

# NÖRALTERAPİ-LOKAL ANESTEZİKLERİN TERAPÖTİK KULLANIMI

## NEURAL THERAPY - THERAPEUTIC USE OF LOCAL ANESTHETICS

Stefan WEINSCHENK, MD<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University of Heidelberg, Germany.

<sup>2</sup>The HUNTER Group – Heidelberg Üniversitesi Nöralterapi Eğitim ve Araştırma Grubu, Almanya.

### Özet

Nöralterapi, ya da terapötik lokal anestezi (TLA), lokal anestetiklerin diagnostik ya da terapötik kullanımına verilen isimdir. Bu revide bilimsel ve klinik kanıtlar, endikasyonlar, uygulama metodları ve konuya ilişkin olası ileri araştırmalar özetlenmiştir. Literatürde, çeşitli moleküler etkileri destekleyen çok sayıda veri olmasına rağmen pek az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Öte yandan varolan klinik çalışmalar ve vaka sunumları, akut ve kronik ağrıda, fonksiyonel rahatsızlıklarda, kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) gibi vejetatif hastalıklarda nöralterapinin etkinliğine işaret etmektedir. 5 farklı uygulama metodu tanımlanmıştır: lokal, segmental, rejyonel, ve sistemik uygulama ve de stoerfeld alanı içine enjeksiyonlar. (olumsuz uyarılmış alan, girişim alanı). Lokal anestetikler 120 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır ki bu da bu tedavinin yan etkileri az, önemli, etkin ve verimli bir tedavi olduğuna işaret etmektedir. Bu bütünsel yaklaşıma dair etkinlik potansiyeli ve fayda-risk oranlarını analiz eden olası klinik çalışmaların tanımlanması da ayrıca hedefler arasındadır.

**Anahtar sözcükler:** Nöralterapi Lokal Anestezik, Sinir Blokajı, Farmakoloji, Ağrı, İlaç Etkileri, Etkinlik, Kronik İnflamasyon, Kostefektivite, Rejyonel Anestezi, Otonom Sinir Sistemi, Prokain, Lidokain, Lignokain, Nöralji.

### Abstract

Neural therapy, or therapeutic local anesthesia (TLA), is the diagnostic and therapeutic use of local anesthetics. This review summarizes the scientific and clinical evidence, indications, methods of application, and possible future research. In the literature, there is a gap between the multitude of data supporting a number of different molecular effects and the few clinical trials that are available. The available clinical studies and case reports, however, show effectiveness in acute and chronic pain, functional disorders, vegetative diseases such as the complex regional pain syndrome (CRPS), and chronic inflammation. Five administration methods are described: local, segmental, regional, and systemic application, as well as injections into the so called "stoerfeld" (disturbance field, interference field). Local anesthetics have been used for therapy for over 120 years, which suggests that this therapy may be an important, effective, and efficient therapy that has few side-effects. Possible clinical studies to reveal the potential effectiveness and benefit-risk ratio of this holistic approach are described.

**Key words:** Nervblock, Pharmacology, Pain/drug effects, Effectiveness, Chronic Inflammation, Cost effectiveness, Regional Anesthesia, Autonomous nervous system, Procaine, Lidocaine, Lignocaine, Neuralgia including cavitation osteonecrosis.

"Acupuncture and Related Therapies, 1 (2012) 5-9"da yayınlanmış makalenin özetidir.

### Nöralterapinin Tanımı

Nöralterapi, terapötik lokal anestezi (TLA), ya da terapötik nöral blokaj (1), lokal anestetiklerin (LA) terapötik ve diagnostik kullanımlarını tanımlayan yaygın isimleridir.

Analjezinin standart, kısa süreli intraoperatif kullanımın-

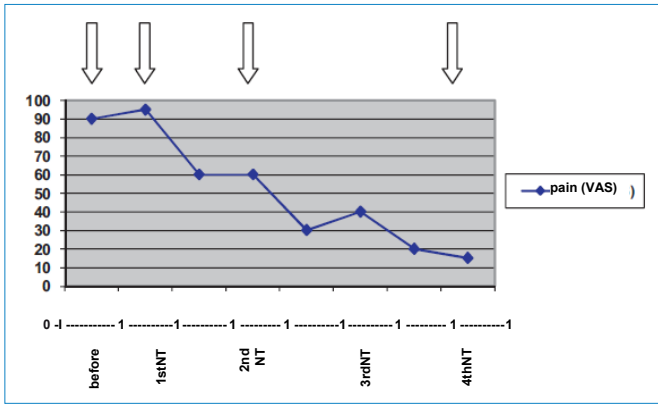
dan farklı olarak fonksiyonel rahatsızlıklar ve ağrının uzun süreli tedavisini hedeflemektedir.

### Nöralterapi ve Akupunktur

Akupunktur ve nöralterapi arasında birçok benzerlik mevcuttur. Her ikisi de minimal invazif, düşük yan etkili ve de uzak bölge fenomenlerine ilişkin bilgiler içerir. Her ikisi de düzenleyici terapi formlarıdır ve tüm organizmayı etkileme amacı taşıyan bütünsel yaklaşımlardır. Bu review'de bilimsel ve klinik kanıtlar, endikasyonlar, uygulama metodları ve bu alandaki olası ileri çalışmaların özetlenmesi amaçlanmıştır.

\* Yazışma Adresi (Address for Correspondance):

Stefan Weinschenk, MD  
Jinekolojik Endokrinoloji ve Üreme Sağlığı Ana Bilim Dalı,  
Heidelberg Üniversitesi, Almanya  
(Department of Gynecological Endocrinology and  
Reproductive Medicine of Heidelberg University, Germany)  
Stefan.weinschenk@med.uni-heidelberg.de



**Şekil 1** | "Ağrı Tatili" kavramı. Uzayan intervallerde tekrarlayan müdahaleler hastaların şikayetlerinde düzelmeye yol açmaktadır. Skala: VAS (0-100). Oklar: LA ile tedavi seansları.

## Bilimsel Kanıtlar

LA'lerin tedavide kullanılan uzun süreli etkileri, bu etkilerin Sigmound Freud ve Carl Koller tarafından keşfedildiği 1884 yılından beri bilinmekteydi. Freud'un kokain ile ilgili araştırmalar yaparkenki amacı kronik ağrı çeken ve bilhassa da erkek trigeminal nevralji hastaları için yeni tedaviler geliştirmektir. Ancak Freud'un kadim çalışma arkadaşı Koller, kısa bir süre sonra kokainin perioperatif analjezik ajan olarak kullanılma potansiyelini farketti. 1884 yılında Heidelberg'in de yaptığı tarihsel konuşmadan sadece 14 gün sonra tüm tıp dünyası ağrısız cerrahi için tanımlanan bu yeni ilham verici metoddan haberdar olmuştu. Operasyon öncesi lokal anestezi kullanımı tüm dünyada bir rutin haline gelmekle birlikte, aslında LA'nin terapötik etkileri de hiç unutulmadı. Bugün trigeminal nöralji ve benzeri durumlar terapötik LA uygulamanın major endikasyonlarıdır (3), ve Freud'un LA ile terapi fikri bugün yeni rönesansına çok yaklaşmıştır.

Lokal anesteziklerin sinir sistemi üzerinde bir çok etkisi vardır. En çok bilinen etki olan, uyarılabilir hücrelerdeki sodyum iyon kanalları üzerine olan etkilerinin yanında, lokal anesteziklerin SSS üzerinde nöroprotektif etkileri olduğu (4), nöropatik ağrılardaki sempatik sürgünlenmeye (5), ve kafa içi basınç yükselmesine karşı koruma sağladıkları düşünülmektedir (6).

LA'lerin, uyarılmayan hücreler üzerinde, sodyum iyon kanalındaki ilacın yarı ömründen daha uzun süren pleiotropik (alternatif etkiler) etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır (7, 8).

Bazı çalışmalarda nöralterapiye dair ilave moleküler mekanizmalar gösterilmiştir.

Lokal anestezikler Gq-protein-kompleksi bağımlı hücre içi antiinflamatuvar mekanizmaları tetiklemekte (9), aşırı aktif granülositleri deaktive etmekte, NMDA reseptörleri üzerinden sinyal iletimini baskılamakta (10), eikanooidler, histamin, prostaglandin ve sitokinler gibi antiinflamatuvar mediatörlerin sentez ve salınımını etkilemektedir. (11). LA'lar vazodilatasyonu indüklemekte (12), tavşanlarda hiperoksik akciğer hasarında ortaya çıkan patolojik olarak artmış kapiller geçirgenliğini azaltmakta (13), antimicrobial etkiler (11),

ve sempatolitik etkiler göstermektedir (14). Dahası, nörojenik inflamasyon konsepti (15) kronik steril inflamasyonların, proinflamatuvar ajanların salınımını azalttığı bilinen lokal anesteziklerle tedavisi konusunda yeni perspektifler kazandırmaktadır. Her ne kadar Tracey daha önce bu yaklaşımı önerdiyse de (16), konuyla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Nöralterapi en iyi defalarca tekrarlayan ve şikayetler azaldıkça giderek artan intervallerde yapılan uygulamalarla etkinliğini göstermektedir. Bu "Ağrı tatilleriyle salutogenez" (iyileşme) konsepti (Fig. 1) lokal anesteziklerin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini yansıtır olabilir. Kronik ağrı sendromunun gelişmesinde bu tip hafıza etkileri önemli rol oynamaktadır. LA'lere ait bir santral etki mekanizması varlığı oldukça muhtemeldir. Örneğin prokainin, kokaine ait yan etkileri ortaya çıkarmaksızın, selektif olarak limbik yapıları aktive etme eğilimi vardır (17) (18).

## Klinik Çalışmalar

Nöralterapinin altta yatan mekanizmalarına dair giderek artan bilgi birikimine ve Orta Avrupa'daki sık kullanımına rağmen, (19), çok belirgin bir klinik kanıt eksikliği mevcuttur. Nöralterapinin musculoskeletal hastalıklardaki kullanımına dair son zamanlarda yayınlanan bir reviewda, (20) bu alandaki nöralterapi uygulamalarının etkinliğini kanıtlayan iyi kalitede çalışmalar bulunamadığı belirtilmiştir. Ancak, multiple skleroz (21), distal kolit ve akut pankreatitte (23). nöralterapi etkinliğini inceleyen randomize klinik çalışmalar (RKÇ) bu veri eksikliğine istisna olarak gösterilebilir. Muskuloskeletal hastalıkların nöralterapi uygulayan klinisyenler tarafından tedavisinin, yüksek fiyat verimliliği sağladığı (24), tedavi ve terapistle ilgili hasta memnuniyetini belirgin olarak arttırdığı bildirilmiştir (25). İsviçre'den bir HTA raporunda ön inceleme (peer review) tabi tutulmamış (en iyi vaka analizi) yaklaşık 3000 vaka sunumu (best case analysis) incelenmiş ve İsviçre sağlık sistemi için de bu metod önerilmiştir (26). Ocak 2012'den itibaren de nöralterapi, İsviçre'de yeniden temel sağlık sigortası kapsamına alınmıştır (27).

## Beş Endikasyon Grubu

Klinik uygulamalara dair kanıtlar temel alınarak en az 5 endikasyon ve 5 uygulama metodu tanımlanabilir.

LA'lerin terapötik kullanım endikasyonları aşağıdaki gibi gruplanabilir:

### 5.1. Akut ağrı ve kronik ağrı sendromları

**Baş ağrısı ve migrende** major oksipital sinir enjeksiyonları (3) ya da intranasal ve intravenöz lidokain kullanılabilir (28, 29). Trigeminal nevralji %10'luk lidokain enjeksiyonları (30) ve tetik nokta enjeksiyonları ile başarılı bir biçimde tedavi edilmektedir (31).

**Postherpetik nevralji** (PHN) lokal LA enjeksiyonları ile başarılı bir biçimde tedavi edilebilir (32, 33). Daha önceki uy-

gulamalara dair bildirimler yakın zamanda TAT (çok yönlü tamamlayıcı alternatif terapi, multifaceted CAM) konseptinde prokainle yapılan nöralterapi çalışmaları tarafından desteklenmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan bir çok çalışmada nöralterapi sadece steroidlerle kombine halde kullanılmıştır (35, 36); Bu nedenle tedavide local anesteziklerin tek başına değeri hakkında bir fikir yürütülemez. Oftalmik PHN'de lidokainin göz damlası şeklinde topical kullanımı gelecek vadeden bir yaklaşımdır. (37). Benzer şekilde %5'lik lidokain bantlarının topical kullanımı PHN'li hastaların tedavisinde ilk seçenek olarak ortaya konmuştur (38).

**Myofasiyal Ağrı** sık bir biçimde musküler tetik noktaları oluşmasıyla karakterizedir ve neredeyse myofasiyal ağrı demek tetik noktaları demektir. Bu hastalıkta başarılı nöralterapi uygulamalarına dair çalışmalardan bir tanesi de omuz ağrısı için servikal faset eklem enjeksiyonları kullanılarak Tayvan'da yapılmıştır (39).

**İç Organ Ağrısı (Visseral ağrı)** Abdominal ağrı sendromları içerisinde sayılabilecek önemli bir durum da organik nedenli olmayan kronik pelvik ağrıdır.

Fransa'dan bir grup araştırmacının yayınladığı bir reviewde otonom sinir bloklarının kayda değer bir diagnostic değeri olduğu ortaya konmuştur. (ganglion impar, hipogastrik plexus ve L2 lomber sempatik bloklar) (40). İleride yapılacak çalışmalar tekrarlanan uygulamaların ortaya çıkardığı terapötik etkilerin gösterilmesini sağlayabilir.

**Amputasyon Sonrası Ağrı Sendromu** Kontralateral LA enjeksiyonlarının askerlerdeki hayalet ağrıları azalttığına dair kanıtlar vardır. (41). Son zamanlarda amputasyon sonrası ağrının LA ile tedavisi fikrini destekleyen gözlemler mevcuttur. (42).

## 5.2. Organik bulguların olmadığı fonksiyonel hastalıklar

**Vulvodini.** Kliniğimizdeki 10 hasta ile olan klinik deneyimlerimiz pudendal sinir ve hipogastrik plexus etrafına yapılan LA enjeksiyonlarının bu ağrılı durumlarda uzun süreli düzelleme sağlayabildiğini göstermektedir (43).

**Kronik Kolit.** İsveçli bir grup araştırmacı kendi deneyimlerinden bahsettikleri bir review (22) da kolorektal mukozanın %2'lik lidokain jel uygulamasıyla tedavisinde başarılı sonuçlar elde edildiğini ve hiç bir yan etki görülmediğini bildirmiştir.

**Kulak çınlaması'nın tedavisinde de** lokal anestezi uygulamalarına iyi cevap verdiği bildirilmiştir. Bilinen ilk yayın intranasal prokain uygulanması ile ilgilidir. (Barany, 1935).

Son zamanlarda Japonya'dan bir grup da intravenöz lidokain uygulamasıyla başarılı sonuçlar almıştır (44).

## 5.3. Vejetatif (sistemik) Hastalıklar

"Sempatik ağrı", sempatik olarak uyarılmış vasokonstriksiyon, iskemi, doku hasarı ve ilgili alandaki kronik ağrı olarak tanımlanır. En iyi bilinen örnekleri Raynaud fenomeni ve

tromboanjitis obliterans (Buerger Hastalığı) gibi reflex vasospastik hastalıklardır. İlgili gangliyon ya da arter içine LA enjeksiyonları ya da infüzyonları ile erken semptomatisis, bu durumların tedavisinde gelecek vadeden bir metoddur. (45, 46). Benzer biçimde kozalji ve reflex distrofi (Sudeck Hastalığı, CRPS) de vejetatif hastalıklardır. Bu şiddetli durumların tedavisinde de sempatik gangliyon içine LA uygulamaları da umut verici yaklaşımlardır. (45, 47-49).

Klinik kanıtlara dayalı olarak, menapozal ateş basmaları gibi vejetatif olmayan durumlarda da sempatik ganglion içi LA uygulamalarının olası etkinliği öngörülebilir. Bu konuda vaka sunumları olmakla beraber, randomize klinik çalışmalara ait data mevcut değildir.

## 5.4. Kronik Enflamasyon

LA'lerin antiinflamatuvar etkileriyle ilgili umut verici sonuçları takiben İsviçreli bir grup LA'lerin inflamasyon üzerindeki fizyolojik ve klinik etkileriyle ilgili 227 yayını taramış (11). Ve interstisial sistit (50), major yanıklar (51), ve tekrarlayan HSV-1 ve HSV-2 enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymuştur.

## 5.5. Diğer endikasyonlar

**Onkoloji.** Orta Avrupa'daki bazı klinikler ikincil koruma için sistemik prokain infüzyonları kullanmakta ve bu ajanın muhtelif tumor hücre gruplarında (53, 54) ve mezenşimal kök hücrelerde (55) anti-tümör etkileri olduğuna dair in-vitro çalışmaları refere ederek olumlu sonuçlar bildirmektedirler. Amid yapılı bir LA olan lidokainin DNA demetilasyonu üzerinde de etkisi olacağı açıktır (56).

**Alzheimer Hastalığı** da nöral tedavinin umut verici endikasyonlarından biri olabilir. Lecanu ve arkadaşları, Washington, DC, prokainin fare beyin hücrelerinde beta-amiloid tarafından indüklenen nörotoksisisteye karşı koruyucu etkileri olduğunu in-vitro olarak göstermiştir (57), prokainin Alzheimer hastalığının erken evresinde koruyucu bir tedavi olarak kullanılabilme potansiyelini ortaya koymaktadır. Ancak konuyla ilgili henüz yayınlanmış bir klinik çalışma yoktur. **Hiperkortizolemi ve Stres Terapisi.** Prokainin ACTH, kortizol ve prolaktini arttırması 1980'lerde bir NIH grubunun ilgisini çekmiştir (17). Öte yandan, Lecanu grubu prokainin adrenokortikal steroid yapımını inhibe ettiğini göstermiştir (74). Söz konusu çelişkinin aydınlatılması için daha fazla sayıda çalışma gereklidir.

**Yara iyileşmesinin** lokal anesteziklerden fayda gördüğü invitro olarak gösterilmiştir (55). Mensubu olduğumuz üniversite hastanesinde, local anesteziklerin sistemik uygulanmasının kolorektal cerrahi sonrası postoperatif hastanede kalım süresinin azaltığı gösterilmiştir (58).

Yukarıda bahsedilen verilerin önemli bir kısmı yalnızca olası tedavilerin etkinliği adına öncül ipuçları sunmaktadır. Söz konusu LA tedavilerinin pek çok alanda endike ve non-endike olduğu durumları belirlemek için klinik deneyler gerekli ola-

caktır. Belki de local anesteziklerin farklı yollar ve yöntemlerle uygulanmasını içeren geniş bir endikasyon spektrumu söz konusu olacaktır.

## 6. LA'lerin terapötik amaçlı 5 farklı uygulama metodu

Didaktik nedenlerle, LA uygulamaları 5 farklı metod altında gruplanır. Akupunkturda olduğu gibi, günlük klinik kullanımda bu metodların hiç birisi tek başına uygulanmaz, aksine klinisyen tarafından bu metodlar 2'li ya da çoklu olarak combine edilerek kullanılır.

### 6.1. Lokal ve tetik nokta infiltrasyonu

Tetik nokta ya da hassas bölge (ligament, fasya) infiltrasyonu ilk kez Tetik Nokta Kılavuzu'nun (The Trigger Point Manual) yazarları tarafından tanımlanmış (59) ve ağrı terapisinde sıklıkla kullanılmıştır, örn: kronik pelvic ağrı tedavisi (60). Bu yaklaşım ASHI noktalarına akupunktur uygulamakla benzer bir yaklaşımdır.

### 6.2. Segmental terapi

Nöralterapinin bu formunda segmental refleksler ve bilinen ağrı mekanizmaları hedeflenmektedir. Bu nöralterapi uygulaması akupunkturdaki mesane meridyeni ponksiyonuna benzemektedir.

Kafa çevresine uygulanan dairesel hareketler ve intervertebral (faset) eklemlere yapılan infiltrasyonlar bu yaklaşımda kullanılan temel tekniklerdir (39) a.

### 6.3. Rejyonel (Bölgesel) terapi

Rejyonel terapi sinir ya da gangliyon çevresine yapılan tüm enjeksiyonları içerir. Bir çok kompleks ağrı sendromunda sempatik aşırı uyarılma indükleyici ya da sürdürücü bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

İlgili ganglion içine LA enjeksiyonu artmış sempatik tonusu azaltıp otonomik dengeyi geri kazandırabilir. Grubumuz bir doktora tezinde bu etkiyi, muayene bekleyen grupla karşılaştırıldığına nöralterapiden kısa bir süre sonra kalp hızı değişkenliğinin (HRV) arttığını göstererek ortaya koymuştur. (61). Rejyonel terapinin iyi bilinen bir uygulaması da kronik pelvik ağrının tedavisidir. Bir diğer rejyonel tedavi örneği de kadın hastalarda motor ve duysal urgensinin (ani idrar yapma hissi) tedavisinde uygulanan paraüretal enjeksiyonlardır (62).

### 6.4. Sistemik infüzyon tedavisi

LA infüzyonları için belli başlı endikasyonlar lidokain için kronik ağrı sendromu, kulak çınlaması, postoperatif ileusun önlenmesi (63) ve prokain için de akut pankreatittir (23) f.

Ayrıca LA infüzyonları genel ağrı eşiğini düşürüyor gibi durmaktadır ve bunun geçmeyen çetin kronik ağrıların tedavisinde etkili olan mekanizma olduğu düşünülmektedir (64).

### 6.5. Bozucu alan tedavisi

En sofistike fakat en irrite edici kavram ise stoerfeld enjeksiyonudur. Bir stoerfeld alanı (Almanca störfeldden gelmektedir, İngilizcesi interference field ya da disturbance field), kendisi asemptomatik olup uzak etkiler aracılığıyla başka hastalıkları tetikleyen ya da devamını sağlayan olumsuz bir şekilde uyarılmış herhangi bir vücut alanı, yapısı olarak tanımlanır (65).

En önemli stoerfeld alanları skar dokuları kronik inflamasyona sahip organlar, özellikle dişler, sinüsler ve farinxtir. Otonom sinir sistemi (OSS) hasar görmüş alandan yakınmanın olduğu hedef bölgeye bilginin ve uyarının taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Vaka sunumları stoerfeldlerin ve uzak olumsuz etkilerinin LA enjeksiyonlarıyla geçici veyahut kalıcı bir şekilde ortadan kaldırılabileceğini göstermektedir (66). Bu araştırmacılar akıl dışı denen alanın uzak etkilerini saptamak ya da ekarte etmek için diagnostic amaçlı LA enjeksiyonları yapmışlardır. Bu stoerfeld testine tekrarlayan olumlu yanıtların alındığı vakalarda, akıl dışı çekilmiş ve bu hastaların klinik şikayetlerinde belirgin düzelme sağlanmıştır. Grubumuzun ortaya koyduğu diğer bir yaklaşım da, gerçekleştirilen sinus içi ve orofaringeal bölge enjeksiyonlarının servikal omurgadaki hassasiyeti belirgin olarak azaltmasıdır. Biz bu servikal bölgedeki özel hassasiyet noktalarını boyun reflex noktaları (BRN) olarak isimlendirdik. Bu sonuçlar yakın zamanda bir doktora tezinde yayımlanacaktır (67).

Orofaringeal bölgenin stoerfeldlerin en çok geliştiği bölge olduğu ve kronik hastalıkların uzak yerleşimli major tetikleyicilerine dönüştüğüne dair bir takım kanıtlar mevcuttur (68), bunun nedeni dental bölge ve otonom sinir sistemi arasında varolması muhtemel yoğun bağlantılar olabilir (69). Neuralgia inducing cavitation osteonecrosis Nöralji ilişkili kavitasyonel osteonekroz (NIKO), Bouquot, Houston, TX, tarafından ortaya atılan bir terim olup, uzak yerleşimli olumsuz etkileri indükleyen lokal dental hastalıkları tanımlamakta ve stoerfeld tanımını akla getirmektedir (70, 71).

## 7. Klinik çalışmaların gerekliliği

The LA'lerin tüm dünyada 120 yılı aşkın zamandır sürekli kullanılıyor olması nöralterapinin yan etkileri çok az önemli, etkili ve verimli bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Güvenli bir uygulama için klinik eğitim şarttır. Günümüzde nöralterapiyle ilgili güncellenmiş ve bilimsel temelli bir textbook yalnızca Almanca olarak mevcuttur (72). Sistemik yaklaşımların potansiyel etkinliği ve risk-fayda oranlarının belirlenmesi adına klinik çalışmaların yapılması çok gereklidir (73).

Temel bilim çalışmalarına ait veriler ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler arasındaki sayısal uçurum ve kafa karıştırıcı belirsizlik bir çok soruyu akla getirmektedir. Örneğin aşağıdaki alanlarda daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

- **Metodoloji:** Bu kompleks uygulamaların araştırılması için randomize klinik çalışmalar uygun mudur?
- **Metod güvenliği:** Yan etki sıklığı nedir? Bunlar kullanılan LA'in tipi ve terapistin tecrübe düzeyi ve uygulama metodu gibi faktörler tarafından hangi derecede etkilenmektedir?
- **Diğer olası endikasyonlar için nöralterapinin etkinliği nedir?**
- **Fiyat Etkinliği:** Nöralterapi gelişmekte olan ülkelerdeki temel medical harcamaları azaltabilir mi?
- **Temel bilimler alanında da cevaplanması gereken ilginç sorular mevcuttur**
- **Nerobiyojisi:** Lokal anesteziklerin otonom sinir sistemi ve periferik sinir sistemi nöronları üzerindeki etki mekanizmaları arasında farklılıklar mevcut mudur?
- **Nörojenik iltihap:** Lokal anestezikler terminal plakta proinflatuar ajanların saliverilmesini durduruyor olabilir mi?
- **Nöroanatomi:** Trigeminal sinir ve servikal bölge arasında nöralterapinin boyun reflex noktalarındaki etkisi hangi nöronal bağlantının varlığıyla açıklanabilir?
- **Moleküler biyoloji:** Prokain ve lidokainin DNA demetilasyonu etkisi diğer başka hücreler için de geçerli midir? Bu hücreler için de benzer in-vivo etkiler mevcut mudur?
- **Patofizyoloji:** Stoerfeld fenomeni bir mit mi yoksa klinik bir antite midir?
- **Elbette genç ve açık fikirli araştırmacıların bu gelecek vadeden karmaşık etkileşimler alanında ileri araştırmalar yapacağını öngörmek abartılı bir beklenti olmayacaktır.**

## Teşekkür

Heidelberg Üniversitesi Nöralterapi Eğitim ve Araştırma Grubu üyelerine, bihassa da Stefanie Joos, M.D. PhD, Thomas Strowitzki, MD, PhD, Kerstin Brocker, M.D. ve Lorenz Hotz, M.D'a bu çalışmada çok yardımı dokunan tartışmaları için sonsuz teşekkürler.

## Kaynaklar

1. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
2. Berggren L. Sigmund Freud discovered the therapeutic effects of cocaine, but all the credit went to Carl Koller. *Lakartidningen* 2000;97(15):1846–7.
3. Tobin JA, Flitman SS. Occipital nerve blocks: effect of symptomatic medication: overuse and headache type on failure rate. *Headache* 2009;49(10): 1479–85.
4. Yamada A, et al. Protective actions of various local anesthetics against the membrane dysfunction produced by in vitro ischemia in rat hippocampal CA1 neurons. *Neuroscience Research* 2004;50(3):291–8.
5. Takatori M, Kuroda Y, Hirose M. Local anesthetics suppress nerve growth factor-mediated neurite outgrowth by inhibition of tyrosine kinase activity of TrkA. *Anesthesia and Analgesia* 2006;102(2):462–7.
6. Brucia JJ, Owen DC, Rudy EB. The effects of lidocaine on intracranial hypertension. *Journal of Neuroscience Nursing* 1992;24(4):205–14.
7. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;93(3):858–75.
8. Pecher S, et al. "Alternative" effects of local anesthetic agents. *Anaesthesist* 2004;53(4):316–25.
9. Hollmann MW, et al. Receptors, G, and proteins, and their interactions. *Anesthesiology* 2005;103(5):1066–78.
10. Hahnenkamp K, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *British Journal of Anaesthesia* 2006;96(1):77–87.
11. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006;50(3):265–82.
12. Willatts DG, Reynolds F. Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. *British Journal of Anaesthesia* 1985;57(10):1006–11.
13. Takao Y, et al. Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996;40(3):318–25.
14. Kozian A, Schilling T, Hachenberg T. Non-analgetic effects of thoracic epidural anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005;18(1):29–34.
15. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *Journal of Clinical Investigation* 2007;117(2):289–96.
16. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology* 2009;9(6):418–28.
17. Kling MA, et al. Neuroendocrine effects of limbic activation by electrical, spontaneous, and pharmacological modes: relevance to the pathophysiology of affective dysregulation in psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 1987;11(4):459–81.
18. Lesse H, Harper RK. Frequency-related, bidirectional limbic responses to cocaine: comparisons with amphetamine and lidocaine. *Brain Research* 1985;335(1):21–31.
19. Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practices in Germany: results of a national survey. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2011;2011:495813.
20. Mosshammer D, Mayer B, Joos S. Local anaesthetics injection therapy for musculoskeletal disorders—a systematic review and meta-analysis. *Clinical Journal of Pain*, 2013, accepted.
21. Gibson RG, Gibson SL. Neural therapy in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 1999;5(6):543–52.
22. Bjorck S, Dahlstrom A, Ahlman H. Treatment of distal colitis with local anesthetic agents. *Pharmacology and Toxicology* 2002;90(4):173–80.
23. Layer P, et al. Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreas* 2011;40(5):673–9.
24. Fischer L, Pfister M. Efficacy of neural therapy in referred patients with chronic therapy-resistant pain. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2007;19(1):30–5.
25. Mermod J, et al. Patient satisfaction of primary care for musculoskeletal diseases: a comparison between Neural Therapy and conventional medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2008;8:33.
26. Fischer L, Barop H, Maxion-Bergemann S. Health Technology Assessment Neuraltherapie nach Huneke (HTA). Programm Evaluation Komplementärmedizin (PEK); 2005. Available from: [http://www.santhe.ch/assets/files/downloadsection/de/3\\_Literatur/40\\_Publikationen/Health%20technology%20assessment-Bericht%20Zusammenfassung.pdf](http://www.santhe.ch/assets/files/downloadsection/de/3_Literatur/40_Publikationen/Health%20technology%20assessment-Bericht%20Zusammenfassung.pdf)
27. EDI [Fünf Methoden der Komplementärmedizin werden unter bestimmten Bedingungen während sechs Jahren provisorisch vergütet]; 2011. Available from: <http://www.bag.admin.ch/themen/gesundheitspolitik/03153/index.html?lang=de>
28. Maizels M, et al. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1996;276(4):319–21.
29. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003;23(10):963–71.
30. Han KR, et al. Efficacy and safety of high concentration lidocaine for trigeminal nerve block in patients with trigeminal neuralgia. *International Journal of Clinical Practice* 2008;62(2):248–54.
31. Lemos L, et al. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clinical Journal of Pain* 2008;24(1): 64–75.
32. Perkins HM, Hanlon PR. Epidural injection of local anesthetic and steroids for relief of pain secondary to herpes zoster. *Archives of Surgery* 1978;113(3):253–4.
33. Rosenak SS. Paravertebral procaine block for the treatment of herpes zoster. *New York State Journal of Medicine* 1956;56(17):2684–7.
34. Hui F, et al. A randomized controlled trial of a multifaceted integrated complementary-alternative therapy for chronic herpes zoster-related pain. *Alternative Medicine Review* 2012;17(1):57–68.
35. Puri N. Modified Jaipur block for the treatment of post-herpetic neuralgia. *International Journal of Dermatology* 2011;50(11):1417–20.
36. Hardy D. Relief of pain in acute herpes zoster by nerve blocks and possible prevention of post-herpetic neuralgia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2005;52(2):186–90.
37. Kanai A, et al. Lidocaine eye drops attenuate pain associated with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Anesthesia and Analgesia* 2010;110(5):1457–60.

38. Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009;69(15):2149–65.
39. Tsai CT, et al. Injection in the cervical facet joint for shoulder pain with myofascial trigger points in the upper trapezius muscle. *Orthopedics* 2009;32(8.).
40. Rigaud J, et al. Sympathetic nerve block in the management of chronic pelvic and perineal pain. *Progrès en Urologie* 2010;20(12):1124–31.
41. Gross D. Contralateral local anesthesia in stump, phantom and post-traumatic pain. *Regional Anesthésie* 1984;7(2):65–73.
42. Kulkarni J. Role of myofascial trigger points in post-amputation pain: causation and management. *Prosthetics and Orthotics International* 2012.
43. Weinschenk S, et al. Successful therapy of vulvodynia with local anesthetics. A case report. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 2013, accepted for publication.
44. Haginomori S, et al. Effect of lidocaine injection of EOAE in patients with tinnitus. *Acta Otolaryngology* 1995;115(4):488–92.
45. Mak PH, Irwin MG, Tsui SL. Functional improvement after physiotherapy with a continuous infusion of local anaesthetics in patients with complex regional pain syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003;47(1):94–7.
46. Hashem M, Lewis R. Successful long-term treatment of a patient with long-standing Raynaud's disease by an extradural bupivacaine block. *Anaesthesia and Intensive Care* 2007;35(4):618–9.
47. Pfister M, Fischer L. The Treatment of the Complex Regional Pain Syndrome (CRPS 1 and CRPS 2) of the Upper Limb with Repeated Local Anaesthesia to the Stellate Ganglion. *Praxis (Bern 1994)* 2009;98(5):247–57.
48. van Eijs F, et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. *Pain Practice* 2011;11(1):70–87.
49. Hey M, Wilson I, Johnson MI. Stellate ganglion blockade (SGB) for refractory index finger pain—a case report. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2011;54(3):181–8.
50. Asklin B, Cassuto J. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1989;23(4):311–2.
51. Cassuto J, et al. Amide local anesthetics reduce albumin extravasation in burn injuries. *Anesthesiology* 1990;72(2):302–7.
52. Cassuto J. Topical local anaesthetics and herpes simplex. *Lancet* 1989;1(8629):100–1.
53. Villar-Garea A, et al. Procaine is a DNA-demethylating agent with growth-inhibitory effects in human cancer cells. *Cancer Research* 2003;63(16):4984–9.
54. Tada M, et al. Procaine inhibits the proliferation and DNA methylation in human hepatoma cells. *Hepatology International* 2007;1(3):355–64.
55. Lucchinetti E, et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology* 2012;116(4):841–56.
56. Lirk P, et al. Lidocaine time- and dose-dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines in vitro. *British Journal of Anaesthesia* 2012;109(2):200–7.
57. Lecanu L, et al. Local anesthetic procaine protects rat pheochromocytoma PC12 cells against beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Pharmacology* 2005;74(2):65–78.
58. Herroeder S, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Surgery* 2007;246(2):192–200.
59. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
60. Slocumb JC. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984;149(5):536–43.
61. Wisseler H. Change of Heart Rate Variability during different Medical Interventions in a CAM practice in Germany. Doctoral thesis, University of Heidelberg; 2012. p. 67.
62. Spornol R, Riss P. Urodynamic evaluation of the effect of neural therapy in motor and sensory urgency. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1982;42(7):527–9.
63. Groudine SB, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86(2):235–9.
64. Atkinson RL. Intravenous lidocaine for the treatment of intractable pain of adipositas dolorosa. *International Journal of Obesity* 1982;6(4):351–7.
65. Mastalier O, Weinschenk S. Störfeld und Herdgeschehen [stoerfield and focuses]. In: Weinschenk S, editor. *Handbuch Neuraltherapie*. München: Elsevier Inc; 2010. p. 137–68.
66. Schmidt M, et al. Can chronic irritations of the trigeminal nerve cause musculoskeletal disorders? *Forsch Komplementmed* 2010;17(3):149–53.
67. Diehl L. Effect of pharyngeal injections with local anaesthetics to neck reflex points of the cervical spine. Doctoral thesis, University of Heidelberg; 2013. p. 79.
68. Uehleke B, et al. Associations between chronic irritation of tonsils, inductions of connective tissue areas and brachialgia paresthetica nocturna. *Forsch Komplementmed* 2006;13(4):220–6.
69. Haug SR, Heyeraas KJ. Modulation of dental inflammation by the sympathetic nervous system. *Journal of Dental Research* 2006;85(6):488–95.
70. Sciubba JJ. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis: a status report. *Oral Diseases* 2009;15(5):309–12.
71. Bouquot JE, et al. Neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis (NICO). Osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1992;73:307–19 [discussion 319–20].
72. Weinschenk S. *Handbuch Neuraltherapie—Diagnostik und Therapie mit Lokalanästhetika*. 1st ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2010. p. 1106.
73. Walach H. *Methodologische Grundprinzipien der Neuraltherapie*. In: Weinschenk S, editor. *Handbuch Neuraltherapie*. München: Elsevier Inc; 2010. p. 1052–4.
74. Xu J, et al. Inhibition of adrenal cortical steroid formation by procaine is mediated by reduction of the cAMP-induced 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase messenger ribonucleic acid levels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003;307(3):1148–57.