



Nöroşirürji Pratiğinde Güncel Nöromodülasyon Uygulamaları ve Yeni Ufuklar

Current Neuromodulation Applications and New Horizons in Neurosurgery Practice

Oğuz BARAN¹, Yavuz SAMANCI^{1,3}, Selçuk PEKER^{2,3}

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Gamma Knife Merkezi, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Yavuz SAMANCI ✉ mysamanci@hotmail.com

ÖZ

Santral ve periferik sinir sistemi, nöral ağlar içindeki bilgi akışı ve sinyal işlemedeki karmaşık etkileşimler yoluyla çalışır. Nöronal bileşenler arasındaki kimyasal ve elektriksel sinyal iletimleri, santral ve periferik sinir sistemi aracılığıyla organların fonksiyonlarını düzenleyen bir dizi uyarıyı işlemek için birlikte çalışır. Bu ağlardaki bağlantılar çeşitli patolojik durumlarda fiziksel ve/veya fonksiyonel olarak bozulabilir. Nöromodülasyonun ortaya çıkmasıyla birlikte, klinisyenler artık bu anormal bağlantıları değiştirmek için klasik tedavilere nazaran minimal invaziv tekniklerden faydalanabilmekte ve semptomlarda rahatlama ya da tam iyileşme sağlayabilmektedir. Nöromodülasyon teknolojisi ilerlemeye devam etmekte ve uygulama alanları sürekli genişlemektedir. Ancak bu tekniğin başarılı olması için, sinirbilimin tüm yönleri hakkında bilgi sahibi olunması gerekir. Bu derlemede, Nöroşirürji pratiğinde güncel girişimsel nöromodülasyon uygulamalarında seçilmiş yaklaşımlar ve güncel gelişmeler tartışılmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Dorsal kök ganglion stimülasyonu, Nöromodülasyon, Spinal kord stimülasyonu, Vagal sinir stimülasyonu

ABSTRACT

The central and peripheral nervous systems operate through complex interactions in information flow and signal processing within neural networks. Chemical and electrical signal transmissions between neuronal components work together to process a range of stimuli that regulate the functions of organs through the central and peripheral nervous system. Connections in such networks can be physically and/or functionally disrupted in various pathological conditions. With the advent of neuromodulation, clinicians can now utilize minimally invasive techniques over conventional treatments to modify these abnormal connections and achieve symptom relief or complete recovery. Neuromodulation technology continues to advance, and its application areas are constantly expanding. However, for this technique to be successful, knowledge of all aspects of neuroscience is required. This review discusses selected approaches and future developments in current invasive neuromodulation applications in neurosurgery practice.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Dorsal root ganglion stimulation, Neuromodulation, Spinal cord stimulation, Vagus nerve stimulation

■ GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sistemi (PSS), vücuttaki yaygın nöral ağlar boyunca karmaşık bir aksiyon potansiyeli modeli kullanarak süreçleri kontrol eder. Nöronal bileşenler arasındaki kimyasal ve elektriksel sinyal iletimleri, SSS ve PSS aracılığıyla organların fonksiyonlarını düzenleyen bir dizi uyararı işlemek için birlikte çalışır. Patolojik süreçlerdeki birçok etkinin nöral ağlardaki anormal veya kontrolsüz aktiviteden kaynaklandığını ileri sürülmektedir, bu nedenle bu tür nöral işlevlerin değiştirilebilir olması önemli toplumsal yükü olan hastalıkların yönetimine imkân sağlar. Elektriksel stimülasyon veya kimyasal ajan gibi bir uyarının SSS veya PSS'deki bir hedefe iletilmesi yoluyla nöral aktivitenin değiştirilmesi olarak tanımlanan nöromodülasyon bu noktada devreye girerek tedavi için potansiyel yollar sunar. Bu derlemede, Nöroşürüji alanında temel kullanım alanlarının yanında nöromodülasyon alanında, özellikle derin beyin stimülasyonunda (DBS), klinik endikasyonlar, donanım, yazılım ve cerrahi prosedürlerdeki yeniliklerden bahsedilmektedir.

Temel Kavramlar: Nöroplastisite ve Nöromodülasyon

Nörofizyolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları, erişkin insan beyninin, belirli koşullar altında, davranıştaki değişiklikler, önceki deneyimler, fizyolojik talepler, çevresel baskılar ve bedensel yaralanmadan kaynaklanan değişikliklere bağlı olacak şekilde nöral ağlarda ve sinapslarda önemli uzun süreli değişikliklere uğrayabildiğini göstermiştir (54,98). Bu değişiklikleri kapsayan terim, sinaptik plastisiteyi ve nöronun intrinsek uyarılabilirliğini modifiye edecek şekilde nöronal bileşenlerin modifikasyonunu içeren sinaptik olmayan plastisiteyi içeren nöroplastisitedir. Sinaptik olmayan plastisite, hücresel düzeyde nöronal işleyişin temel mekanizmalarını etkiler. Bu bireysel nöronal değişiklikler daha sonra sinaptik plastisite ile etkileşime girerek yüksek beyin fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilir (11).

Terapötik nöromodülasyon (a) SSS ve PSS'nin patolojik durumlara bağlı bozulmuş fonksiyonellik ile ilişkili olabilen nöroplastik değişikliklere maruz kalması; (b) çeşitli nöromodülatör yaklaşımların nöroplastisiteyi başlatabilmesi ve (c) uyumlu nöroplastik değişikliklerin sağlanmasının fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olması kavramlarına dayanmaktadır (70,104).

■ DERİN BEYİN STİMÜLASYONU

Benabid ve ark. tarafından tremor tedavisi için popüler hâle getirilmesinden bu yana, DBS çeşitli hastalıklar için yaygın olarak kullanılan bir tedavi hâline gelmiştir. Parkinson hastalığı (PH), esansiyel tremor (ET), distoni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve epilepsi gibi patolojik durumlarda FDA onayı olan DBS için diğer koşullardaki uygulamalar hâlen aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Multidisipliner bir ekip, kimin optimal cerrahi aday olduğuna ve hangi tedavi stratejisinin en uygun olacağına karar vermede kritik öneme sahiptir. Multidisipliner işbirliği potansiyel DBS adayların uygun preoperatif değerlendirme ve postoperatif bakım sayesinde DBS başarı şansını en üst düzeye çıkarır.

Derin Beyin Stimülasyonunda Endikasyonlar ve Anatomik Hedefler

1. Hareket Bozukluklarında Derin Beyin Stimülasyonu

DBS, hareket bozukluklarında uzun yıllardır uygulanmaktadır. Dünya çapında 160,000'den fazla hastada uygulanan DBS motor semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olmuştur. Hareket bozukluklarında kullanılan geleneksel üç anatomik hedef subtalamik çekirdek (STN), globus pallidus internus (GPi) ve talamusun ventral intermediate çekirdeğidir (Vim). STN, PH için en yaygın hedefdir ve distoni için yeni bir hedefdir. Geniş bir kortikal ve subkortikal bağlantı yelpazesine sahiptir ve bu bağlantı yollarının her birinin uyarılması, farklı motor ve non-motor ağları etkiler. Özellikle motor yolağın uyarılması, PH ile ilişkili rijidite, tremor ve bradikinezinin iyileşmesini sağlar (22). GPi, jeneralize distoni için birincil hedef (117), şiddetli diskinezi veya hafif kognitif bozulma izlenen PH'de alternatif bir hedef (85) ve Tourette sendromu için olası bir hedefdir (103). Vim, serebellumun kontralateral serebellar dentat çekirdeğinden köken alan, ipsilateral superior serebellar pedinkülden geçerek orta beyinde kısmen çaprazlanıp talamusa ulaşan ve birincil motor korteks içinde sonlanan dentato-rubro-talamik yolaktan (DRTT) lifler alır. Birçok klinik çalışma, ilaca-dirençli ET (42) ve PH (101) tedavisinde Vim-DBS'nin etkinliğini göstermiştir.

2. Epilepside Derin Beyin Stimülasyonu

DBS, tüm epilepsi vakalarının %30'unu oluşturan ilaca-dirençli epilepside olumlu sonuçlar göstermiştir (68). Hastaların yaklaşık %40'ı çoklu kortikal odaklardan veya elokuan kortikal odaktan kaynaklanan nöbetler nedeniyle cerrahi için aday olamazlar (67). Ayrıca rezeksiyon uygulanan hastaların yaklaşık %50'si nöbet geçirmeye devam etmektedir (30). Genel olarak, epilepsi tedavisi için nörostimülasyonda patojenik mekanizmaya göre en az üç farklı strateji kullanılabilir: (a) duyarlı nörostimülasyon, o bölgede kaydedilen nöbet aktivitesine yanıt olarak doğrudan epileptojenik bölgeye elektrik stimülasyonu iletir (49), (b) vagal sinir stimülasyonu (VSS), boyundaki vagus siniri afferentlerine elektrik stimülasyonu ileterek dolaylı olarak nöbet ağlarını keser (44) ve (c) DBS kortikal nöbet ağına bağlı subkortikal hedefleri modüle eder (49). Bu nedenle, DBS ve VSS, rezeksiyona uygun olmayan fokal epilepsi ve multifokal epilepsiyi tedavi etmek için kullanılabilir. VSS'nin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, lezyonlu ve lezyonsuz vakalarda, fokal ve jeneralize epilepsilerde hem nöbetler hem de epilepsi komorbiditeleri üzerindeki etkinliği gösterilmiştir (111).

DBS, ilaca-dirençli epilepside talamusun anterior çekirdeğinin (ANT) bilateral stimülasyonunun incelendiği SANTE çalışmasından (96) elde edilen kanıtlara dayalı olarak 2018'de FDA onayı almıştır. Çalışmanın 3. ayında tedavi grubunda nöbet sıklığında %40'lık bir azalma olduğu gösterilmiştir. ANT'nin medial limbik devre içindeki konumu nedeniyle en iyi nöbet kontrolü frontal (%59) veya diğer (%68) epilepsilere kıyasla temporal lob epilepsisinde (%76) görülmüştür. Hippokampus stimülasyonu ile ilgili en büyük randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), aktif tedavi grubundaki sekiz hastadan yedisinin nöbet sıklığında %50'den fazla azalma olduğunu ve dördünün nöbet hâle geldiğini gösterilmiştir (24). Talamusun santral-medial çekirdeği de incelenmiş ve jeneralize epilepsinin fokal

epilepsiden daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (113). Epilepsi tedavisi için araştırılan diğer hedefler arasında serebellum, STN, kaudat nükleus, posterior hipotalamus, hipokampal forniks ve nükleus accumbens (NAcc) yer alır, ancak büyük RQK eksikliği nedeniyle sonuçsuz kalmaktadır.

3. Psikiyatrik Hastalıklarda Derin Beyin Stimülasyonu

DBS, oral ajanlara ve psikoterapiye yanıt vermeyen, dirençli ve şiddetli psikiyatrik hastalıklar için bir tedavi seçeneği sunar (41). Prospektif çalışmalar, retrospektif derlemeler ve meta-analizler DBS'nin şiddetli OKB'de etkili olduğunu göstermiştir (4). OKB için ventral kapsül/ventral striatum (VC/VS), internal kapsülün ön bacak (ALIC) ve STN gibi birçok hedef araştırılmıştır (86). Sonuçlar, OKB semptomlarında saptanan ortalama %45'lik bir iyileşme ile birlikte genel olarak tüm hedeflerde benzerdir. İstifçilik varlığı veya yokluğu, intraoperatif refleksif gülümseme ve semptomların başlama yaşı da dahil olmak üzere daha önce araştırılan prediktif faktörlerin klinik sonlanımı tahmin etmede yetersiz olduğu görülmüştür (4). Son çalışmalar ile difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ve olasılıksal traktografi kullanılarak OKB için bireyselleştirilmiş DBS hedeflemesi araştırılmaktadır (27). ALIC ak madde yolları değişken olabilir ve liflerin modellenmesi, NAcc ve VS'yi orbitofrontal korteks ve medial prefrontal kortekste hedef alanlara bağlayan ilgili liflerin lokalizasyonuna izin verebilir (75).

Majör depresif bozukluk, DBS çalışmalarına konu olan başka bir psikiyatrik hastalıktır. Birkaç çalışma, VC/VS ve anterior singulat korteks (ACC) stimülasyonunun etkinliği ile ilgili tutarsız sonuçlar vermiştir (34,114). Bazı çalışmalarda depresif bozukluklarda medial ön beyin demetinin stimülasyonunun oldukça hızlı ve etkili olduğu bildirilirken (19,33), diğer çalışmalarda iyileşme izlenmemiştir (26). Tek vaka sunumu ve vaka serileri ile anoreksiya nervoza, şizofreni (21), bipolar bozukluk (48) ve opioid kullanım bozukluğu (91) dahil olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklarda DBS incelenmiştir.

Derin Beyin Stimülasyonu Teknolojisindeki Yenilikler

1. Donanım Yenilikleri

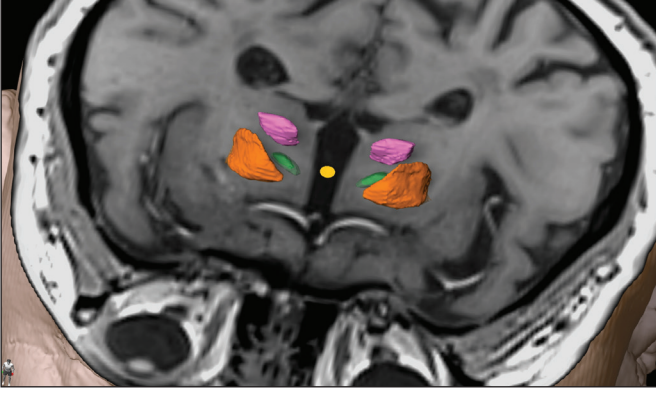
Son birkaç yılda DBS donanımlarında birçok özellik değişmiştir. Elektrotları pile (IPG) bağlayan uzatma kabloları esnek şekilde tasarlanırken, IPG'ler de cilt basısını ve kablo girişlerindeki bükülmeleri engellemek için kavisli modellere evrilmiştir. Daha yeni IPG'ler akımla çalışmaya başlamış, böylece iletilen enerji miktarının empedanslardaki değişkenliğe bağlı olmaması sağlanmıştır. Yeni IPG'lerde pulse width, dizartri ve kapsüller yan etki insidansını azaltacak şekilde küçük çaplı aksonları seçici olarak uyarabilmek için minimum 20 µs'ye düşürülebilir (28). Ek olarak, belirli sistemler, her kontakın ayrı bir akım kaynağına sahip olmasını sağlayan çoklu bağımsız akım kontrolü özelliğine sahiptir. Bu, akımı aynı anda birden fazla elektrot üzerinden parçalara ayırma veya aynı DBS elektrotunda iki farklı frekans kullanma olanağı sunar. Hareket bozuklukları nedeniyle DBS uygulanan hastalarının %75'inin postoperatif 10 yıl içinde en az bir kere manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (37). DBS cihazları 3T MRG için hâlâ güvenli kabul edilmemektedir. MRG uyumluluğundaki ilerlemeler ile düşük kaliteli görüntülemeye bağlı klinik araştırmalar-daki sınırlamaların ortadan kalkması beklenmektedir.

Yönlendirilmiş (directional) elektrotlar hastanın anatomisine göre uyarlanmış asimetrik bir doku aktivasyon hacminin (VTA) oluşturulmasına izin vermiştir (108). Yakın tarihli bir retrospektif inceleme, yönlendirilmiş elektrot kullanılan STN-DBS PH hastalarının %74'ünde ve Vim-DBS ET hastalarının %79'unda aktif olarak geleneksel stimülasyon ayarları yerine yönlendirilmiş ayarlama kullanıldığını göstermiştir (94). Ek olarak, 4 bağlantı noktalı, 32 kontaklı bir DBS cihazının (Vercise™ Genus, Boston Scientific, ABD) yakın zamanda onaylanması, daha fazla sayıda yönlendirilmiş elektrotlu DBS için fırsatlar sunacaktır.

PH'de STN-DBS aracılığıyla yüksek frekanslı stimülasyon parkinsonizmi hafifletmek için iyi bilinen bir uygulamadır. Ancak yüksek frekanslı stimülasyon uygulaması, PH'de hastalığın ilerlemesi, cerrahi yaralanma ve elektrik stimülasyonunun yan etkileri nedeniyle oluşabilen aksiyal özürüllükleri hafifletmede yetersiz kalmaktadır (40). PH'de düşük frekanslı stimülasyonla ilgili önceki yayınlar, aksiyal özürüllüğün hafifletildiğini ancak parkinsonizmdeki iyileşmenin azaldığını göstermiştir (36). Zamanla değişen yüksek frekanslı stimülasyon kullanan yeni DBS dalga biçimleri araştırılmaktadır. Bu teknolojinin daha düşük miktarda enerji kullanarak patolojik nöral devreyi daha etkili bir şekilde senkronize etmesi amaçlanmıştır. Aynı doğrultuda, iki farklı frekans (80 ve 130 Hz) kullanılarak değişken frekans stimülasyonu (VFS) sağlayabilen yeni bir DBS sistemi geliştirilmiştir (55). STN DBS ile tedavi edilen PH'de VFS'yi değerlendiren ön çalışmalar, geleneksel stimülasyon ayarlarına (130 Hz) kıyasla yürüyüşün donmasında iyileşme göstermiştir (56).

2. Yazılım Yenilikleri

DBS üreticileri, karmaşık programlama stratejileriyle ilgili zorlukları aşmak için destekleyici yazılım platformları geliştirmiştir. Bu yazılımlar ile yönlendirilmiş stimülasyonda uygun pulse width otomatik olarak hesaplanabilir, her bir elektrotu etkinlik ve olumsuz etki eşikleri için sırayla test etmek yerine önceden tanımlanmış bir VTA dikey eksen boyunca kademeli olarak hareket ettirebilir ve bu yazılımlar iş akışını basitleştirmek için otomasyon ve algoritmalar için fırsatlar sunar (79,108). Ayrıca bu yazılımlar ile MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) verilerinden hastaya ait anatomiyi yeniden oluşturmaya dayalı görüntü kılavuzlu bir programlama yaklaşımı mümkün olmaktadır. Ultra yüksek çözünürlüklü 7T MRG'ye dayanan, derin öğrenme nöral ağ modelleri kullanılarak STN veya GPi/GPe gibi belirli yapıların 3B anatomik modellenmesi ve lokalizasyonu sağlanır (59,107). Bu görüntüler preoperatif planlamada veya postoperatif elektrot yerleşimi kontrolünde kullanılabilir (Şekil 1). Anatomik ve fizyolojik hedeflerle ilgili olarak elektrot konumu hakkında elde edilen bilgi DBS programlama karmaşıklığını azaltır. Aynı zamanda, Medtronic SureTune™ ve Boston Scientific GUIDE™ XT gibi görselleştirme araçları başarı olasılığı en yüksek olanları belirlemek için çeşitli stimülasyon ayarları tarafından oluşturulan VTA'nın modellenmesine olanak tanır. Son olarak, Abbott sisteminde mevcut olan yeni bir yazılım ile hastalar bir uygulama indirerek cep telefonlarını ayrı bir kontrol cihazına ihtiyaç duymadan DBS ayarlarını değiştirmek için kullanabilmektedir.



Şekil 1: Güncel görüntü işleme programları ile manyetik rezonans görüntülerden hastaya özel otomatik segmentasyon yapılarak cerrahi hedefler 3B nesnelere dönüştürülebilir (**Mor:** Talamusun ventral intermediate çekirdeği, **Yeşil:** Subtalamik çekirdek, **Turuncu:** Globus pallidus internus).

3. Uzaktan Derin Beyin Stimülasyonu Programlaması

DBS cerrahisini takiben uzmanlar tarafından yürütülen postoperatif programlama, hastalarda optimal klinik etkinliğe ulaşmanın hayati bir parçasıdır (39). Bununla birlikte sınırlı uzman sayısı, zaman kısıtlamaları, uzman merkezlere ulaşma problemleri ve ek bakım maliyetleri gibi pratik sorunlar mevcuttur (87). Teletıp, hareket bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesi ve bakımında son on yılda çeşitli şekillerde test edilmiştir (6). Ayrıca pandeminin bir sonucu olarak, teletıp hareket bozuklukları topluluğunda geniş bir kabul görmüştür. Abbott kısa süre önce hem video konferans teletipini hem de uzaktaki klinisyenin stimülasyon değişiklikleri yapmak için hastanın IPG'sine internet üzerinden bağlanabilmesini sağlayan bir DBS teletıp çözümü (NeuroSphere™ Virtual Clinic) için FDA onayı almıştır.

4. Derin Beyin Stimülasyonunda Nöral Sinyallerin Kaydedilmesi

Salınımlı nöral ağların elektrofizyolojik kayıtları, DBS araştırmalarında önemli bir araçtır. Önceki çalışmalarda, intraoperatif lokal alan potansiyelleri (LAP) kaydedilebilmiştir. Ancak postoperatif sınırlı veri kaydı yapılabilmesi nedeniyle patofizyoloji çalışmaları sınırlı kalmaktadır. LAP kayıtlarının yapılabilmesi ile (a) sinyaller hastanın kliniği ile ilişkilendirilebilirse hastane dışındaki sonuçların objektif ölçümleri sağlanabilir (82); (b) sinyaller terapötik müdahaleler ile ilişkilendirilebilirse tedaviyi optimize etmeye ve DBS programlamaya rehberlik edebilir (110); ve (c) sinyaller hem hastanın kliniği hem de terapötik müdahaleler ile ilişkilendirilebilirse zamanla semptomlardaki değişikliklere uyum sağlayan kapalı döngü (closed-loop) sistemler uygulanabilir (116). Bu sinyalleri kaydedebilen ilk cihazların kullanımıyla birlikte, bu fırsatlar daha geniş çapta kullanılabilir hâle gelmiştir (50). Ancak mevcut teknoloji ile kardiyak ritim ve hareket artefaktlarına henüz çözüm bulunamadığından kullanımları hâlâ sınırlıdır. Ayrıca bu sistemlerin güç ihtiyacı fazla olduğundan IPG'lerin daha erken değiştirilmesi gerekliliği de hastalar tarafından tercih edilmeyen bir faktördür.

5. Cerrahi Yaklaşımda Yenilikler

a. Robot Destekli Cerrahi

DBS, beyin biyopsileri ve terapötik ablasyonların cerrahi doğruluğunu daha da artırmak için yeni nesil robotik cihazlar (PUMA, NeuroMate, ROSA ve Renaissance gibi) kullanılmaya başlanmıştır (38). DBS cerrahisinde birincil hedef elektrotların yerleştirilmesindeki hatayı en aza indirmektir. Preoperatif ve intraoperatif registrasyon, görüntülemenin kalitesi, görüntü birleştirme hatası, stereotaktik çerçeve registrasyon keskinliği, çerçeveli veya çerçevesiz cerrahi, mikroelektrot sürücü keskinliği, sabitleme pinlerinin aşırı sıkılması, uzun süreli kullanım veya tekrarlanan sterilizasyon işlemlerinden kaynaklanan değişikliklere bağlı stereotaktik çerçevenin neden olduğu deformasyon, X, Y, Z koordinatlarının manuel olarak girilmesindeki hatalar, intraoperatif görüntüleme kalitesi ve duratomi sonrası geçen süre dahil olmak üzere birçok faktör stereotaktik cerrahilerdeki hatalara katkıda bulunabilir (10). Bu değişkenler arasında hatanın en aza indirilebileceği ilk seçenek çerçeve koordinatlarının manuel ayarlanması yerine robotik tabanlı bir sistem kullanılmasıdır. Robotik sistemlerin de kendi hata payları olsa da cihazlara entegre edilen kalibrasyon algoritmaları bunları minimize eder. Ayrıca tüm robotik cihazlarda görüntü alma, birleştirme ve registrasyon dizilerinden sonra hedefleme kesinliğini doğrulamak için yöntemler bulunur ve bu da hedeflemenin sonradan değiştirilebilmesine olanak tanır. Yakın tarihteki bir meta-analizde 27 çalışmanın DBS implantasyon tekniklerini karşılaştırmış ve havuzlanmış ortalama hedefleme hatasının tüm modalitelerde 1,91 mm olduğu bulunmuştur (89). Ayrıca robot kullanımının ortalama hedefleme hatasında 0,79 mm'lik bir azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür.

b. Genel Anestezi Altında Derin Beyin Stimülasyonu

Genel anestezi altında (GAA) yapılan DBS'ye olan ilgi hasta ve cerrah konforu nedeniyle son birkaç yılda artmıştır (8,18,35,73). Uyanık DBS cerrahisi ile arasındaki temel fark, elektrot pozisyonunun intraoperatif olarak doğrulanma yöntemidir. Bazı merkezler, GAA elektrot pozisyonunu doğrulamak için preoperatif MRG ile birleştirilmiş intraoperatif BT veya MRG kullanmaktadır (23,80). GAA DBS cerrahisinin sonuçları ve komplikasyon oranlarının, uyanık DBS'de elektrot yerleşimini doğrulamak için mikroelektrot kayıt kullanan eski çalışmalar ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir (64). İntraoperatif BT veya MRG rehberliğinin bir avantajı, duratomi sonrası görülen beyin şişmesini hesaba katma yeteneğidir (76). Hedefleme doğruluğu açısından bazı çalışmalar GAA-DBS ile elde edilen doğruluğun uyanık cerrahiye göre daha yüksek olduğunu gösterirken (69), fark olmadığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (118). Son çalışmalar, intraserebral kanama, enfeksiyon ve epilepsi insidansının GAA ve uyanık DBS'de benzer olduğunu göstermiştir (17,51,73). Ancak postoperatif pnömosefali ve beyin şişme miktarı uyanık cerrahide daha fazla bulunmuştur (63).

6. Derin Beyin Stimülasyonu Görüntülemesinde Yenilikler

Gelişmiş görüntüleme teknikleri, DBS hedeflerinin görselleştirilmesini iyileştirmeyi amaçlar. Hedeflerin daha kolay görselleştirilmesi için yeni MR sekansları test edilmektedir. Nörogörüntülemelerdeki ilerlemeler, uyanık ve GAA DBS için

stereotaktik hedeflemeyi geliştirmeyi, potansiyel olarak DBS programlamasını optimize etmeyi ve nihayetinde hasta seçimine yardımcı olmayı amaçlar. Konvansiyonel DBS planlaması, komissürler ve ventriküller gibi belirli yer işaretlerine göre stereotaktik hedef konumu tanımlar (12). Yüksek alan ve ultra yüksek alan MRG'nin (7T) ortaya çıkışı, bu yer işaretlerinin görselleştirilmesini önemli ölçüde iyileştirmiştir (1).

a. STN Görüntüleme

STN, posterior ve dorsal yerleşimli sensörimotor alan, orta kısmında birleştirici alan ve en anterior ve ventral bölgede limbik alan olmak üzere üçlü fonksiyonel organizasyona sahip bir merkezdir. Yüksek çözünürlüklü MRG ve görüntü işleme teknikleri ile bu fonksiyonel alanları görselleştirmek mümkün olmuştur (90). Bu yenilikler, bu işlevsel STN alanlarına göre elektrot konumunu açıklamaya yardımcı olur ve bu da verimli programlama için önemli bilgiler sağlayabilir (99). STN, lateralde kortikospinal yolak, posteriorda medial lemniskus ve ventromedialde okülomotor yolak dahil olmak üzere birçok kritik ak madde yolağına yakındır. STN'nin motor korteks, non-motor korteks ve bazal gangliyonlarla çok sayıda bağlantısı vardır. Bu yoğun ak madde demetleri, özellikle STN'nin çevresinde çaprazlayan liflere sahiptir, bu da doğrudan STN hedeflemesi için DTI kullanmayı zorlaştırır. Bununla birlikte, optimize edilmiş MRG sekansları kullanılarak, STN ve çevresindeki ak madde yolakları görüntülenebilir (5). Elektrotların subtalamik bölgedeki belirli ak madde yolaklarına yakınlığı, belirli merkezleri stimüle etmek için önemlidir. Akram ve ark. (3) prefrontal korteks ve süplemanter motor alanla daha fazla bağlantıya sahip DBS stimülasyonu hacimlerinin rijidite, yalnızca süplemanter motor alana bağlantıları olanların bradikinezi ve birincil motor korteks bağlantıları olanların ise tremor iyileşmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yolaklara özgü klinik etkiler göz önüne alındığında, iyi klinik sonuçlar verme olasılığı en yüksek olan STN-DBS konumunu belirlemek için otomatik algoritmalar geliştirilmiştir (65).

b. GPi Görüntüleme

GPi, karmaşık fonksiyonel anatomisi nedeniyle zorlu bir hedeftir. GPi stimülasyonu etkileri bölgeye özgüdür, öyle ki ventral GPi'nin stimülasyonu levodopa kaynaklı diskineziyi iyileştirirken, dorsal stimülasyonu diskineziyi indükleyebilir (7). Bu nedenle, DBS cerrahisi sırasında ilgili GPi alt bölgelerini ayırt etmek çok önemlidir. Fast gray matter acquisition T1 inversion recovery (FGATIR) gibi özel sekanslar ile GPi'nin görüntülenmesi sağlanabilmektedir (109). Bununla birlikte, sınırlı görüntü çözünürlüğü, GPi ile talamus ve striatum arasındaki yüksek yoğunluklu, kısa menzilli efferent ve afferent bağlantılar, serebral pedünküllere yakınlık ve nörodejeneratif bozukluklarda ak madde dejenerasyonuna bağlı difüzyon sinyal kaybı gibi zorluklar nedeniyle standart MRG ile doğru parselasyon her zaman mümkün değildir. Bu sınırlamalara rağmen, kaudal-lateral GPi'nin putamen ile ve posteroventral GPi'nin STN ve ventral talamus ile bağlantılı olduğu gösterilmiş ve posteroventral GPi'nin GPi-DBS için ideal hedef olduğu saptanmıştır (25). GAA ve uyanık DBS sırasında stereotaktik hedeflemeye yardımcı olmak için motor ve non-motor GPi alt bölgelerini tanımlamak için çalışmalar devam etmektedir.

c. Talamik Hedeflerin Bağlantı (Konektom) Tabanlı Görüntüleme

DBS'nin etkisini, hedef bölgenin kendisi tarafından lokal modülasyonu yoluyla uyguladığı uzun zamandır düşünülmekteydi ve etkili DBS için optimal hedef noktaları belirlenerek bunlara odaklanıldı. Bununla birlikte son çalışmalar ile DBS'nin lif yolaklarını veya nöral ağları modüle ettiğini ve bu tür etkilerin optimal tedavi sonucu için eşit derecede önemli olabileceği düşünülmektedir (2,52,74). Vim çekirdek sınırları standart MRG'de kolayca görülmediğinden, birkaç grup Vim'i görselleştirmek için DTI kullanmaya çalışmıştır. Klein ve ark. tremoru önemli ölçüde azaltan DBS konumlarının DRIT'nin komşuluğunda olduğunu göstermiştir (62). DRIT hem deterministik hem de olasılıksal yöntemlerle kolayca görüldüğünden, DTI da doğrudan ve dolaylı VIM hedeflemede görüntülemeye dahil edilmiştir (60). Vim'e yönelik DTI tabanlı hedefleme yakın zamanda tanımlanmıştır (97). Yazarlar bu tekniği kullanarak DTI ve mikroelektrot kayıt (MER) arasında Vim'in konumu ve uzantısı açısından yüksek uyum saptamışlardır (61). Ayrıca konektivite çalışmaları ile DBS'ye bağlı klinik iyileşmenin yalnızca elektrotların konektivite profillerine dayalı olarak tahmin edilebileceği gösterilmiştir (52). Bu da ileride bağlantı tabanlı görüntülemenin DBS etki mekanizmasında çok önemli bir rol oynayabileceğini ve merkezler arasında tedavi sonucunu tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermiştir.

■ KRONİK AĞRIDA NÖROMODÜLASYON

Kronik ağrı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili veya buna benzer hoş olmayan bir duyu ve duygusal deneyim olarak tanımlanmıştır (93). Prevalansı %11 ila %40 arasında değişmektedir. Akut ağrının ne zaman kronikleştğine dair net bir eşik olmamasına rağmen, ağrının beklenen iyileşme periyodunun (3 ay) ötesinde devam etmesi genellikle patolojik olarak kabul edilir (112). Kronik ağrıda beklenti sorunu ortadan kaldırmaktan çok onu kontrol etmeye yöneliktir. Diğer hastalıklarda olduğu gibi, kronik ağrıda da periferik ve santral duyarlılaşma, yeni nöral bağlantılar ve patolojiye özgü beyin değişiklikleri görülür (13). Yeterli ağrı yönetimi ile yaşam kalitesi göstergelerinin ve nöroplastik değişikliklerin geri döndürülebilir olabileceğine dair kanıtlar vardır (102).

Ağrı, bir dizi biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörün dinamik bir sonucudur; bu nedenle kılavuzlar, ideal olarak kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı kullanan, multidisipliner tedaviyi tavsiye etmektedir. Nöropatik ağrı ve nöropatik olmayan ağrı, çeşitli opioid olmayan ilaç sınıflarıyla tedavi edilir. Opioid ile de yanıt alınmayan hastalarda invaziv, minimal invaziv ve invaziv olmayan nöromodülasyon tedavileri kullanılır. Bu tedaviler, spinal kord stimülasyonu (SKS), dorsal kök ganglion stimülasyonu (DKGS), motor korteks stimülasyonu (MKS) ve DBS, periferik stimülasyon (PS) gibi invaziv tedavilerin yanı sıra tekrarlayan transkranyal manyetik stimülasyonu, transkranyal doğru akım stimülasyonu ve transkutan elektriksel sinir stimülasyonu gibi non-invaziv tedavileri içerir. Bu bölümde yalnızca invaziv girişimler anlatılacaktır.

1. Spinal Stimülasyon

a. Spinal Kord Stimülasyonu

SKS, dorsal kolonların arkasındaki epidural boşluğa uzanan iki elektrota ve bunların bağlandığı bir IPG'yi içerir. SKS'nin ağrıyı inhibe ettiği ve nöroplastisiteyi indüklediği mekanizmalar karmaşıktır, ancak kısmen Aβ liflerinin ve inhibitör internöronların aktivasyonu ile dorsal boynuz nöronlarının geçitlenmesi ile ilgili görünmektedir (78). Fonksiyonel MRG çalışmaları, eşik üstü stimülasyonun aynı zamanda frontal girus, limbik ve talamik alanları farklı şekilde aktive ettiğini göstermektedir (29). Klinik veriler temelinde, SKS'nin denemelere yanıt veren hastalarda nöropatik olmayan veya santral ağrıya kıyasla nöropatik ağrıyı azaltma ve yaşam kalitesini iyileştirmede daha etkili olduğu kabul edilmektedir (32). Bölgesel ağrısı olan, daha konservatif tedavilerin anlamlı fayda sağlamadığı, pozitif bir deneme ($\geq 50\%$ ağrı azalması) sonucu olan hastalarda SKS düşünülebilir.

SKS tedavisi lomber veya alt ekstremitte ağrısı için kısa süreli (30 μ s), yüksek frekanslı (10000 Hz) ve düşük amplitüdü (1-5 mA) elektriksel stimülasyon pulslarını parestezi olmadan T8-T11 seviyelerine iletir (57). Bu ampirik elektrot yerleşimi, hasta tarafından bildirilen ağrı modellerindeki anatomik varyasyonu veya değişkenliği hesaba katmaz. Yüksek frekanslı SKS, iyi seçilmiş hastalarda (ikincil kazanç, eşlik eden psikopatoloji ve yüksek doz opioid tedavisi gibi başarısızlık için risk faktörleri olmayanlar) kronik nöropatik ağrıda potansiyel olarak etkilidir. Birçok çalışmada konvansiyonel SKS'nin kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS) (58), başarısız bel cerrahisi sendromu (FBSS) (66) ve nöropatide (106) iyileştirilmiş yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Burst SKS, spesifik bir frekans (500 Hz) ve pulse width ile (1 ms) saniyede 40 kez iletilen ardışık beş dalga dizisi uygulayan düşük enerjili bir modalitedir (15). Burst SKS'de konvansiyonel SKS'ye göre ağrıda azalma ve yaşam kalitesinde artış daha iyi bulunmuştur (53,100). Klinisyenlerin stimülasyon değişkenlerini ayarladığı konvansiyonel SKS'nin aksine kapalı döngü stimülasyon uyarılmış bileşik aksiyon potansiyellerinin gerçek zamanlı kaydı ile ölçülen ve hedeflenen uyarılmış bileşik aksiyon potansiyelleri arasındaki farkı en aza indirmek için stimülasyon yoğunluğunu ayarlar (95). Yakın tarihli bir randomize çalışmada sırt ve bacak ağrısı olan hastalarda konvansiyonel SKS'ye göre 12 aylık dönemde ağrıyı azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada önemli farklar bildirilmiştir (77).

b. Dorsal Kök Ganglion Stimülasyonu

Nöral foramenlere elektrotlar yerleştirilerek yapılan DKGS ağrıyı hafifletmek için birincil duyuşal birimlerden gelen ağrı lifi aksiyon potansiyeli sinyallerini bloke edebilir (16). Bu yöntem T10'dan S2'ye kadar spesifik dermatom dağılımında ağrısı olan hastalar için düşünülür. CRPS için DKGS'yi konvansiyonel SKS ile karşılaştıran bir çalışma ağrıyı azaltmada ve yaşam kalitesini arttırmada DKGS'nin daha iyi olduğunu göstermiştir (31). DKGS'nin invazivliği SKS'ye benzese de modifiye yerleştirme tekniği gerektirir ve daha yüksek bir komplikasyon görülebilir (105).

2. Periferik Stimülasyon

Periferik stimülasyonu (PS) uzun süredir var olmasına rağmen,

cihazlar açık cerrahi tekniklerden PS için özel olarak tasarlanmış, perkütan olarak yerleştirilen cihazlara dönüşmüştür. Kablosuz PS cihazları, implante edilebilir elektrotlar, bir mikroişlemci alıcısı ve harici veya dahili bir minyatür IPG'den oluşur (46). PS tipik olarak, ağrı bir veya bazen iki sinire sınırlı olduğunda düşünülür. Az katılımcılı, plasebo kontrollü ve karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları inme sonrası omuz ağrısında (14), bel ağrısında (47), fantom ağrısında (46) ve travma sonrası sinir ağrısının azalmasında uzun vadeli iyileşme göstermektedir.

3. Santral Sinir Sistemi Stimülasyonu

a. Derin Beyin Stimülasyonu

Kronik ağrı için en yaygın DBS hedefleri duyuşal talamus, periakvaduktal (PAG) veya periventriküler gri madde (PVG) ve ACC'dir (45). Çoğu ülkede DBS kronik ağrı için etiket dışı kullanılmaktadır. Genel olarak, en iyi cerrahi adaylar, daha konservatif tedavilere dirençli, objektif patolojisi olan şiddetli ve sakatlayıcı nöropatik ağrısı olan hastalardır. Kronik nöropatik ağrının tedavisinde DBS'nin uzun vadeli sonuçları oldukça değişkendir ve çoğunlukla hastaların %20-80'inde pozitif bir yanıt görülmektedir (9). Bu değişkenlik tedavi edilen hastalıkların çeşitliliği, farklı seçim kriterleri, anatomik hedeflemedeki farklılıklar ve farklı takip sürelerinden kaynaklanmaktadır. Genel olarak, daha iyi bir klinik sonlanımla ilişkili tanımlar, CRPS, fantom ağrısı ve periferik nöropatileri içerir (45). Ventral posteromedial veya ventral posterolateral talamik çekirdeklere veya PAG veya PVG'ye veya her ikisi hedeflenmiş 37 ve 169 hastalık iki açık etiketli çalışmada 2. yıl ağrı azalması sırasıyla %13,5 ve %17,8 olarak bildirilmiştir (20). DBS'de ilgi odağı olan başka bir ağrı tipi baş ağrısıdır. Dört kohorttan 40 küme baş ağrısı olan hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, Nowacki ve ark. (84) ortalama 44 aylık bir takipte küme baş ağrısı sıklığında ortalama %77'lik bir azalma saptamışlardır. Küme baş ağrısı için optimal DBS hedefi hâlâ tartışmalıdır, bazı raporlar posterior hipotalamusu önerirken diğer çalışmalarda daha kaudal hedef alınmıştır (43).

b. Motor Korteks Stimülasyonu

MKS, ağrı işlemede önemli rol oynayan motor korteks ve altındaki lifleri uyaran bir alana elektrotların beyin yüzeyi boyunca yerleştirilmesini içerir. Ağrılı olarak inme sonrası ağrı, trigeminal nevalji, CRPS ve fantom ağrısı olan 198 hastayı değerlendiren 12 çalışmalık sistematik bir derleme, değişken takiplerde inme sonrası ağrı için %35 ve trigeminal nevalji için %47 ağrı azalması bildirmiştir (81). Altı çalışmayı ve 64 hastayı içeren bir başka sistematik derleme, inme sonrası ağrı ve brakial pleksus avulsiyonu ile karşılaştırıldığında CRPS, fantom ağrısı ve yüz ağrısında yaşam kalitesinde daha iyi sonuçlar bulmuştur (88). Birkaç RKÇ nöropatik ağrı için değişken sonuçlar vermiştir. İki çalışmada sham veya düşük stimülasyon ayarlarına kıyasla hiçbir fayda gösterilemezken (71,92), üç çalışmada etkinlik gösterilmiştir (72,83,115).

Gelecekteki Kullanımlar

Ağrıda nöromodülasyonun kullanımı son yıllarda artmış olsa da invaziv tedavilerin geleceği büyük olasılıkla etkinliği belgeleyen yüksek kaliteli çalışmalara bağlıdır. Klinik çalışmaların

iyileştirilmesi ve etkinlik kaybını önleme stratejileri de ağırdaki nöromodülasyonun devamlılığı için önemli olacaktır. Mevcut literatür çoğunlukla biyomedikal bir çerçeve ile sınırlıdır, ancak gelecekteki çalışmalar nöromodülatör tedavileri disiplinler arası bir biyopsikososyal model bağlamında değerlendirmelidir. Nöromodülasyondaki ilerleme, altta yatan nörofizyolojik mekanizmaların daha iyi bir şekilde anlaşılması, nörofizyolojik etkiler ve fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişkinin ve sonlanımı etkileyen klinik ve klinik olmayan faktörlerin daha iyi tanımlanmasını gerektirir. Nöromodülatör tekniklerin klinik uygulamaları, uzun vadeli etkinlik ve güvenlik verilerini kapsayan hastaya özel stimülasyon protokolleri olmadan ilerleyemez.

■ SONUÇ

Nöromodülasyon, inatçı semptomlardan mustarip ve başka tedavi yöntemleri ile yönetilemeyen hastalar için kullanılmalıdır. Nöromodülasyon için implante edilebilir cihazlar, hızla genişleyen bir hasta popülasyonu ve buna karşılık gelen hastalıklar için oldukça etkili tedaviler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Halihazırda hayvan modellerinde kullanılan ileri teknolojiler, çeşitli nöromodülasyon formlarını geliştirmiş işlevler, genişletilmiş uygulamalar, iyileştirilmiş fayda ve azaltılmış invazivlik sunduğu bir gelecek vadetmektedir. Malzeme bilimi, elektrik-elektronik mühendisliği ve yumuşak malzeme mekaniği alanındaki son gelişmeler, stimülasyon ve algılamada kompleks yeteneklere sahip, kapalı döngü ve kablosuz çalışma yöntemleri olan, son derece işlevsel, doku uyumlu platformlara zemin hazırlamaktadır.

■ KAYNAKLAR

- Abosch A, Yacoub E, Ugurbil K, Harel N: An assessment of current brain targets for deep brain stimulation surgery with susceptibility-weighted imaging at 7 tesla. *Neurosurgery* 67:1745-1756; discussion 1756, 2010
- Accolla EA, Herrojo Ruiz M, Horn A, Schneider GH, Schmitz-Hubsch T, Draganski B, Kuhn AA: Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain* 139:2503-2515, 2016
- Akram H, Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Georgiev D, Mahlkecht P, Hyam J, Foltynie T, Limousin P, De Vita E, Jahanshahi M, Hariz M, Ashburner J, Behrens T, Zrinzo L: Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage* 158:332-345, 2017
- Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, Jimenez-Ponce F, Kuhn J, Lenartz D, Mallet L, Nuttin B, Real E, Segalas C, Schuurman R, du Montcel ST, Menchon JM: Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One* 10:e0133591, 2015
- Barkhoudarian G, Klochkov T, Sedrak M, Frew A, Gorgulho A, Behnke E, De Salles A: A role of diffusion tensor imaging in movement disorder surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 152:2089-2095, 2010
- Beck CA, Beran DB, Biglan KM, Boyd CM, Dorsey ER, Schmidt PN, Simone R, Willis AW, Galifianakis NB, Katz M, Tanner CM, Dodenhoff K, Aldred J, Carter J, Fraser A, Jimenez-Shahed J, Hunter C, Spindler M, Reichwein S, Mari Z, Dunlop B, Morgan JC, McLane D, Hickey P, Gauger L, Richard IH, Mejia NI, Bwala G, Nance M, Shih LC, Singer C, Vargas-Parra S, Zadikoff C, Okon N, Feigin A, Ayan J, Vaughan C, Pahwa R, Dhall R, Hassan A, DeMello S, Riggare SS, Wicks P, Achey MA, Elson MJ, Goldenthal S, Keenan HT, Korn R, Schwarz H, Sharma S, Stevenson EA, Zhu W, Connect. Parkinson Investigators: National randomized controlled trial of virtual house calls for Parkinson disease. *Neurology* 89:1152-1161, 2017
- Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, Pidoux B, Cornu P, Marsault C, Agid Y: Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 49:1564-1569, 1997
- Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ: Comparison of awake vs. asleep surgery for subthalamic deep brain stimulation in parkinson's disease. *Neuromodulation* 21:541-547, 2018
- Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL: Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 72:221-230; discussion 231, 2013
- Bot M, van den Munckhof P, Bakay R, Sierens D, Stebbins G, Verhagen Metman L: Analysis of stereotactic accuracy in patients undergoing deep brain stimulation using nexframe and the leksell frame. *Stereotact Funct Neurosurg* 93:316-325, 2015
- Bourzac K: Neuroscience: Rewiring the brain. *Nature* 522:S50-52, 2015
- Breit S, LeBas JF, Koudsie A, Schulz J, Benazzouz A, Pollak P, Benabid AL: Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: A comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography. *Neurosurgery* 62 Suppl 2:840-852, 2008
- Cauda F, Palermo S, Costa T, Torta R, Duca S, Vercelli U, Geminiani G, Torta DM: Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin* 4:676-686, 2014
- Chae J, Yu DT, Walker ME, Kirsteins A, Elovic EP, Flanagan SR, Harvey RL, Zorowitz RD, Frost FS, Grill JH, Fang ZP: Intramuscular electrical stimulation for hemiplegic shoulder pain: A 12-month follow-up of a multiple-center, randomized clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil* 84:832-842, 2005
- Chakravarthy K, Kent AR, Raza A, Xing F, Kinf TM: Burst spinal cord stimulation: Review of preclinical studies and comments on clinical outcomes. *Neuromodulation* 21:431-439, 2018
- Chao D, Zhang Z, Mecca CM, Hogan QH, Pan B: Analgesic dorsal root ganglionic field stimulation blocks conduction of afferent impulse trains selectively in nociceptive sensory afferents. *Pain* 161:2872-2886, 2020
- Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Ponce FA: Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in "awake" and "asleep" deep brain simulation. *J Neurosurg* 127:360-369, 2017

18. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Shill HA, Moguel-Cobos G, Troster AI, Dhall R, Ponce FA: Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg* 130:109-120, 2018
19. Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, Kilian H, Bostrom J, Greschus S, Hurlmann R, Klein ME, Spanier S, Sajonz B, Urbach H, Schlaepfer TE: Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: A gateway trial. *Neuropsychopharmacology* 44:1224-1232, 2019
20. Coffey RJ: Deep brain stimulation for chronic pain: Results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med* 2:183-192, 2001
21. Corripio I, Roldan A, McKenna P, Sarro S, Alonso-Solis A, Salgado L, Alvarez E, Molet J, Pomarol-Clotet E, Portella M: Target selection for deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 112:110436, 2022
22. Coude D, Parent A, Parent M: Single-axon tracing of the corticosubthalamic hyperdirect pathway in primates. *Brain Struct Funct* 223:3959-3973, 2018
23. Cui Z, Pan L, Song H, Xu X, Xu B, Yu X, Ling Z: Intraoperative MRI for optimizing electrode placement for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *J Neurosurg* 124:62-69, 2016
24. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF: Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: A prospective, controlled, randomized, double-blind study. *Epilepsia* 58:1728-1733, 2017
25. da Silva NM, Ahmadi SA, Tafula SN, Cunha JPS, Botzel K, Vollmar C, Rozanski VE: A diffusion-based connectivity map of the GPI for optimised stereotactic targeting in DBS. *Neuroimage* 144:83-91, 2017
26. Davidson B, Giacobbe P, Mithani K, Levitt A, Rabin JS, Lipsman N, Hamani C: Lack of clinical response to deep brain stimulation of the medial forebrain bundle in depression. *Brain Stimul* 13:1268-1270, 2020
27. Davidson B, Suresh H, Goubran M, Rabin JS, Meng Y, Mithani K, Pople CB, Giacobbe P, Hamani C, Lipsman N: Predicting response to psychiatric surgery: A systematic review of neuroimaging findings. *J Psychiatry Neurosci* 45:387-394, 2020
28. Dayal V, Grover T, Tripoliti E, Milabo C, Salazar M, Candelario-McKeown J, Athauda D, Zrinzo L, Akram H, Hariz M, Limousin P, Foltynie T: Short versus conventional pulse-width deep brain stimulation in parkinson's disease: A randomized crossover comparison. *Mov Disord* 35:101-108, 2020
29. 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
30. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, Duncan JS: The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *Lancet* 378:1388-1395, 2011
31. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, Staats P, Burton AW, Burgher AH, O Bray J, Scowcroft J, Golovac S, Kapural L, Paicius R, Kim C, Pope J, Yearwood T, Samuel S, McRoberts WP, Cassim H, Netherton M, Miller N, Schaufele M, Tavel E, Davis T, Davis K, Johnson L, Mekhail N: Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: A randomized comparative trial. *Pain* 158:669-681, 2017
32. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, Levy RM, Abejon D, Buchser E, Burton A, Buvanendran A, Candido K, Caraway D, Cousins M, DeJongste M, Diwan S, Eldabe S, Gatzinsky K, Foreman RD, Hayek S, Kim P, Kinfe T, Kloth D, Kumar K, Rizvi S, Lad SP, Liem L, Linderoth B, Mackey S, McDowell G, McRoberts P, Poree L, Prager J, Raso L, Rauck R, Russo M, Simpson B, Slavin K, Staats P, Stanton-Hicks M, Verrills P, Wellington J, Williams K, North R: The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 17:515-550; discussion 550, 2014
33. Dobrossy MD, Ramanathan C, Ashouri Vajari D, Tong Y, Schlaepfer T, Coenen VA: Neuromodulation in psychiatric disorders: Experimental and clinical evidence for reward and motivation network deep brain stimulation: Focus on the medial forebrain bundle. *Eur J Neurosci* 53:89-113, 2021
34. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, Eskandar EN, Baltuch GH, Machado AD, Kondziolka D, Cusin C, Evans KC, Price LH, Jacobs K, Pandya M, Denko T, Tyrka AR, Brelje T, Deckersbach T, Kubu C, Malone DA Jr: A Randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 78:240-248, 2015
35. Engelhardt J, Caire F, Damon-Perriere N, Guehl D, Branchard O, Auzou N, Tison F, Meissner WG, Krim E, Bannier S, Benard A, Sitta R, Fontaine D, Hoarau X, Burbaud P, Cuny E: A phase 2 randomized trial of asleep versus awake subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 99:230-240, 2021
36. Fagundes VC, Rieder CR, da Cruz AN, Beber BC, Portoguez MW: Deep brain stimulation frequency of the subthalamic nucleus affects phonemic and action fluency in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2016:6760243, 2016
37. Falowski S, Safriel Y, Ryan MP, Hargens L: The rate of magnetic resonance imaging in patients with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 94:147-153, 2016
38. Faraji AH, Kokkinos V, Sweat JC, Crammond DJ, Richardson RM: Robotic-assisted stereotaxy for deep brain stimulation lead implantation in awake patients. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 19:444-452, 2020
39. Farris S, Giroux M: Retrospective review of factors leading to dissatisfaction with subthalamic nucleus deep brain stimulation during long-term management. *Surg Neurol Int* 4:69, 2013
40. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR: Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 11:98-110, 2015

41. Fayad SM, Guzick AG, Reid AM, Mason DM, Bertone A, Foote KD, Okun MS, Goodman WK, Ward HE: Six-nine year follow-up of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *PLoS One* 11:e0167875, 2016
42. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ: Deep brain stimulation for essential tremor: A systematic review. *Mov Disord* 25:1550-1559, 2010
43. Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Geraud G, Fabre N, Navez M, Lucas C, Dubois F, Sol JC, Paquis P, Lemaire JJ: Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain* 133:1214-1223, 2010
44. Fornai F, Ruffoli R, Giorgi FS, Paparelli A: The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci* 33:2169-2178, 2011
45. Frizon LA, Yamamoto EA, Nagel SJ, Simonson MT, Hogue O, Machado AG: Deep brain stimulation for pain in the modern era: A systematic review. *Neurosurgery* 86:191-202, 2020
46. Gilmore CA, Ilfeld BM, Rosenow JM, Li S, Desai MJ, Hunter CW, Rauck RL, Nader A, Mak J, Cohen SP, Crosby ND, Boggs JW: Percutaneous 60-day peripheral nerve stimulation implant provides sustained relief of chronic pain following amputation: 12-month follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*, 2019 (Online ahead of print)
47. Gilmore CA, Kapural L, McGee MJ, Boggs JW: Percutaneous peripheral nerve stimulation for chronic low back pain: Prospective case series with 1 year of sustained relief following short-term implant. *Pain Pract* 20:310-320, 2020
48. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, Kayser S, Brauer A, Coenen VA, Schlaepfer TE: Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. *CNS Spectr* 22:254-257, 2017
49. Gooneratne IK, Green AL, Dugan P, Sen A, Franzini A, Aziz T, Cheeran B: Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:1174-1182, 2016
50. Goyal A, Goetz S, Stanslaski S, Oh Y, Rusheen AE, Klassen B, Miller K, Blaha CD, Bennet KE, Lee K: The development of an implantable deep brain stimulation device with simultaneous chronic electrophysiological recording and stimulation in humans. *Biosens Bioelectron* 176:112888, 2021
51. Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, Halpern CH: Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: A critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:687-691, 2018
52. Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, Schmitz-Hubsch T, Nickl R, Kupsch A, Volkmann J, Kuhn AA, Fox MD: Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol* 82:67-78, 2017
53. Hou S, Kemp K, Grabis M: A Systematic evaluation of burst spinal cord stimulation for chronic back and limb pain. *Neuromodulation* 19:398-405, 2016
54. Ilic TV, Ilic NV: Plastic reorganisation of human motor cortex. *Vojnosanit Pregl* 69:891-898, 2012
55. Jia F, Hu W, Zhang J, Wagle Shukla A, Almeida L, Meng FG, Okun MS, Li L: Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Rationale and hypothesis. *Parkinsonism Relat Disord* 39:27-30, 2017
56. Jia F, Zhang J, Wang H, Liang Z, Liu W, Wang X, Liu Y, Guo Y, Ling Z, Cai X, Wu X, Wu J, Lv W, Xu X, Zhang W, Li L: Variable- versus constant-frequency deep-brain stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 20:749, 2019
57. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan 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* 79:667-677, 2016
58. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, van den Wildenberg FA: Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343:618-624, 2000
59. Kim J, Duchin Y, Shamir RR, Patriat R, Vitek J, Harel N, Sapiro G: Automatic localization of the subthalamic nucleus on patient-specific clinical MRI by incorporating 7 T MRI and machine learning: Application in deep brain stimulation. *Hum Brain Mapp* 40:679-698, 2019
60. Kincses ZT, Szabo N, Valalik I, Kopniczky Z, Dezsi L, Klivenyi P, Jenkinson M, Kiraly A, Babos M, Voros E, Barzo P, Vecsei L: Target identification for stereotactic thalamotomy using diffusion tractography. *PLoS One* 7:e29969, 2012
61. King NKK, Krishna V, Basha D, Elias G, Sammartino F, Hodaie M, Lozano AM, Hutchison WD: Microelectrode recording findings within the tractography-defined ventral intermediate nucleus. *J Neurosurg* 126:1669-1675, 2017
62. Klein JC, Barbe MT, Seifried C, Baudrexel S, Runge M, Maarouf M, Gasser T, Hattingen E, Liebig T, Deichmann R, Timmermann L, Weise L, Hilker R: The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology* 78:787-795, 2012
63. Ko AL, Magown P, Ozpinar A, Hamzaoglu V, Burchiel KJ: Asleep Deep brain stimulation reduces incidence of intracranial air during electrode implantation. *Stereotact Funct Neurosurg* 96:83-90, 2018
64. Kochanski RB, Sani S: Awake versus asleep deep brain stimulation surgery: Technical considerations and critical review of the literature. *Brain Sci* 8(1):17, 2018
65. Krishna V, Sammartino F, Rabbani Q, Changizi B, Agrawal P, Deogaonkar M, Knopp M, Young N, Rezai A: Connectivity-based selection of optimal deep brain stimulation contacts: A feasibility study. *Ann Clin Transl Neurol* 6:1142-1150, 2019
66. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB: Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 132:179-188, 2007
67. Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314-319, 2000
68. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ: Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 365:919-926, 2011

69. Lee PS, Weiner GM, Corson D, Kappel J, Chang YF, Suski VR, Berman SB, Homayoun H, Van Laar AD, Crammond DJ, Richardson RM: Outcomes of interventional-MRI versus microelectrode recording-guided subthalamic deep brain stimulation. *Front Neurol* 9:241, 2018
70. Lefaucheur JP: Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin* 39:1-14, 2009
71. Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Creange A, Wolkenstein P, Maison P, Keravel Y, Nguyen JP: Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132:1463-1471, 2009
72. Lefaucheur JP, Keravel Y, Nguyen JP: Treatment of poststroke pain by epidural motor cortex stimulation with a new octopolar lead. *Neurosurgery* 68:180-187; discussion 187, 2011
73. Liu Z, He S, Li L: General anesthesia versus local anesthesia for deep brain stimulation in parkinson's disease: A meta-analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 97:381-390, 2019
74. Lozano AM, Lipsman N: Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron* 77:406-424, 2013
75. Makris N, Rathi Y, Mouradian P, Bonmassar G, Papadimitriou G, Ing WI, Yeterian EH, Kubicki M, Eskandar EN, Wald LL, Fan Q, Nummenmaa A, Widge AS, Dougherty DD: Variability and anatomical specificity of the orbitofrontothalamic fibers of passage in the ventral capsule/ventral striatum (VC/VS): Precision care for patient-specific tractography-guided targeting of deep brain stimulation (DBS) in obsessive compulsive disorder (OCD). *Brain Imaging Behav* 10:1054-1067, 2016
76. Matias CM, Frizon LA, Nagel SJ, Lobel DA, Machado AG: Deep brain stimulation outcomes in patients implanted under general anesthesia with frame-based stereotaxy and intraoperative MRI. *J Neurosurg* 129:1572-1578, 2018
77. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, Hunter CW, Rosen SM, Costandi SJ, Falowski SM, Burgher AH, Pope JE, Gilmore CA, Qureshi FA, Staats PS, Scowcroft J, Carlson J, Kim CK, Yang MI, Stauss T, Poree L, Evoke Study G: Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 19:123-134, 2020
78. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150:971-979, 1965
79. Merola A, Romagnolo A, Krishna V, Pallavaram S, Carciari S, Goetz S, Mandybur G, Duker AP, Dalm B, Rolston JD, Fasano A, Verhagen L: Current directions in deep brain stimulation for parkinson's disease-directing current to maximize clinical benefit. *Neurol Ther* 9:25-41, 2020
80. Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Evidente VG, Mahant P, Ospina MC, Samanta J, Moguel-Cobos G, Salins N, Lieberman A, Troster AI, Dhall R, Ponce FA: Parkinson's disease outcomes after intraoperative CT-guided "asleep" deep brain stimulation in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 124:902-907, 2016
81. Mo JJ, Hu WH, Zhang C, Wang X, Liu C, Zhao BT, Zhou JJ, Zhang K: Motor cortex stimulation: A systematic literature-based analysis of effectiveness and case series experience. *BMC Neurol* 19:48, 2019
82. Neumann WJ, Staub-Bartelt F, Horn A, Schanda J, Schneider GH, Brown P, Kuhn AA: Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 128:2286-2291, 2017
83. Nguyen JP, Velasco F, Brugieres P, Velasco M, Keravel Y, Boleaga B, Brito F, Lefaucheur JP: Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: Results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul* 1:89-96, 2008
84. Nowacki A, Schober M, Nader L, Saryyeva A, Nguyen TK, Green AL, Pollo C, Krauss JK, Fontaine D, Aziz TZ: Deep brain stimulation for chronic cluster headache: Meta-analysis of individual patient data. *Ann Neurol* 88:956-969, 2020
85. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figuee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RM, group Ns: GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology* 86:755-761, 2016
86. Okun MS, Mann G, Foote KD, Shapira NA, Bowers D, Springer U, Knight W, Martin P, Goodman WK: Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus accumbens region: Responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:310-314, 2007
87. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, Fernandez HH, Rodriguez RL, Alterman RL, Foote KD: Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 62:1250-1255, 2005
88. Parravano DC, Ciampi DA, Fonoff ET, Monaco B, Navarro J, Yeng LT, Teixeira MJ, Hamani C: Quality of life after motor cortex stimulation: Clinical results and systematic review of the literature. *Neurosurgery* 84:451-456, 2019
89. Philipp LR, Matias CM, Thalheimer S, Mehta SH, Sharan A, Wu C: Robot-assisted stereotaxy reduces target error: A meta-analysis and meta-regression of 6056 trajectories. *Neurosurgery* 88:222-233, 2021
90. Roebing BR, Temel Y, Duchin Y, Uludag K, Patriat R, Roebroek A, Kuijff M, Jahanshahi A, Ter Haar Romenij B, Vitek J, Harel N: Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI. *Neuroimage* 168:403-411, 2018
91. Qu L, Ge S, Li N, Wang W, Yang K, Wu P, Wang X, Shi J: Clinical evaluation of deep brain stimulation of nucleus accumbens/anterior limb of internal capsule for opioid relapse prevention: Protocol of a multicentre, prospective and double-blinded study. *BMJ Open* 9:e023516, 2019
92. Radic JA, Beauprie I, Chiasson P, Kiss ZH, Brownstone RM: Motor cortex stimulation for neuropathic pain: A randomized cross-over trial. *Can J Neurol Sci* 42:401-409, 2015
93. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K: The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161:1976-1982, 2020
94. Rammo RA, Ozinga SJ, White A, Nagel SJ, Machado AG, Pallavaram S, Cheeran BJ, Walter BL: Directional stimulation in parkinson's disease and essential tremor: The cleveland clinic experience. *Neuromodulation*, 2021 (Online ahead of print)

95. Russo M, Cousins MJ, Brooker C, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, Poree L, Shariati NH, Hanson E, Parker J: Effective relief of pain and associated symptoms with closed-loop spinal cord stimulation system: Preliminary results of the avalon study. *Neuromodulation* 21:38-47, 2018
96. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM, Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Troster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R, Group SS: Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84:1017-1025, 2015
97. Sammartino F, Krishna V, King NK, Lozano AM, Schwartz ML, Huang Y, Hodaie M: Tractography-based ventral intermediate nucleus targeting: Novel methodology and intraoperative validation. *Mov Disord* 31:1217-1225, 2016
98. Sasmita AO, Kuruvilla J, Ling APK: Harnessing neuroplasticity: Modern approaches and clinical future. *Int J Neurosci* 128:1061-1077, 2018
99. Schrock LE, Patriat R, Goftari M, Kim J, Johnson MD, Harel N, Vitek JL: 7T MRI and computational modeling supports a critical role of lead location in determining outcomes for deep brain stimulation: A case report. *Front Hum Neurosci* 15:631778, 2021
100. Schu S, Slotty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J: A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 17:443-450, 2014
101. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD: A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342:461-468, 2000
102. Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS: Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 31:7540-7550, 2011
103. Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson R, Jankovic J: GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 68:159-160, 2007
104. Sharma N, Cohen LG: Recovery of motor function after stroke. *Dev Psychobiol* 54:254-262, 2012
105. Sivanesan E, Bicket MC, Cohen SP: Retrospective analysis of complications associated with dorsal root ganglion stimulation for pain relief in the FDA MAUDE database. *Reg Anesth Pain Med* 44:100-106, 2019
106. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M: Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: A prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 37:3016-3024, 2014
107. Solomon O, Palnitkar T, Patriat R, Braun H, Aman J, Park MC, Vitek J, Sapiro G, Harel N: Deep-learning based fully automatic segmentation of the globus pallidus interna and externa using ultra-high 7 Tesla MRI. *Hum Brain Mapp* 42:2862-2879, 2021
108. Steigerwald F, Matthies C, Volkmann J: Directional deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 16:100-104, 2019
109. Sudhyadhom A, Haq IU, Foote KD, Okun MS, Bova FJ: A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: The Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery (FGATIR). *Neuroimage* 47 Suppl 2:T44-52, 2009
110. Tinkhauser G, Pogosyan A, Debove I, Nowacki A, Shah SA, Seidel K, Tan H, Brittain JS, Petermann K, di Biase L, Oertel M, Pollo C, Brown P, Schuepbach M: Directional local field potentials: A tool to optimize deep brain stimulation. *Mov Disord* 33:159-164, 2018
111. Toffa DH, Touma L, El Mesquine T, Bouthillier A, Nguyen DK: Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure* 83:104-123, 2020
112. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ: Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11). *Pain* 160:19-27, 2019
113. Valentin A, Garcia Navarrete E, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, Torres N, Pastor J, Selway R, Sola RG, Alarcon G: Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia* 54:1823-1833, 2013
114. van der Wal JM, Bergfeld IO, Lok A, Mantione M, Figeo M, Notten P, Beute G, Horst F, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D: Long-term deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:189-195, 2020
115. Velasco F, Arguelles C, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Velasco AL, Jimenez F, Velasco M: Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: A randomized double-blind trial. *J Neurosurg* 108:698-706, 2008
116. Velisar A, Syrkin-Nikolau J, Blumenfeld Z, Trager MH, Afzal MF, Prabhakar V, Bronte-Stewart H: Dual threshold neural closed loop deep brain stimulation in Parkinson disease patients. *Brain Stimul* 12:868-876, 2019
117. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P, French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study G: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352:459-467, 2005
118. Wang J, Ponce FA, Tao J, Yu HM, Liu JY, Wang YJ, Luan GM, Ou SW: Comparison of awake and asleep deep brain stimulation for parkinson's disease: A detailed analysis through literature review. *Neuromodulation* 23:444-450, 2020