

## MİGREN HASTALARINA UYGULANAN BÜYÜK OKSİPİTAL SİNİR PULSED RADYOFREKANS İŞLEMİNİN ETKİNLİĞİ

### EFFICACY OF PULSED RADIOFREQUENCY PROCEDURE OF GREATER OCCIPITAL NERVE PERFORMED TO MIGRAINE PATIENTS

Miraç ALASU<sup>1</sup>, Fahrettin KIRÇIÇEK<sup>2</sup>, Pakize KIRDEMİR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Isparta Şehir Hastanesi, Algoloji Kliniği, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üni., Diyarbakır Gazi Yaşargil Sağlık Uyg. ve Arş. Merkezi, Algoloji Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Alasu M, Kirçicek F, Kirdemir P. Migren Hastalarına Uygulanan Büyük Oksipital Sinir Pulsed Radyofrekans İşleminin Etkinliği. Med J SDU 2021; 28(4): 635-640.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı migren hastalarına uygulanan büyük oksipital sinir (GON) pulsed radyofrekans (PRF) işleminin baş ağrısı şiddet, sıklık ve sürelerine etkisini değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada dirençli migren tanısı olan ve GON PRF işlemi uygulanmış 27 hastanın verileri tarandı. Hastaların işlemden önceki sayısal derecelendirme ölçeği (NRS), baş ağrısı sıklığı ve süresi, işlemden sonraki 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, baş ağrısı sıklık ve süre değerleriyle karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları 41,11±12,18'di. Hastalık tanı süreleri (yıl) ortalama 12,74±9,42'di. Hastaların GON PRF işlemi öncesi NRS değerleri 8,81±0,62, atak sıklık (ay) değerleri 7,70±4,19, atak süreleri (saat) değerleri 36,44±20,82'di. Hastaların GON PRF işlemi sonrası 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, atak sıklığı ve atak süreleri işlem öncesi NRS, atak sıklığı ve atak

süreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

#### Sonuç

Biz çalışmamızda GON PRF işleminin 9 aylık süre boyunca migren atak şiddetini, sıklığını ve süresini azalttığını gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Pulsed radyofrekans, Büyük oksipital sinir

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study is to evaluate the effect of the greater occipital nerve (GON) pulsed radiofrequency (PRF) procedure performed to migraine patients on headache severity, frequency and duration.

#### Material and Methods

In this retrospective study, the data of 27 patients with a diagnosis of resistant migraine who underwent GON PRF were scanned. The numerical evaluation scale (NRS), headache frequency and duration before the

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Responsible author and contact address:** M.A. / miralasu44@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.07.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.08.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.A: 0000-0002-4787-9214; F.K: 0000-0002-8345-4256;

P.K: 0000-0001-7784-1818

procedure, 1, 3, 6, 9 months after the procedure, NRS, frequency and duration values of the patients were compared.

## Results

The mean age of the patients was 41.11±12.18. The mean duration of disease diagnosis (years) was 12.74±9.42. The mean NRS values of the patients before the GON PRF procedure were 8.81±0.62, the mean attack frequency (month) values were 7.70±4.19, and the mean attack duration (hour) values were 36.44±20.82. After the GON PRF procedure,

1, 3, 6, 9 months NRS, attack frequency and attack duration of the patients were found to be statistically significantly lower when compared with pre-procedure NRS, attack frequency and attack duration.

## Conclusions

In our study, we observed that the GON PRF procedure reduced the severity, frequency and duration of attacks over a 9-month period.

**Keywords:** Migraine, Pulsed radiofrequency, Greater occipital nerve

## Giriş

Baş ağrısı, Uluslararası Baş Ağrısı Derneği tarafından üç ana kategoriye ayrılmıştır: primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları ve kranial nöropatiler. Primer baş ağrıları, migren, gerilim tipi, trigeminal otonomik sefaljiler ve diğer primer baş ağrıları içerir (1). Migren, dünyada en yaygın görülen rahatsızlıklardan biridir. Global Burden Disease çalışma grubu tarafından 2016'da yapılan çalışmada, 328 hastalık arasında migren sıklık olarak altıncı sıradadır. Baş ağrısı, özellikle migren, genç yetişkin ve orta yaşlı kadınlarda yaşam kalitesini etkileyen ana nedenlerden biridir (2). Migren baş ağrıları, tedavi giderleri ve iş gücü kaybı nedeniyle yüksek maliyete sebep olmaktadır (3).

Migren tedavisi için çeşitli ilaçlar ve teknikler kullanılmasına rağmen, tedavilere yanıt almak zor olabilmektedir. En az 3 migren önleyici tedavinin başarısız olduğu, en az 3 ay boyunca, ayda en az 8 gün migren baş ağrısı olması dirençli migren olarak tanımlanır (4). Dirençli migren günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle, dirençli migren tedavisi hala önemli bir klinik sorundur (5). Migren farmakolojik tedaviye dirençli hale geldikten sonra, bazı minimal invaziv teknikler migreni tedavi etmek için kullanılmaktadır. Periferik sinir blokları ve pulsed radyofrekans (PRF), baş ağrılarında uygulanan güvenli ve etkili yaklaşımlardır. Büyük oksipital sinir (GON) bloğunun primer baş ağrılarının tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir (6).

Son yıllarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak nöromodülasyon yaygın olarak kullanılmaktadır. Nöromodülasyon prosedürleri, periferik sinirleri ve dorsal kök gangliyonunu hedefleyebilir. PRF, bir nöromodülasyon tekniğidir ve sinir fonksiyonuna etkili olduğu kanıtlanmıştır. GON PRF; migren, oksipital nevralsi, ser-

vikojenik baş ağrısı ve intrakraniyal hipotansiyon baş ağrısı gibi çeşitli baş ağrılarına uygulanabilmektedir. (7). Biz çalışmamızda dirençli migren hastalarına uyguladığımız GON PRF işleminin etkinliğini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 01.07.2021 tarih ve 14/228 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Bu retrospektif çalışmaya uluslararası baş ağrısı sınıflaması tanı kriterleri kullanılarak tanı konulan, medikal tedaviye dirençli migren tanı kriterlerine uyan, GON blok ve PRF işlemi uygulanmış, 18–75 yaş arası hastalar dahil edildi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalına Ocak 2017- Nisan 2020 tarihleri arasında başvurmuş 27 hastanın dosyaları retrospektif tarandı. Hastaların sayısal derecelendirme ölçeği (NRS), atak sıklığı, atak süresi verilerine hastane arşiv dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Tüm hastaların çalışma için yazılı onamı alındı.

Botulinum toksin tip A tedavisi alanlar, lokal anestezi alerjisi, malignite hikayesi, majör psikiyatrik bozukluk, nöromusküler disfonksiyonu, lokal ve genel enfeksiyonu, gebeliği olanlar, servikal ve kranial cerrahi geçirenler, kalp pili bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Büyük oksipital sinir PRF işleminden önceki NRS, atak sıklığı, atak süreleri, büyük oksipital sinir PRF işleminden sonraki 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, atak sıklığı, atak süreleri ile karşılaştırıldı.

## Teknik

Çalışmaya dahil olan hastalara önce ultrasonografi

(USG) ile tanısal GON blok uygulanmış. 1 hafta sonra hasta değerlendirilmiş %30 veya daha fazla ağrı da hafifleme olması pozitif yanıt olarak kabul edilmiş. Pozitif yanıt alınan hastalara USG ile bilateral GON PRF işlemi uygulanmış. RF cihazından (NeuroTherm NT1100 St. Jude Medical, Inc. Minnesota, ABD) 42 °C, 45 V, 20 ms pulse genişliği ayarları ile 6 dakika bilateral olarak uygulama yapılmış. İşlem uygulanan yere PRF bittikten sonra lokal anestezi + steroid karışımı enjekte edilmiş.

Kayıt edilen verilerin istatistiksel analizi için K paired samples t testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1 de gösterilmiştir. Yaş ortalamaları 41,11±12,18'di. Hastaların 22'si kadın 5'i erkekti. Hastalık tanı süreleri (yıl) 12,74±9,42'di (Tablo 1).

Hastaların GON PRF işlemi öncesi NRS değerleri 8,81±0,62, atak sıklık (gün/ay) değerleri 8,70±4,19, atak süreleri (saat) değerleri 36,44±20,82'di. Hastaların GON PRF işlemi sonrası 1.,3.,6.,9. aylardaki NRS, atak sıklığı ve atak süreleri, işlem öncesi NRS, atak sıklığı ve atak süreleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 2).

**Tablo 1** Demografik Veriler

<b>Yaş</b> (Ort.±SS)	41,11±12,18	
<b>Hastalık Tanı Süresi</b> (Yıl) (Ort.±SS)	12,74±9,42	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	5	18,51
Kadın	22	81,48
<b>ASA</b>		
1	18	66,66
2	9	33,33

ASA : Amerikan Anesteziyoloji Derneği risk sınıflaması Ort.±SS : Ortalama ± Standart Sapma n : Hasta sayısı

**Tablo 2** NRS, Atak Sıklık ve Atak Süre Değerleri

	<b>BAZAL DEĞER</b> Ort.±SS	<b>1.AY</b> Ort.±SS	<b>3.AY</b> Ort.±SS	<b>6.AY</b> Ort.±SS	<b>9.AY</b> Ort.±SS
<b>NRS</b> p değeri	8,81±0,62	2,74 ±1,40 <0,05	2,51±1,69 <0,05	2,59±1,47 <0,05	4,48±2,11 <0,05
<b>Atak Sıklığı (gün/ay)</b> p değeri	8,70±4,19	2,74±1,83 <0,05	2,33±1,81 <0,05	2,11±2,02 <0,05	4,11±1,88 <0,05
<b>Atak Süresi (saat)</b> p değeri	36,44±20,82	7,44±5,10 <0,05	7,77±5,47 <0,05	8,00±5,34 <0,05	13,07±11,15 <0,05

NRS : Sayısal Derecelendirme Ölçeği Ort.±SS: Ortalama ± Standart Sapma

Sadece üç hastada GON PRF işlemi sonrası 1.ay NRS değerleri 6-7 arasında görülmüş. Bu üç hastanın atak sıklık ve atak sürelerinde de azalma görülmemiş olup, profilaktik ve atak ilaç tedavisinde değişikliğe gidilmiş. Beş hastanın 9. ay NRS, atak sıklık ve süre değerleri işlem öncesi değerlere yaklaşmış. Çalışmamızda hastaların %70'inde bilateral uygulanan GON PRF işleminin 9 aylık periyotta ağrı şiddet skorları, atak sıklığı ve atak sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını gözlemledik.

## Tartışma

Baş ağrısı tedavisinde periferik sinir blokları uzun süredir uygulanmaktadır (8). GON bloğu ilk kez 1940 yılında Hadden tarafından tanımlanmıştır (9). GON bloğu, oksipital baş ağrısı olan hastalarının %60-70'inde etkili olmaktadır (10). GON bloğun mekanizması, trigeminal nükleus kaudalis seviyesindeki, trigeminal ve üst servikal duyu lifleri arasındaki anatomik bağlantılara dayanmaktadır. GON blokajının, sensitize trigeminoservikal kompleks nöronlarını etkileyerek hem baş ağrısını hem de allodiniyi geçirdiği gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda GON PRF işlemi uygulanan hastaların %70'inde, 9 aylık periyotta, ağrı şiddet skorları, sıklık ve sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi.

Farklı metodlar uygulanmasına rağmen GON bloğunun migren tedavisinde faydalı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (12,13). GON blokajı uygulamasında farklı teknikler tanımlanmıştır. Anatomik olarak protuberentia oksipitalis eksterna ile mastoid çıkıntı arasına çizilen hayali çizginin 1/3 mediyalindeki noktaya uygulanması, Protuberentia oksipitalis eksternanın 2 cm laterali ve inferioruna yapılması iki farklı uygulama yöntemidir (13). Ancak yapılan kadavra çalışmalarına bakıldığında GON'un orta hatta olan mesafesinin 1.5 cm ile 7.5 cm arasında değiştiği gösterilmiştir (14). USG kullanılması siniri lokalize etmede daha faydalı olacağı düşünülmektedir. USG ile distal veya proksimalden işlem uygulanabilir. Greher ve ark.ları tarafından 2010 yılında proksimal teknik tanımlanmıştır (15). Biz çalışmamızda USG ile proksimal teknik kullanarak GON PRF işlemi uyguladık.

GON blokajının etkinliğini gösteren çok çalışma mevcuttur ancak standardizasyon henüz yoktur. Çalışmalarda teknik, ilaç ve dozlar farklılıklar göstermektedir. (13). Bizim çalışmamızda tanınal blokta 1,5 ml %2 lidokain ve 1,5 ml serum fizyolojik karıştırılarak enjekte edildi. Pozitif yanıt aldığımız hastalara 6 dakika bilateral GON PRF işlemi yapıldı.

PRF, elektromanyetik dalgaların (500 Khz'lik 20 ms'lik

darbeler) dorsal kök gangliyonuna veya periferik sinire 2-8 dakika boyunca uygulandığı ve ortalama sıcaklığın 42°C civarında tutulduğu bir tekniktir. PRF, ilk Sluijter tarafından tanımlanmıştır. PRF'te akım, yüksek voltajda kısa patlamalar halinde verilir ve üretilen ısı, bu darbeler arasında dağılır. Bu şekilde, PRF tedavisi, yüksek voltajlı elektrik alanlarının uygulanmasına izin verir ve elektrot ucu sıcaklığı 42°C'lik sıcaklık seviyesini aşmaz (16,17,18). Bazı klinik çalışmalar, PRF uygulanmasının aylar boyunca ağrıyı azalttığını bildirmiştir. Bu çalışmalar, dorsal kök gangliyonuna veya periferik sinirlere uygulanan, genellikle nöropatik ağrı tedavisini içermektedir (19). PRF işlemine bağlı oluşan analjezinin kesin mekanizması henüz bilinmemektedir. Hagiwara ve ark.ları, PRF'in noradrenerjik ve serotonerjik ağrı inhibitör yollarını güçlendirerek nöropatik ağrıyı modüle edebileceğini bildirmişlerdir (20). Higuchi ve ark.ları, PRF'in ağrılı uyarıların iletimini azaltan, hücrenel bir değişikliğe neden olan bir elektromanyetik alan oluşturduğunu bulmuşlardır (21).

Nöropatik ağrı oluşturulan ratlarda uzun süreli PRF uygulamasının etkileri araştırılmış, PRF süresinin artırılmasının tedavide daha etkili olacağı düşünülmüş ancak uzun süreli PRF işlemi etkisiz olup aynı zamanda artan nöronal hasarla da ilişkili olduğu bulunmuş. Bu bulgular, nöropatik ağrı için yararlı bir tedavi olarak düşünülen uzun süreli PRF (12 dakika) işlemi desteklememiştir (22). Biz çalışmamızda 6 dakika süre ile PRF işlemi uyguladık.

Migren hastalarında PRF ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Li ve ark.larının yaptığı çalışmada kronik baş ağrılı 20 hastaya USG ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde C2 dorsal kök ganglionuna PRF işlemi uygulanmış. 1. hafta 1.,3.,6. aylardaki ağrı ve yaşam kalite skorlarına bakılmış, her iki skorda da anlamlı azalma meydana geldiği belirtilmiş (23). Kwak ve ark.larının yaptığı çalışmada dirençli migren hastası olan (profilaksi + botox + GON bloğa cevapsız) iki hastaya ultrasonografi eşliğinde proksimal GON blok 6 dakika PRF uygulanmış. En az 3 ay ağrı skorlarında düşme gözlenmiş (7). Cohen ve ark.larının yaptığı çalışmada migren ve oksipital nevralsi olan 42 hastaya lokal anestezi ve 6 dakika PRF, 39 hastaya lokal anestezi ve steroid uygulanmış, 6 aylık takiplerde PRF işlemi yapılan hastalarda ağrı skorlarında anlamlı azalma meydana gelmiş (24). Diğer baş ağrılarında yapılan GON PRF çalışmalarına bakıldığında Gabrhelik ve ark.larının yaptığı çalışmada dirençli servikojenik baş ağrısı olan 30 hastaya lokal anestezi ve steroid, diğer gruba PRF işlemi uygulanmış ve 3 aya kadar her iki grupta da benzer iyileşme gözlenmiş ancak 9 aylık gözlemlerde PRF grubunda daha düşük

ağrı skorları görülmüş (25). Manolitsis ve ark.larının yaptığı bir derlemede, oksipital nevralji için PRF kullanımını araştıran toplam 3 klinik çalışma ve bir olgu sunumu değerlendirilmiş. PRF uygulamasının ağrı, yaşam kalitesi ve adjuvan ilaç kullanımında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gösterdiği bulunmuş (26).

Ardışık GON blok ile GON PRF işlemini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Hangisinin hasta için daha etkili olduğu, maliyet açısından hangi uygulamanın daha uygun olduğu bilinmemektedir. Ardışık GON blok yapılan çalışmalara baktığımızda ortalama 3-6 aylık bir süre boyunca fayda sağladığını görmekteyiz (13). Biz çalışmamızda GON PRF yapılan hastalarda 9 aylık bir süre boyunca fayda sağladığını gözlemledik ancak prospektif, randomize kontrollü daha büyük gruplarda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda kontrol grubunun olmaması ve retrospektif bir çalışma olması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdir.

## Sonuç

Biz çalışmamızda GON PRF işleminin 9 aylık süre boyunca migren atak şiddetini, sıklığını ve süresini azalttığını gözlemledik. GON PRF işlemi ciddi yan etki oluşturmadan migren baş ağrısını azaltmakta ve hayat kalitesini artırmaktadır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 01.07.2021 tarih ve 14/228 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

2. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 Lancet Neurol 2018;17(11): 954–76.
3. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. Cephalalgia. 2011;31(7):837-50.
4. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. J Headache Pain 2020;21(1):76
5. D'Antona L, Matharu M. Identifying and managing refractory migraine: barriers and opportunities? J Headache Pain. 2019;20(1):89.
6. Tang Y, Kang J, Zhang Y, Zhang X. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2017;35(11):1750-54.
7. Kwak S, Chang MC. Management of refractory chronic migraine using ultrasound-guided pulsed radiofrequency of greater occipital nerve: Two case reports. Medicine (Baltimore). 2018;97(45):e13127.
8. Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Treatment update of chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(6):26.
9. Hadden S. Neuralgic headache and facial pain. Arch Neurol Psychiatr 1940;43:405-8.
10. Zipfel J, Kastler A, Tatu L, Behr J, Kechidi R, Kastler B. Ultrasound-Guided Intermediate Site Greater Occipital Nerve Infiltration: A Technical Feasibility Study. Pain Physician. 2016;19(7):E1027-34.
11. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2017;10(4): 367-70.
12. Çataş S, Solmaz FA, Kırdemir P. Migren baş ağrısında büyük oksipital sinir bloğu uygulama sonuçlarımız. Agri 2017;29(1):33–37.
13. Inan LE, Inan N, Unal-Artık HA, Atac C, Babaoglu G. Greater occipital nerve block in migraine prophylaxis: Narrative review. Cephalalgia. 2019;39(7):908-920
14. Loukas M, El-Sedfy A, Tubbs RS, Louis RG Jr, Wartmann CH, Curry B, Jordan R. Identification of greater occipital nerve landmarks for the treatment of occipital neuralgia. Folia Morphol (Warsz). 2006;65(4):337-42.
15. Greher M, Moriggl B, Curatolo M, Kirchmair L, Eichenberger U. Sonographic visualization and ultrasound-guided blockade of the greater occipital nerve: a comparison of two selective techniques confirmed by anatomical dissection. Br J Anaesth 2010;104(5):637–42.
16. Sluijter ME. Pain in Europe, Barcelona. 2nd Annual Congress of the European Federation of IASP Chapters; Non-thermal Radiofrequency procedures in the treatment spinal pain; 1997; 326.
17. Sluijter ME, Cosman ER, Rittman WB, van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency field applied to the dorsal root ganglion: a preliminary report. Pain Clin. 1998;11:109–117.
18. Erdine S, Yucel A, Cimen A, Aydın S, Sav A, Bilir A. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. Eur J Pain. 2005;9(3):251-56.
19. Cohen SP, Foster A. Pulsed radiofrequency as a treatment for groin pain and orchialgia. Urology. 2003;61(3):645.
20. Hagiwara S, Iwasaka H, Takeshima N, Noguchi T. Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency on adjuvant-induced pain in the rat: roles of descending adrenergic and serotonergic systems. Eur J Pain. 2009;13(3):249-52.
21. Y. Higuchi, B.S. Nashold Jr., M. Sluijter, E. Cosman, R.D. Pearlstein Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. Neurosurgery 2002;50(4):850–55.
22. Arakawa K, Kaku R, Kurita M, Matsuoka Y, Morimatsu H.

- Prolonged-duration pulsed radiofrequency is associated with increased neuronal damage without further antiallodynamic effects in neuropathic pain model rats. *J Pain Res.* 2018;11:2645-51.
23. 23. Li J, Yin Y, Ye L, Zuo Y. Pulsed Radiofrequency of C2 Dorsal Root Ganglion Under Ultrasound-Guidance and CT Confirmed for Chronic Headache: Follow-Up of 20 Cases and Literature Review. *J Pain Res.* 2020;13:87-94.
  24. 24. Cohen SP, Peterlin BL, Fulton L, Neely ET, Kurihara C, Gupta A, et al. Randomized, double-blind, comparative-effectiveness study comparing pulsed radiofrequency to steroid injections for occipital neuralgia or migraine with occipital nerve tenderness. *Pain* 2015;156(12): 2585-94.
  25. 25. Gabrhelík T, Michálek P, Adamus M. Pulsed radiofrequency therapy versus greater occipital nerve block in the management of refractory cervicogenic headache a pilot study. *Prague Med Rep.* 2011;112:279–87.
  26. 26. Manolitsis N, Elahi F. Pulsed radiofrequency for occipital neuralgia. *Pain Physician* 2014;17:709–17.