttur (14,22,38).

Travma sonrası gelişen bir başka hareket bozukluğu da bradikinezi, tremor, rijidite ve postüral instabiliteyi de içeren post-travmatik parkinsonizmdir. Tabii ki, post-travmatik parkinsonizm ile idiopatik Parkinson hastalığını ayırt etmek gerekemekle birlikte benzer patofizyolojik durumlardan ötürü tedavi açısından da benzer mekanizmaların etki ettiği düşünülmektedir (69,82).

### **Bilinç ve Bilişsel Durumun İyileştirilmesinde Derin Beyin Stimülasyonu**

Travmatik beyin hasarının en yıkıcı sekellerinden biri de üst düzey bilişsel işlevlerdeki bozulma veya kayıptır (21,44). Bilinç düzeyi bu hastalarda farklı durumlara ayrılmaktadır: minimal bilinçli durum (MBD), vejetatif durum (VD) ve koma. Travma ile başvuran hastaların yaklaşık olarak %14'ü vejetatif durumda taburcu edilirdi ve bunların %52'si 1 yıl içerisinde bilincini geri kazanmaktadır (28,48). Ne yazık ki, konservatif tedaviler bilinçle ilgili tedavilerde sınırlı katkı sağlamaktadır. Santral sinir sistemini (SSS) uyarıcı (levodopa, amantadin) ve deprese edici (zolpidem) ilaçların bilişsel durum üzerine düşük ve tutarsız etkileri bulunmaktadır (24,49,77). Beynin elektriksel uyarımı ise travmatik beyin hasarına bağlı bilinç ve bilişsel sekellerin iyileştirilmesinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak yer alacaktır.

### **Hayvanlarda TBH Deney Modelleri**

Normal fizyolojik işleyişte, beyin sapının ihtiva ettiği orta beyin retiküler formasyonu ile talamik çekirdeklerin etkilendiği, kolinerjik ve glutaminerjik bağlantılarla talamokortikal liflerin kortekste hücrelerle yapmış oldukları bağlantılar uyarılabilirliği ortaya çıkarır (73). Moruzzi ve Magoun, kedi retiküler formasyonunu 300-Hz gibi yüksek frekansla uyardıklarında EEG'de desenkronizasyon oluştuğunu göstermişlerdir. Bu desenkronizasyon, hayvanlarda ve insanlarda kortikal aktivasyonun ve uyarılabilirliğin işareti olarak kabul edilmektedir (57). Beyin sapı retiküler formasyonundan korteks ve striatuma, intralaminar talamik çekirdeklerin transfer girdisinin ilk hücresel düzeyde kanıtı, elektrot kayıtları ve yaban turpu peroksidaz

fiber takip tekniği kullanılarak kedilerde gösterilmiştir. Sağlıklı kemirgenlerde santral talamusun yüksek frekansla (100-Hz) stimülasyonu, dikkat ve bellek kullanımını gerektiren görevlerde artan uyarılma ve geliştirilmiş davranış performansı ile sonuçlanmıştır. Düşük frekanslı (10-Hz) stimülasyon uyarılmayı azaltmış ve uyku hali oluşumuna ve hatta absans nöbetlere yol açmıştır (50).

Özellikle uzaysal yön bulma için gerekli öğrenme ve hafıza ile ilişkili olduğu düşünülen hipokampal teta osilasyonları TBH sonrası azalmaktadır (35,60). Beyin osilasyonlarının desenkronizasyonu bilişsel bozukluğu göstermekte olduğundan nöromodülasyon ile hasarlı beyin uyarılarak bu osilasyonlarda ve hastanın iyilik hâlinde düzelme sağlanabilmektedir (61).

Travmatik beyin hasarı oluşturulmuş sıçan modellerinde hipokampal teta osilasyonlarında azalma gösterilmiştir (17). Medial septal çekirdek (MSC) içindeki hücrelerin hipokampal piramidal hücreleri modüle etmelerinden ötürü hipokampal işlevin düzenlenmesinde nöromodülatör tedavi için MSC bir hedef olarak görülmüştür. Sıçanlarda MSC'nin kısa süreli uyarılmasıyla, hipokampal teta aktivitesinde geçici olarak yükselme sağlanıp Barnes labirent testinden daha kısa sürede çıkış buldukları görülmüştür (46). Medial septal çekirdeğin 7.7-Hz ile sürekli uyarılması ise hipokampal teta osilasyonlarında artışla ve nesne keşfiyle, ayrıca Barnes labirent testinde artmış performansla sonuçlanmıştır (47).

Travmatik beyin hasarı sonrası hafızanın geliştirilmesi için çalışılan diğer hedefler ise, serotoninin potansiyel nöroprotektif ve restoratif etkisinden ötürü seçilmiş olan orta beyinde yer alan median raphe (MR) ve dorsal raphe (DR) çekirdekleridir. Carballosa ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, sıvı perküsyon hasarı oluşturdukları hayvanlarda, hasardan 4-6 saat ya da 7 gün sonra, elektrotları MR ya da DR çekirdeklerinden birisine yerleştirip 8-Hz ya da 24-Hz ile uyarılmışlardır. Travmatik beyin hasarından beş hafta sonra yaptıkları bellek testinde 4-6 saat içerisinde 8-Hz ile MR ve DR çekirdeği uyarılan sıçanlarda kontrol grubuna göre daha iyi bellek performansı izlemişlerdir (8). Bu çalışmada yazarlar üçüncü günden sonra deneklerde gelişen spontan iyileşme ile gruplar arasındaki performans farkının azaldığını belirtirken, 4-6 saat içerisinde MR çekirdeğinin 8-Hz ile uyarıldığı grupta performans farkının kontrol grubundan işlevsel bellek açısından hâlâ belirgin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (8).

Talamik hasar, hafif TBH olan hastalarda azalmış yürütücü işlev ile ilişkilendirilmiştir (30). Kemirgenlerde santral talamusun uyarılması, bellek görevlerinde daha iyi performansın yanı sıra santral talamusun bir bağlantı noktası olan dentat girusta da aktivasyonun artmasına neden olmuştur (71).

### **İnsanlarda TBH Sonrası DBS**

Travmatik beyin hasarına bağlı bilişsel durum ve bilinçle ilgili sekellerin sebebi kortikal nöronların doğrudan kaybına, uzak kortikal alanların ayrılmasına ve düzensiz nörotransmitter seviyeleri ve hücresel hasara bağlı nöral döngünün düzensizliğine bağlıdır (26). Yapılan otopsi raporları ve radyolojik görüntülemeler talamik hasarın travma sonrası bilinç bozukluklarının ortaya çıkmasında birincil mekanizma olabileceğini düşündürmektedir (30). Talamik çekirdeklerin ve bunlarla ilişkili

ak madde yollarının bilinç ve uyanıklık ile olan ilişkileri derin beyin stimülasyonu tedavisinde bu bölgelerin önemli hedefler olmalarını sağlamıştır (44).

Bilinç bozukluklarının derin beyin stimülasyonu ile tedavisi için ilk tanımlanan olgu 1969 yılında yayımlanan, 26 yaşında, TBH sonrası vejetatif durumda takip edilen bir erkek hastaydı (33). Bu olguda elektrotlar solda talamusun anterior ventral çekirdeğine (50-Hz), sağda ise palliduma (8-Hz) yerleştirilerek uyarı verilmiş, hastanın spontan ekstremita ve göz hareketleriyle birlikte uyanıklık süresinde de artış izlenmiştir (33).

Tsubokawa ve ark., 1990 yılında mezensefalik retiküler formasyona ya da talamusa yerleştirdikleri elektrotlarla oluşturdukları uyarılarla ilgili erken dönem olgu serilerini yayınlamışlardır. Bu olgulara her iki saatte bir ve yalnız gündüzleri 30 dakika süreyle, 50-Hz olacak şekilde uyarı vermişlerdir. Altı ay içinde 8 hastadan dördü VD'den emirlere uyan duruma gelmiş ve EEG'de desenkronizasyonu izlenirken, bölgesel serebral kan akımlarında da artış görülmüştür (79). Bu çalışmayı takip eden diğer bir çalışmada, komadaki 21 hastaya (2 hasta TBH, 19 hasta inme dahil vasküler hasar) 3 aylık takip sonrası DBS işlemi uygulamışlardır. Yine aynı şekilde, 2-3 saat arayla, 30 dakika süreyle, bu sefer 25 Hz olacak şekilde talamusun sentromedian çekirdeğine ya da orta beyin retiküler formasyonuna uyarı vermişlerdir. Sonuçlarında 19 aylık takiplerinde 8 hastanın (%38) emirlere uyar duruma geldiğini belirtmişlerdir. On yıllık takip sonunda ise başka hiçbir hastanın komadan çıkmadığını bildirmişlerdir (84). Bu çalışma; hastaların bilinç durumunda düzelme görülebilmesi için yeterli süre beklemedikleri savıyla eleştirilmiştir (80).

Cohadon ve Richer ise, korteksi aktive etmek ve işlevsel düzelmeyi sağlamak amacıyla 25 hastayı TBH'dan 3 ay sonra opere etmişler, talamusun santral çekirdeğine iki ay boyunca günde 12 saat süreyle, 50-Hz olacak şekilde bipolar uyarım yapmışlardır. On iki hastada klinik olarak iyileşme izlenmiş ancak tüm hastaların işlevsel kayıpları orta ya da ciddi derecede kalmıştır (13). Bu çalışmadan yola çıkarak VD'de olan hastaların %35'inde, MBD olan hastaların ise %81'inde takip sürecinde spontan düzelme olabileceğinden ötürü DBS'nin bilinç durumunu iyileştirebileceği ile ilgili temel bir çelişki ortaya çıkmıştır (23,45,68).

Bunun yanı sıra, uyarının olduğu ve olmadığı dönemlerde yapılacak bilişsel testlerin DBS etkisi ile lezyon etkisinin ayrımı açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili Schiff ve ark.nın tek olguluk çalışmalarında, 38 yaşında, 6 yıl önce TBH öyküsü olan bir erkek hastaya bilateral talamik intralaminar ve paralaminar elektrot yerleştirilmiştir. Hastanın 100-Hz ile uyarımı sırasında uyanıklığında artış olup ekstremita hareketlerinde ve oral gıda alımında iyileşme izlenmiştir. Birer ay süreyle, DBS açık ve kapalı olarak hasta takip edilmiş, bu takip sonucunda elde edilen verilere dayanarak, yazarlar DBS'nin davranışsal iyileşmede etkin olduğunu belirtmişlerdir (66).

Çok merkezli olarak yürütülen Talamik Stimülasyonla Kortikal Aktivasyon (Cortical Activation by Thalamic Stimulation – CATS) çalışmasında, 2 ile 8 yıl arasında TBH öyküsü olan 40 hastadan üçünün bilateral anterior intralaminar çekirdeklerinin

ve komşu alanlarının 18 ile 48 aylık süreler boyunca uyarılması incelenmiştir. Hastalar gün boyunca ortalama 100-Hz (80-Hz – 110-Hz) ile uyarılmıştır. Revize Koma Düzeltme Ölçeğine (Coma Recovery Scale-Revised / CRS-R) göre VD olan iki hastanın 18 ay sonunda skorları 6 ve 8 iken, sırasıyla 9 ve 11 değerlerine gelmiş, minimal bilinçli durumda olan bir hastanın skoru ise 14 iken 15'e yükselmiştir. Ancak hiçbir hastada bilinçte tam iyilik hâli gelişmediği belirtilmiştir (53).

Daha yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, beyin hasarından ortalama 140 gün sonra sentromedian parafasiküler kompleks, 50-Hz ile unilateral uyarılarak travmatik ya da iskemik ensefalopati öyküsüne bağlı MBD ve VD olan 14 hasta incelenmiştir. Bu hastaların uyarılmış potansiyelleri intakt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, pozitron emisyon tomografi (PET) tetkiki kullanılarak beyin metabolizmaları ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin sapının yapısal bütünlüğü değerlendirilmiştir. Çalışmada minimal bilinç durumunda olan 3 hasta ile vejetatif durumda olan bir hastanın bilinç düzeyi normale gelmiştir. Yazarlar, bu hastalar için de DBS olmadan bilincin kendiliğinden ortaya çıkacağını göz ardı etmenin mümkün olmadığı konusunda hemfikir olmuşlar, ancak, hastaların rehabilitasyon yoluyla iyileşme oranlarının daha önce bildirilen, DBS ile tedavi edilmeyen olguların iyileşme oranlarından daha hızlı olduğunu belirtmişlerdir (12).

Reza ve ark.nın, bilişsel işlevlerin düzenlemesi için yapmış oldukları çalışmada ise ödül mekanizmasının motivasyonu ve işleyişi ile ilgili, ileti ağını modüle etmek için bilateral akümbens çekirdekleri ve internal kapsülün ön bacağı stimüle edilmiştir. Hastalarda hem fonksiyonel hem de bilişsel skorlardaki performans, eşzamanlı rehabilitasyonla birlikte, sadece stimülasyon uygulanan hastalara göre daha fazla gelişme göstermiş ve yazarlar DBS'nin davranışsal terapilerle eşzamanlı olarak kullanıldığında daha iyi sonuçlar alındığını belirtmişlerdir (65).

Bilinç ve bilişsel durum dışında, travmatik beyin hasarı sonrası ilerleyen süreçlerde hastaların çoğunda karşılaşılabilen bellek sorunları, depresyon ve epileptik nöbetlere yönelik hayvan deneyleri ve kısıtlı olgu çalışmaları bulunmaktadır.

Bellek işleviyle ilgili yapılmış olan hayvan modellerinde entorhinal korteksin uyarımı ile uzaysal bellek işlevinde iyileşme ve dentat girusta artmış nörogenezden bahsedilmektedir (74). Suthana ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada ise, epilepsi cerrahisi öncesi nöbet odağını belirlemek için hastalara derin elektrotlar yerleştirilmiştir. Sonrasında hastalara bazı uzamsal bilgiler açısından eğitimler verilmiştir. Eğitimin ortalarında hastalara fokal elektriksel uyarılar vermişler, yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, entorhinal bölgenin öğrenme sırasında uyarılmasıyla uzaysal bilgi belleğinde artış görüldüğünü belirtmişlerdir (76).

Travmatik beyin hasarlarından sonra depresyon %77 oranlarına varan prevalansla sık karşılaşılan bir durumdur (1). Depresyonun tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olan TMS yöntemi TBH sonrası artmış epilepsi riski nedeni ile önerilmemektedir. Ancak bir olguda sağ dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) yönelik yapılan tekrarlayıcı TMS ile hasta başarıyla tedavi edilmiştir (19). Yapılan PET çalışmalarında subgenual singulat girusta (SSG) artmış metabolizma ve

DLPFK metabolizmasındaki azalmanın aktif depresyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu durumdaki ters değişimin de semptomların ortadan kalkmasında etkili olabileceği düşünülmüş ve SSG'ye yönelik DBS uygulamaları çalışılmaya başlanmıştır (15,25,54). Bunun dışında internal kapsülün ön bacağı ve komşu ventral striatum/akümbens çekirdek; medial temporal loba, frontal limbik kortekse ve otonomik subkortikal yapılara olan bağlantılarda SSG ile örtüştüğünden tedaviye dirençli depresyon olgularında derin beyin stimülasyonu açısından daha kapsamlı şekilde araştırılması planlanan hedeflerdir (70).

Epilepsi, TBH hastalarında meydana gelen, hafif, orta ve şiddetli yaralanmalar için sırasıyla %2.1, %4.2 ve %16.7 oranında, 30 yıllık kümülatif insidans ile belirgin bir gecikmiş komorbiditedir (3). İlaça dirençli epilepsiler için yapılan DBS çalışmalarında anterior talamik çekirdek (ANT), sentromedian talamik çekirdek, hipokampus, kaudat çekirdek, subtalamik çekirdek ve beyincik hedef bölgeler olarak incelenmiş ve 2010 yılında anterior talamik çekirdek DBS tedavisi Avrupa Birliği tarafından onaylanmıştır (70,83). Özellikle temporal nöbet odakları olan hastalarda, ANT stimülasyonundan daha fazla yarar sağlandığı gösterilmiştir. Bu durum mezial temporal lobun ve ANT'nin, Papez limbik devresine katılımını potansiyel olarak yansıtmaktadır (18). Epilepsi, DBS'nin TBH olan olgularda kullanımı açısından başka bir yönü olan kapalı döngü stimülasyonu kavramını sağlar. Günümüzde kullanılan klinik DBS deneyimleri belirlenmiş parametrelerde, süregelen uyarı ile açık döngü stimülasyonunu içermektedir. Kapalı döngü stimülasyonunda sistem gerçek zamanlı nöbet tespiti yapıp her hastaya özgü nöbet odağına göre daha duyarlı bir uyarı yapılabilir. Duyarlı nörostimülasyon sistemi (responsive neurostimulation system – RNS) Amerika'da FDA onayı almış ve nöbet tespiti ve stimülasyon için ayrı elektrotların kullanıldığı bir sistem olarak geliştirilmiştir (56). Bununla birlikte, aynı elektrot üzerinden tespit ve uyarı veren sistemlerin araştırılmasına devam edilmektedir (75). Diğer TBH komorbiditelerinin elektrofizyolojik biyobelirteçleri keşfedildikçe, kapalı döngü uyarımı, epilepsi tedavisinin ötesinde TBH'de uygulama potansiyeline sahip olabilir (70).

### Derin Beyin Stimülasyonunun Geleceği

Beyindeki DBS'nin aktivasyon derecesini, farklı stimülasyon protokolleri altında tahmin etmek için oluşturulmuş olan sınırlı olgu modellerinde aktivasyon alanını spesifik anatomik yapıları hedef alacak şekilde belirleyecek çalışmalar yapılmaktadır (7). Baker ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, bilişsel yetersizliği olan primatlarda, santral talamus ve medial dorsal talamik tegmental yolun kanadının (anterior önbeyin yapılarına giden eferent lifleri ve santral talamik çekirdeği çevreleyen iç medüller laminaya geçiş liflerini içerir) stimülasyonu ile deneklerin uyarılma ve uyanıklık sürelerinde artış olduğu gösterilmiştir (4).

Bir başka yaklaşımda ise, DBS'nin ak madde yollarıyla bağlanan büyük bir beyin ağının modülasyonu amacıyla kullanımından yola çıkılarak beyin sapı ya da talamik çekirdekler yerine bu yolları hedefleyerek hastaların uyarılma ve bilişsel performanslarında artış sağlanabileceği düşünülmüştür (34). Örneğin, kortikotalamik projeksiyonların veya beyin sapı-

talamik projeksiyonlarının stimülasyonu hastanın uyarılmasının artırılmasında daha etkili olabilirler. Zona incerta, anterior önbeynin santral talamik çekirdeklerinin aktivasyonunun modüle edilmesinde rol oynamıştır (50). Kortikal aktivasyon, anestezi uygulanmış sıçanlarda santral talamusun 10-Hz uyarımı ile azaltılmıştır. Bu etki, zona incerta'yı oluşturan nöronların inhibisyonu ile güçlendirilir, bu da zona incerta'nın kortikal aktivasyonun bir modülatörü olduğunu ve bilinç düzeyi düşük olan hastalarda uyarılmayı artırmak için yeni bir hedef olabileceğini düşündürmüştür (44).

Son araştırmalar, "kortikal deafferansiyasyonun" refrakter epilepside bilinç bozukluğunun mekanizması olabileceğini düşündürmektedir (44). Talamusun intralaminar çekirdeklerindeki stimülasyon, uyarılmış hipokampal nöbetleri olan sıçanlarda postiktal durumda davranışsal uyarılmayı iyileştirmiştir (32). Sıçan modelinde, hem pontin oral çekirdeğin hem de intralaminar talamusun santral lateral çekirdeğinin iki taraflı olarak kombine bir şekilde uyarılması fokal limbik nöbet sırasında davranışsal uyarılmanın artmasına neden olurken, bu çekirdeklerin tek tek uyarımı davranışı iyileştirmemiştir (43). Bu veriler, stimülasyon etkinliği için sağlam bağlantının gerekli olduğunu ve bir ağdaki çoklu odakların eş zamanlı stimülasyonunun, yaygın kortikal fonksiyon için DBS'nin etkinliğini önemli ölçüde artırabileceğini kuvvetle göstermişlerdir (44).

Başka bir konu ise stimülasyon parametrelerinin kişiye ve klinik yanıtı göre ayarlanabilmesinin DBS tedavisinde etkinliği artıracağı düşüncesidir. Pfaff ve Banavar, kaotik bir stimülasyon paterninin, SSS'nin aktive edilmesinde sabit bir lineer stimülasyon hızından daha etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (62). Sonraki birkaç çalışmada ise normal ve kapalı kafa travması oluşturulan farelerde, santral talamusa implante edilen elektrotlardan verilen uyarılarda, kaotik stimülasyon uygulanan deneklerde, rastgele ya da sabit aralıklarla stimülasyon verilen deneklere göre artmış uyarılma ve hareketlilik tespit edildiği bildirilmiştir (63,64).

İlerleyen zamanlarda, dopaminerjik veya kolinerjik sistemler gibi SSS'nin nörotransmitter işleyişini hedeflemek için hipokampus, prefrontal korteks veya daha derin beyin sapı çekirdekleri de dahil olmak üzere uyarılma ve bilişsel işlevi modüle etmek için çok sayıda potansiyel hedefin DBS tedavisinde yerlerini alacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, önbeyin bazal çekirdeği, azalmış uyarılmayı tedavi etmek için potansiyel bir alternatif hedef olarak ortaya sunulmuştur (2). Önbeyin bazalından anterograd ilerleyerek korteks, talamus, hipotalamus ve pallidum bölgelerine uzanan bağlantılar gösterilmiştir (31). Yine aynı çalışmada Gummadavelli ve ark., bilinci modüle etmek için alternatif DBS hedefleri olan pedüncülopontin tegmental çekirdek, ventral tegmental alan, lateral hipotalamus, tuberomamiller çekirdek, GPi, subtalamik çekirdek ve kolinerjik önbeyin bazal çekirdeklerini aynı çalışmalarında tartışmışlardır (31).

### ■ SONUÇ

Sonuç olarak travmatik beyin hasarı ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek motor, bilişsel durum ve bilinçle ilgili kayıplar günlük yaşamda ve toplumsal işleyişte ciddi

aksaklıklara yol açmaktadır. Yıllardır süregelen farmakolojik ve rehabilitasyon tedavilerinin iyileşme sürecine olan etkilerinin yetersizliği bilinmektedir. Klinikte kullanıma girecek olan derin beyin stimülasyonu ve benzeri nöromodülasyon tedavilerinin kombine kullanılması ile hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme artışı olacağını düşünmekteyiz.

## ■ KAYNAKLAR

1. Alderfer BS, Arciniegas DB, Silver JM: Treatment of depression following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 20:544-562, 2005
2. Anacleit C, Pedersen NP, Ferrari LL, Venner A, Bass CE, Arrigoni E, Fuller PM: Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nature Communications* 6:1-14, 2015
3. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA: A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *New England Journal of Medicine* 338:20-24, 1998
4. Baker JL, Ryou J-W, Wei XF, Butson CR, Schiff ND, Purpura KP: Robust modulation of arousal regulation, performance, and frontostriatal activity through central thalamic deep brain stimulation in healthy nonhuman primates. *Journal of Neurophysiology* 116:2383-2404, 2016
5. Broggi G, Brock S, Franzini A, Geminiani G: A case of posttraumatic tremor treated by chronic stimulation of the thalamus. *Movement Disorders* 8:206-208, 1993
6. Brown P, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Pilato F, Tonali PA, Di Lazzaro V: Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 188:480-490, 2004
7. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC: Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage* 34:661-670, 2007
8. Carballosa Gonzalez MM, Blaya MO, Alonso OF, Bramlett HM, Hentall ID: Midbrain raphe stimulation improves behavioral and anatomical recovery from fluid-percussion brain injury. *Journal of Neurotrauma* 30:119-130, 2013
9. 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
10. Carvalho KS, Sukul VV, Bookland MJ, Koch SA, Connolly PJ: Deep brain stimulation of the globus pallidus suppresses post-traumatic dystonic tremor. *Journal of Clinical Neuroscience* 21:153-155, 2014
11. Chuang C, Fahn S, Frucht S: The natural history and treatment of acquired hemidystonia: Report of 33 cases and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 72:59-67, 2002
12. Chudy D, Deletis V, Almahariq F, Marčinković P, Škrin J, Paradžik V: Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: Experience in 14 patients. *Journal of Neurosurgery* 128:1189-1198, 2018
13. Cohadon F, Richer E: Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases. *Neuro-Chirurgie* 39:281-292, 1993
14. Constantoyannis C, Kagadis GC, Ellul J, Kefalopoulou Z, Chroni E: Nucleus ventralis oralis deep brain stimulation in postanoxic dystonia. *Movement Disorders* 24:306-308, 2009
15. Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, Price BH, Mayberg HS, Fischman AJ, Rauch SL: Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *Journal of Neurosurgery* 99:1010-1017, 2003
16. Faul M, Wald MM, Xu L, Coronado VG: Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths 2002-2006. CDC, 2010
17. Fedor M, Berman RF, Muizelaar JP, Lyeth BG: Hippocampal theta dysfunction after lateral fluid percussion injury. *Journal of Neurotrauma* 27:1605-1615, 2010
18. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899-908, 2010
19. Fitzgerald PB, Hoy KE, Maller JJ, Herring S, Segrave R, McQueen S, Peachey A, Hollander Y, Anderson JF, Daskalakis ZJ: Transcranial magnetic stimulation for depression after a traumatic brain injury: A case study. *Journal of ECT* 27:38-40, 2011
20. Foote KD, Seignourel P, Fernandez HH, Romrell J, Whidden E, Jacobson C, Rodriguez RL, Okun MS: Dual electrode thalamic deep brain stimulation for the treatment of posttraumatic and multiple sclerosis tremor. *Operative Neurosurgery* 58:ONS-280-ONS-286, 2006
21. Frieden TR, Houry D, Baldwin G: Report to Congress on traumatic brain injury in the United States: Epidemiology and rehabilitation. Atlanta: National Center for Injury Prevention and Control, 2015
22. Ghika J, Villemure J, Miklossy J, Temperli P, Pralong E, Christen-Zaech S, Pollo C, Maeder P, Bogousslavsky J, Vingerhoets F: Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 58:311-313, 2002
23. Giacino JT, Kalmar K: The vegetative and minimally conscious states: A comparison of clinical features and functional outcome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 12:36-51, 1997
24. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, Eifert B, Long D, Katz DI, Cho S: Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *New England Journal of Medicine* 366:819-826, 2012
25. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H: Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: Treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of General Psychiatry* 61:34-41, 2004
26. Goldfine AM, Schiff ND: What is the role of brain mechanisms underlying arousal in recovery of motor function after structural brain injuries? *Current Opinion in Neurology* 24:564, 2011
27. Gondard E, Teves L, Wang L, McKinnon C, Hamani C, Kalia SK, Carlen PL, Tymianski M, Lozano AM: Deep brain stimulation rescues memory and synaptic activity in a rat model of global ischemia. *Journal of Neuroscience* 39:2430-2440, 2019
28. Gosseries O, Di H, Laureys S, Boly M: Measuring consciousness in severely damaged brains. *Annual Review of Neuroscience* 37:457-478, 2014

29. Grafton S, Turner R, Desmurget M, Bakay R, Delong M, Vitek J, Crutcher M: Normalizing motor-related brain activity: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 66:1192-1199, 2006
30. Grossman EJ, Inglese M: The role of thalamic damage in mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 33:163-167, 2016
31. Gummadavelli A, Kundishora AJ, Willie JT, Andrews JP, Gerrard JL, Spencer DD, Blumenfeld H: Neurostimulation to improve level of consciousness in patients with epilepsy. *Neurosurgical Focus* 38:E10, 2015
32. Gummadavelli A, Motelow JE, Smith N, Zhan Q, Schiff ND, Blumenfeld H: Thalamic stimulation to improve level of consciousness after seizures: Evaluation of electrophysiology and behavior. *Epilepsia* 56:114-124, 2015
33. Hassler R, Ore G, Bricolo A, Dieckmann G, Dolce G: EEG and clinical arousal induced by bilateral long-term stimulation of pallidum systems in traumatic vigil coma. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 27:689-690, 1969
34. Henderson JM: Connectomic surgery: Diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 6:15, 2012
35. Hernández-Pérez JJ, Gutiérrez-Guzmán BE, Olvera-Cortés ME: Hippocampal strata theta oscillations change their frequency and coupling during spatial learning. *Neuroscience* 337:224-241, 2016
36. Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K: Motor thalamic circuits in primates with emphasis on the area targeted in treatment of movement disorders. *Movement Disorders* 17:S9-S14, 2002
37. Issar NM, Hedera P, Phibbs FT, Konrad PE, Neimat JS: Treating post-traumatic tremor with deep brain stimulation: Report of five cases. *Parkinsonism & Related Disorders* 19:1100-1105, 2013
38. Katsakiori P, Kefalopoulou Z, Markaki E, Paschali A, Ellul J, Kagadis G, Chroni E, Constantoyannis C: Deep brain stimulation for secondary dystonia: Results in 8 patients. *Acta Neurochirurgica* 151:473, 2009
39. Kim JP, Chang WS, Chang JW: The long-term surgical outcomes of secondary hemidystonia associated with post-traumatic brain injury. *Acta Neurochirurgica* 154:823-830, 2012
40. King RB, Fuller C, Collins GH: Delayed onset of hemidystonia and hemiballismus following head injury: A clinicopathological correlation: Case report. *Journal of Neurosurgery* 94:309-314, 2001
41. Kocabıçak E, Temel Y, Höllig A, Falkenburger B, Tan SK: Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11:1051, 2015
42. Krauss JK, Mohadjer M, Braus DF, Wakhloo AK, Nobbe F, Mundinger F: Dystonia following head trauma: A report of nine patients and review of the literature. *Movement Disorders* 7:263-272, 1992
43. Kundishora AJ, Gummadavelli A, Ma C, Liu M, McCafferty C, Schiff ND, Willie JT, Gross RE, Gerrard J, Blumenfeld H: Restoring conscious arousal during focal limbic seizures with deep brain stimulation. *Cerebral Cortex* 27:1964-1975, 2017
44. Kundu B, Brock AA, Englot DJ, Butson CR, Rolston JD: Deep brain stimulation for the treatment of disorders of consciousness and cognition in traumatic brain injury patients: A review. *Neurosurgical Focus* 45:E14, 2018
45. Lammi MH, Smith VH, Tate RL, Taylor CM: The minimally conscious state and recovery potential: A follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 86:746-754, 2005
46. Lee DJ, Gurkoff GG, Izadi A, Berman RF, Ekstrom AD, Muizelaar JP, Lyeth BG, Shahlaie K: Medial septal nucleus theta frequency deep brain stimulation improves spatial working memory after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 30:131-139, 2013
47. Lee DJ, Gurkoff GG, Izadi A, Seidl SE, Echeverri A, Melnik M, Berman RF, Ekstrom AD, Muizelaar JP, Lyeth BG: Septohippocampal neuromodulation improves cognition after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 32:1822-1832, 2015
48. Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes M, Marshall LF, Ruff RM, Jane JA, Marmarou A: Vegetative state after closed-head injury: A traumatic coma data bank report. *Archives of Neurology* 48:580-585, 1991
49. Li S, Zaninotto AL, Neville IS, Paiva WS, Nunn D, Fregni F: Clinical utility of brain stimulation modalities following traumatic brain injury: Current evidence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 11:1573, 2015
50. Liu J, Lee HJ, Weitz AJ, Fang Z, Lin P, Choy M, Fisher R, Pinskiy V, Tolpygo A, Mitra P: Frequency-selective control of cortical and subcortical networks by central thalamus. *Elife* 4:e09215, 2015
51. Loher TJ, Hasdemir MG, Burgunder J-M, Krauss JK: Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia: Case report. *Journal of Neurosurgery* 92:457-460, 2000
52. Louis ED, Lynch T, Ford B, Greene P, Bressman SB, Fahn S: Delayed-onset cerebellar syndrome. *Archives of Neurology* 53:450-454, 1996
53. Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, Di Perri C, Bastianello S, Zippo AG, Iotti GA, Biella GE, Imberti R: Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *Journal of Neurosurgery* 125:972-981, 2016
54. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660, 2005
55. McIntyre CC, Hahn PJ: Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease* 38:329-337, 2010
56. Morrell MJ: Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77:1295-1304, 2011
57. Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1:455-473, 1949
58. Nguyen J-P, Degos J-D: Thalamic stimulation and proximal tremor: A specific target in the nucleus ventrointermedius thalami. *Archives of Neurology* 50:498-500, 1993

59. Paşaoğlu A: Erişkinde kafa travmaları. Temel Nöroşirürji 1. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2005:316-323
60. Paterno R, Metheny H, Xiong G, Elkind J, Cohen AS: Mild traumatic brain injury decreases broadband power in area CA1. *Journal of Neurotrauma* 33:1645-1649, 2016
61. Pevzner A, Izadi A, Lee DJ, Shahlaie K, Gurkoff GG: Making waves in the brain: What are oscillations, and why modulating them makes sense for brain injury. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10:30, 2016
62. Pfaff D, Banavar JR: A theoretical framework for CNS arousal. *Bioessays* 29:803-810, 2007
63. Quinkert A, Pfaff D: Temporal patterns of deep brain stimulation generated with a true random number generator and the logistic equation: Effects on CNS arousal in mice. *Behavioural Brain Research* 229:349-358, 2012
64. Ragazzoni A, Cincotta M, Giovannelli F, Cruse D, Young GB, Miniussi C, Rossi S: Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: From diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation. *Clinical Neurophysiology* 128:1629-1646, 2017
65. Rezai AR, Sederberg PB, Bogner J, Nielson DM, Zhang J, Mysiw WJ, Knopp MV, Corrigan JD: Improved function after deep brain stimulation for chronic, severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 79:204-211, 2016
66. Schiff N, Giacino J, Kalmar K, Victor J, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, Biondi T, O'Connor J: Erratum: Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 452:120-120, 2008
67. Sellal F, Hirsch E, Barth P, Blond S, Marescaux C: A case of symptomatic hemidystonia improved by ventroposterolateral thalamic electrostimulation. *Movement Disorders* 8:515-518, 1993
68. Shah SA, Schiff ND: Central thalamic deep brain stimulation for cognitive neuromodulation—a review of proposed mechanisms and investigational studies. *European Journal of Neuroscience* 32:1135-1144, 2010
69. Shahaduzzaman M, Acosta S, Bickford PC, Borlongan CV:  $\alpha$ -Synuclein is a pathological link and therapeutic target for Parkinson's disease and traumatic brain injury. *Medical Hypotheses* 81:675-680, 2013
70. Shin SS, Dixon CE, Okonkwo DO, Richardson RM: Neurostimulation for traumatic brain injury: A review. *Journal of Neurosurgery* 121:1219-1231, 2014
71. Shirvalkar P, Seth M, Schiff ND, Herrera DG: Cognitive enhancement with central thalamic electrical stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:17007-17012, 2006
72. Silver JK, Lux WE: Early onset dystonia following traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 75:885-888, 1994
73. Steriade M: Arousal-revisiting the reticular activating system. *Science* 272:225-225, 1996
74. Stone SS, Teixeira CM, DeVito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, Frankland PW: Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *Journal of Neuroscience* 31:13469-13484, 2011
75. Stypulkowski PH, Stanslaski SR, Denison TJ, Giftakis JE: Chronic evaluation of a clinical system for deep brain stimulation and recording of neural network activity. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 91:220-232, 2013
76. Suthana N, Haneef Z, Stern J, Mukamel R, Behnke E, Knowlton B, Fried I: Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *New England Journal of Medicine* 366:502-510, 2012
77. Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, Lugo Z, Vanhauzenhuysse A, Bruno M-A, Chatelle C, Thibaut A, Charland-Verville V, Habbal D: Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: A prospective open-label study. *Functional Neurology* 28:259, 2013
78. Trošt M, Su S, Su P, Yen RF, Tseng HM, Barnes A, Ma Y, Eidelberg D: Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *Neuroimage* 31:301-307, 2006
79. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Maejima S, Moriya T: Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: Follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Injury* 4:315-327, 1990
80. Vanhoecke J, Hariz M: Deep brain stimulation for disorders of consciousness: Systematic review of cases and ethics. *Brain Stimulation* 10:1013-1023, 2017
81. Wathen CA, Frizon LA, Maiti TK, Baker KB, Machado AG: Deep brain stimulation of the cerebellum for poststroke motor rehabilitation: From laboratory to clinical trial. *Neurosurgical Focus* 45:E13, 2018
82. Wong JC, Hazrati LN: Parkinson's disease, parkinsonism, and traumatic brain injury. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 50:103-106, 2013
83. Wu C, Sharan AD: Neurostimulation for the treatment of epilepsy: A review of current surgical interventions. *Neuromodulation* 16:10-24, 2013
84. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T: Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *European Journal of Neuroscience* 32:1145-1151, 2010