

KRONİK YORGUNLUK HASTALARINDA NÖRALTERAPİ: PRELİMİNER BİR ÇALIŞMA

NEURAL THERAPY IN CHRONIC FATIGUE PATIENTS: A PRELIMINARY STUDY

Mehmet Ali ELMACIOĞLU, MD¹

¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı, (Anesthesiology and Reanimation Specialist) Naturel Sağlık; İstanbul - Türkiye

Özet

Kronik yorgunluk nedeni tam olarak ortaya konulamayan ve tedavisindeki güçlükler nedeniyle multimorbiditesi yüksek ve çoklu sistemde disfonksiyon oluşturan bir hastalıklar grubudur. Nöralterapi düşük konsantrasyonlarda lokal anestetik (prokain veya lido-kain) kullanılarak yapılan bir regülasyon yani düzenleme tedavisidir. "Lokal ve segmental infiltrasyon anestezi" ya da "diyagnostik ve terapötik lokal anestezi" olarak da adlandırılmaktadır. Literatürde bu hasta grubunda Nöralterapi ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu prelinimer çalışmada, Nöralterapi uygulaması sonucu iyileşme yanıtlarını belirlemek için etkin bir Kronik Yorgunluk değerlendirme skalası olarak kabul edilen Chalder Skalası ve Reviqant sonuçlarını kullanarak etkinliğini değerlendirmek ve tedavilerine yeni bir bakış açısı ile katkı sağlamak amaçlanmıştır. 2 aylık tedavi sonrası yapılan Chalder skorlarındaki iyileşme oranı (%52) diğer metodlarla yapılan tedaviler ile uyumlu, tedavi süresi olarak daha kısa bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Kronik yorgunluk, Nöralterapi, Chalder Skalası, Kalp atım değişkenliği.

Abstract

Chronic fatigue is a group of diseases that are not fully revealed, and have high multimorbidity due to difficulties in their treatment, and create dysfunction in multiple systems. Neural therapy is a regulation, namely regulation treatment, using local anesthetics (procaine or lidocaine) at low concentrations. It is also called "local and segmental infiltration anesthesia" or "diagnostic and therapeutic local anesthesia".

In the literature, there is no study on Chronic fatigue patient group treated with neural therapy. In this preliminary study, it was aimed to evaluate the effectiveness of the Neural Therapy application with Chalder Scale and Reviqant results which are accepted as an effective Chronic Fatigue assessment scale to determine recovery responses. The recovery rate (52%) in Chalder scores after 2 months of treatment was consistent with the treatments with other methods and was shorter in treatment time.

Key words: Chronic fatigue, Neural Therapy, Chalder Scale, Heart rate variability.

Giriş ve Amaç

Kronik yorgunluk şikayeti kişinin yaşam kalitesini düşüren ve çoklu mekanizmalarla açıklanmaya çalışan tedaviye dirençli kompleks bir rahatsızlıktır. Bu çalışmada Kronik yorgunluk problemi yaşayan hastalarda Terapötik Lokal Anestetik (Nöralterapi) uygulamasının etkinliği Chalder Yorgunluk Skalası ile değerlendirilecektir. Literatürde Nöralterapi ile kronik yorgunluk hastalarında yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu prelinimer çalışmada, kronik yorgunluk

hastalarının Nöralterapi uygulaması sonucu iyileşme yanıtlarını belirlemek ve tedavilerine yeni bir bakış açısı ile katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

Hastalarda 6 aydır devam eden, süregen ve açıklanamayan yorgunluk söz konusudur. Görülme insidansı 370/100000 olarak ifade edilmektedir (1). Yorgunluk dinlenme ile azalmaz, efor veya organik bir patoloji genellikle bulunamaz. Hastalarda baş ağrısı, eklem ağrıları gibi fiziksel sıkıntıların yanı sıra uyku bozuklukları, kısa süreli hafıza ve konsantrasyon problemleri şeklinde mental etkilenmeler de görülebilir. Kişinin sosyal ve özel yaşantısı, iş ve eğitim durumu da etkilenmektedir (2). Fukuda ve arkadaşları tarafından geliştirilen güncel tanımlama içeriğinde aşağıda yer alan 4 veya daha fazla semptomun bulunması kronik yorgunluk olarak değerlendirilmektedir (3). Devamlı veya tekrarlayan, açıklanama-

* Yazışma Adresi (Adress for Correspondance):

Mehmet Ali Elmacıoğlu, MD
Hakkı Yeten Caddesi Fulya Vital Plaza No:23/3 D:10
34394 Fulya - Şişli
İstanbul - Türkiye
Tel: 0532 296 95 70
e-mail: malielmaci@yahoo.com

yan yorgunluğa eşlik eden bulgular; Hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, Boğaz ağrısı, Servikal ve aksiller lenf düğümlerinde hassasiyet, Kas-eklem ağrıları, Baş ağrısı, Uyku düzensizliği, Efor-egzersiz sonrası toparlanmada sıkıntı oluşturan yorgunluk bulunması.

Ortaya çıkan semptomlar farklı şekilde görülmekte ve ortaya çıkmaktadır (4). Kronik yorgunluk hastalarında uygulanan konvansiyonel veya Tamamlayıcı tedaviler içinde henüz tam olarak etkin bir yöntem bulunmamıştır (5,6). Yorgunluğu açıklayan bir patoloji olması, Major depresif hastalıklar ve bipolar bozukluklar, şizofreni, demans, alkol-madde bağımlılığı ve morbid obezite durumlarında ortaya çıkan yorgunluk şikayetleri KYS olarak değerlendirilmemektedir.

Nöralterapi düşük konsantrasyonlarda lokal anestezi (prokain veya lidokain) kullanılarak yapılan bir regülasyon yani düzenleme tedavisidir. "Lokal ve segmental infiltrasyon anestezisi" ya da "diyagnostik ve terapötik lokal anestezi" olarak da adlandırılmaktadır (6-11). Bu çalışma Türkçe literatürde KYS'nin Nöralterapi ile tedavisi üzerine ilk çalışmadır.

Metod

Çalışmada son 6 aydır kronik yorgunluk şikayeti bulunan, 18-65 yaş grubunda yer alan hastaların verileri prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma Helsinki sözleşmesine uygun olarak yapılmıştır. Hastaların seçiminde HRV: Kalp Atım Değişkenliği (Reviquant analiz sistemi) üzerinden yapılan incelemede regülasyon donukluğu (%10'luk regülasyon kapasitesinin altındaki) tespit edilenler çalışmaya alınmıştır. Aktif enfeksiyon, kanser, post-operatif dönem, majör depresyon, morbid obezite, alkol-madde bağımlılığı bulunanlar ve demansı olan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Belirlenen kriterlere uyan toplam 19 hasta, Nöralterapi uygulamasından önce ve tedavi başlangıcından 2 ay sonra, Chalder Yorgunluk Skalası ve Reviquant ölçümü ile VSS yanıtları ile değerlendirilmiştir.

Chalder Yorgunluk Skalası ; Kronik yorgunluk hastalarında kişinin algıladığı yorgunluk düzeyini ölçen 11 maddeden oluşmaktadır. İlk 7 madde fiziksel yorgunluğu ölçerken, kalan 4 madde mental yorgunluk düzeyine yönelik sorular içerir. Ölçüm için 4'lü Likert değerlendirmesi (her zamankinden daha az:0 puan, her zamanki kadar 1 puan, her zamankinden daha fazla 2 puan, her zamankinden çok daha fazla:3 puan) kullanılır. Fiziksel Yorgunluk puan aralığı 0-21, mental yorgunluk puan aralığı 0-12 olarak değerlendirilir. Toplam yorgunluk puanı 0-33 aralığında değişmektedir.

Yapılan çalışmalarda kronik yorgunluk sendromuna ait ortalama değerlerin 24.4 ± 5.8 (ort \pm SS), 29 puan ve üzeri sonuçların ise %95 oranında kişide KYS olduğunu belirlediği bildirilmiştir. Toplum bazlı analizlerde 14.2 ± 4.6 (ort \pm SS) değerleri normatif veriler olarak kabul edilmiştir. Takip ölçümlerinde ise toplam puan üzerinden 9 puanlık bir gerilemenin anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (18-22). Chalder Skalasında genel toplum bazlı analizlerde, normal veri aralığı

14.2 ± 4.6 (ort \pm SS) olarak bildirilmiştir. Biz de, normatif değerlerin üst sınırı olarak bildirilen 19 puan ve üzeri ölçüm değerlerine sahip olanları çalışmaya dahil ettik.

Tedavide prokain %0,5 konsantrasyonda kullanılmıştır. Hastaların şikayetlerine ve muayene bulgularına göre lokal, segmental, genişletilmiş segment ve bozucu alanlara yönelik olarak Nöralterapi uygulanmıştır. Segmental quadell, myofasial tetik nokta enjeksiyonları, ilgili segmente ait faset infiltrasyonu, ganglion enjeksiyonları, hormonal aks tedavileri haftalık seanslarda uygulanmıştır. Hastaların bağırsak florasına yönelik düzenleme ve ağır metal şelasyonları da tedavi sürecinde devam etmiştir.

Bulgular

Hasta bulguları Tablo 1 ve Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 1 | Hastaların Demografik Verileri.

n=19	Kadın n=12	Erkek n=7
Yaş (yıl)	44±13	46±12
Boy (cm)	162±10	174,5±10,5
Kilo (kg)	67±16	81±18
VKİ (Vücut Kitle İndeksi) (Kg/m ²)	25,1±3	26,15±2,75

Tablo 2 | Hastaların Chalder Yorgunluk Skorları ve Reviquant Sonuçları.

(Ortalama Değer Alınmıştır) n=19	Başlangıç Ölçümü	Kontrol Ölçümü
Chalder Total Skoru (33 puan üzerinden)	26,47	17,57
Chalder Fiziksel Bölüm Skoru (21 puanlık Likert skalası üzerinden)	17,31	11,57
Chalder Mental Bölüm Skoru (12 puanlık Likert skalası üzerinden)	9,15	5
Reviquant % değeri	7,63	36

Tartışma

Kronik yorgunluk nedeni tam olarak ortaya konulamayan ve tedavisindeki güçlükler nedeniyle multimorbiditesi yüksek ve çoklu sistemde disfonksiyon oluşturan bir hastalıklar grubudur.

Son dönemde yapılan çalışmalarda otonom sinir sistemindeki disfonksiyonların, nörohormonal Hipotalamo-Pituitar-Adrenal (HPA) yolaklarının etkilendiği bildirilmiş ve dirençli viral enfeksiyon ve immun sistem disfonksiyonun da hastalığın gelişiminde ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Nörohümmoral uyarıların otonom sinir sistemi üzerinden ortaya çıkarttığı yanıtların HPA aksında yer alan nörotransmitterlerin bozulması, adrenal yanıtların değişmesine neden olarak kronik strese ikincil, kortizol reseptörlerinde bozulma görülebileceği ve kortizol ile merkezi nörotransmitter fonksiyonu arasındaki ilişkide anormallikler görülebileceği bildirilmiştir (23-34).

İmmun yanıtlarda görülen artış ile beyin dokusunda sitokin salınımında artış olduğu ve sitokin birikimi sonucu da fiziksel alanda; ağır yanıtlarında artma, mental alanda ise ha-

fiza ve konsantrasyon bozukluğu, halsizlik ve uyku bulgularının görülebildiği bildirilmiştir (35-36).

Görülen multimorbid tabloda kronik yorgunluk, fibromiyalji, gerilim tipi baş ağrısı ve irritabl barsak sendromu gibi diğer açıklanamayan tıbbi durumların benzer ve örtüşen birçok yönleri bulunduğu için ayırt etmenin zor olduğuna değinilmiştir (37),

Hastalardaki VSS disfonksiyonu ve regülasyon donukluğu bağışıklık sistemi ve hormonal disfonksiyon ile bağlantılı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sempatik sinir sisteminin inflamatuvar süreç ve zamana bağlı olarak pro veya anti-inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir. İmmun sistem disfonksiyonu, ağrı ve nörojenik enflamasyon sempatik sinir sisteminin katılımı olmadan gelişmez. Nöralterapi ile uygulanan prokain ve lidokain sempatik yüklenmeyi durdurarak ağrı ve enflamasyon gelişimini azaltmaktadır (38-45),

Ağrı ve enflamasyonda, VSS başta olmak üzere özellikle sempatik sinir sisteminde ortaya çıkan hiperaktivite ve N. Vagus'un kronik uyarılması olduğuna dair bu bakış açısını destekleyen yeterince literatür kanıtları vardır (46-50).

Bağışıklık sisteminin en önemli alanı olan bağırsaklara yönelik beslenmenin düzenlenmesi, floranın desteklenmesi ve enterik sinir sistemi için Nöralterapi uygulamaları hem sempatik uyarı fazlalığı hem de Vagua aktivitesi üzerine olan etkileriyle regülasyona katkı sağlamaktadır. Hormonal aksa yönelik olarak yapılan Nöralterapi uygulamaları hastaların mental ve fiziksel alandaki yorgunluk skorlarında iyileşmeye neden olmuştur.

Nöralterapide hasta anamnezinde ve diyagnostik yaklaşımda ve tedavi planının oluşturulmasında zamansal ilişki sorulması dikkate alınması vazgeçilmez bir unsurdur. Anamnezde bu bulguların tespit edilmesi tedavi sürecinde önem arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada; semptomların gelişmesinden önce, hastaların sıklıkla ciddi bir hastalık, cerrahi, kaza ve / veya fiziksel ve psikolojik veya duygusal travma rapor ettiği bildirilmiştir (51). Bu tür tetikleyicilerin etkisiyle, durumun sirkadyen ritim bozukluğuyla başladığına dair kanıtlar vardır (52).

Ortaya çıkan bu sirkadyen ritim bozukluğu bizim hasta grubunda tespit ettiğimiz regülasyon donukluğu (Reviquant: HRV) ve Chalder skorları ile de örtüşmektedir. Hastalarda gelişmekte olan uyku bozukluğu, gündüz uyku ihtiyacında artma ile sonuçlanır ve dinlenme güçlüğü, hızlı bir şekilde ciddi myofasial ağrıya dönüşür (53).

Myofasial ağrı gelişiminde latent asidoz, yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmaması ve doku perfüzyonundaki değişimler bilinmektedir. Hastaların uyku bozukluğu hormonal disfonksiyonun bir yansıması olarak karşımıza çıkmaktadır. Nöralterapi, ağrı durumlarında ve patolojik ağrı sürecinde; periferik ve santral sensitizasyon alanları, nöroplastisite, engramları silmeyi ve kısır döngüyü (circulus vitiosus) lokal anesteziyle kırarak bir tür "de-sensitizasyon" oluşturulmasına yardımcı olur. Başlıca endikasyonları ağrı, nörojenik enflamasyonlar ve işlevsel bozukluklar olarak bildirilmiştir (10-11).

Tedavi sürecinde myofasial ağrı ve fiziksel yetersizliğe yol açan kronik ağrıya yönelik çözümler; hastaların mental olarak da rahatlamasına, egzersiz kapasitelerinde artışa ve yaşam kalitelerinde düzelmeye yol açarak sosyal alanda da bireylere iyilik halini sağladığı görülmüştür. Kronik yorgunluk hastalarında, otonom sinir sistemi disregülasyonu sonucu, hastalar önceki fonksiyonel yaşam tarzlarını ve sorumluluk seviyelerini korumaya çalıştıkları için savaş ya da kaç yanıtının daha fazla aktive edildiği görülmektedir (54). Bu durum artan sempatik aktivite kronik stresi tetikleyerek VSS'de yüklenme ve regülasyon donukluğuna neden olabilmektedir. Hastalarda tespit edilen sempatik aktivite hakimiyeti sonuçları bu sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

Kronik stresin özellikle limbik sistem aktivitesinde değişikliğe neden olarak dış uyaranlara karşı daha hassas bir hale geldiği nörofizyolojik yanıtlarda bozulmaya neden olabileceği ifade edilmiştir. Bunun sonucunda hastaların yaşadığı ağrı, halsizlik ve yorgunluk tablosuna egzersiz toleransında azalma, kaçınma davranışı ve mental alanda da kendilerini kognitif olarak buldukları düzeyden daha kötü hissetmelerine neden olmaktadır (55-58).

Ayrıca bu hastalarda bulunan nörohormonal duyarlılaşma sonucu çoklu sistemi etkileyen işlev bozukluklarına da neden olabileceği bildirilmiştir. Olfaktor, hipotalamus ve mezolimbik dopaminerjik (ödül) yollar ile efferent bağlantısı bulunan limbik sistemin kimyasal, biyolojik ve psikolojik uyaranlarla hassas hale gelebileceği ifade edilmiştir. Bunun sonucunda davranışsal, otonomik, endokrin ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarının düzensiz hale gelmesinde kolaylaştırıcı etmen olabileceği öngörülmüştür (59).

Kronik stres verileri, hormonal disfonksiyon beraberinde limbik sistemde de probleme neden olmaktadır. Tedavide kullanılan Prokainin santral alanda modülatör etkinliği araştırılmış ve Prokainin Limbik sistemin stres ekseninde anti-depresif ve psiko-analeptik etkinlik sergilediği bildirilmiştir. Prokainin farmakolojik yüksek çözünürlük oranı, kısa yarılanma ömrü ve plazma estrazları tarafından yıkılması sayesinde kapiller perfüzyon üzerine olan olumlu etkileri, enflamasyonun inhibisyonu, anti-oksidatif ve yağlanmayı azaltıcı etkinliği yer alır. Diğer tüm anestetik ilaçların aksine, damar ve kılcal damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bu terapiyle özellikle enflamasyon ve ağrı durumunda perfüzyonu bozulmuş dokulara ulaşmak ve en uygun şekilde etkide bulunmak mümkündür. Kısa süreli anestezi sonucuyla voltaj bağlı sodyum kanallarının blokajının yanı sıra, Prokainin hücre membran yapısını, aksiyon potansiyeli üzerine olan ve ECM üzerindeki etkileri ve sempatolitik etkinliği de önemlidir (10,60,61).

Kronik Yorgunluk hastalarında etkili tedavi stratejileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, halihazırda hastalığın yönetimi ve tedavisi için tam olarak yararlı bir müdahale bulunmadığı ifade edilmektedir (5,6,62).

Ergen hastalarda yapılan 4,5 yıl süren bir takip çalışmasında, hastaların %25'inin tam iyileşmeye yakın olduğu ve

%31'inin kısmi iyileşme gösterdiği bulunmuştur (63). Yapılan bir prevalans çalışmasında 6 aylık takip süresi ile izlenen hastaların %18'inde tam iyileşme görülürken %37,5 hastada kısmi rahatlama olduğu bildirilmiştir (64).

Bizim hasta grubumuzda 2 aylık süre sonunda Chalder Yorgunluk Skalasına göre yapılan değerlendirmede 10 hastanın kronik yorgunluk limitleri dışında kaldığı belirlenmiştir. 9 hastanın verilerinde ise iyileşme olmasına rağmen ölçüm değerleri kronik yorgunluk ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların Reviquant ile yapılan başlangıç ve kontrol ölçümlerinde iyileşme verileri uyumlu bulunmuştur. Sonuçlarımız yapılan çalışmalar ile benzerdir. Gill ve arkadaşlarının toplam iyilik oranı %56 (%25 ve %31), Flo ve Chalder'ın kognitif davranışsal terapi uygulanan ve çoklu skora sisteminin kullanıldığı 140 hasta üzerinde yapılan prevalans çalışmasında %55,5 (%18 ve %37,5) olarak tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızdaki iyilik oranı %52,6 olarak bulunmuştur. Takip süresi bakımından her iki çalışmadan daha kısa bir zamanda benzer sonuçlara ulaşılması bir avantaj olarak değerlendirilmiştir.

Hasta sonuçlarımızda Chalder skalasına göre, mental iyileşme oranı fiziksel skorlara göre daha iyi bulunmuştur. Bağırsak florası düzenlenmesi, nöralterapi ve hormonal aks tedavisinin sağladığı regülasyonun bu sonucu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca Reviquant (HRV) ile yapılan ölçümlerde regülasyon kapasitesindeki artışın da belirgin derecede yüksek olduğu ve hastaların iyilik halinin Reviquant- Chalder Skalası ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Bütün hastalarda başlangıç ölçüm skorlarının total 33 puan üzerinden ortalama 26,47 puan ile kronik yorgunluk limiti olarak belirlenen 19 puan ve üzerinde yer aldığı görülmüştür. Kontrol ölçümünde 19 puan ve üzerinde bulunan toplam 9 hastanın başlangıç ortalama skoru 29,1 olarak bulunmuştur. Bu değer Chalder Skalasına göre yüksek anlamlılık taşımaktadır. Kontrol ölçümlerinde 9 puandan daha az bir gerileme saptanan bu 9 hastanın ortalama kontrol değeri ise 21,2 ile kronik yorgunluk limitleri içinde bulunmuştur.

Hastaların başlangıç Reviquant ölçüm ortalaması %7,63 ile regülasyon donukluğu gösterirken, iyileşme yanıtı gösteren 11 hastada ortalama değer %36, kronik yorgunluk verileri devam eden hastalarda ise %20,77 oranı tespit edilmiştir. Chalder Skalasına göre kronik yorgunluğu devam eden hastalarda klinik ortama yansımayan iyilik halinin bulunması biyoregülasyon verilerinin olumlu süreçte olduğunu göstermektedir. Bu hastaların tedavi ve takip süreçleri devam etmektedir.

Nöralterapi biyoregülatif tedavilerde nöro-immun yanıtı üzerine olan düzenleyici etkileri bulunan bütünsel bir tedavi yöntemidir. Temel tedavi prensibi Nörovegetatif Regülasyon üzerine kurulmuştur.

Nöralterapinin biyoregülasyon tedavilerindeki etkinliği lokal anesteziyle açıklanabilir; ağrı yolları (özellikle ağrı hafızasını oluşturan WDR nöronları üzerinde olan etkileri), nörojenik inflamasyon, kronik inflamasyon sürecinin ortaya çıkardığı bozucu odak/alan kavramı ve kronik ağrı sendrom-

larında karşımıza çıkan santral ağrı hafızası oluşturan yapılar üzerindeki düzenleyici etkileri bulunmaktadır (66-69).

Nörovegetatif sistemin temel fonksiyonu, humoral, sellüler, nöral ve hormonal düzenleyici mekanizmaların birbiriyle olan bağlantılarını kurarak, bunların sistemdeki reaksiyonlara katılmalarını sağlamaktır. Nöralterapi uygulamaları, sadece nörovegetatif sistemdeki düzensizliği ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda humoral, sellüler, nöral ve hormonal düzenleyici mekanizmaların regülasyonunu da sağlar (9,10,70,71)

Hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun bulunmaması, hastaların farklı komorbid rahatsızlıklarının olması ve takip süresinin kısa olması çalışmanın limitasyonları olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç

Bu sonuçlara göre kronik yorgunluk hastalarında Nöralterapi ve Regülasyon yaklaşımının kısa süre içinde olumlu verilere ulaşmasının anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi sürecinin etkinliğinin, bu alanda kabul gören Chalder Skalası ile belirlenmesinin, hastalar açısından ve bu dirençli tablo ile mücadele eden hekimler için yüz güldürücü olduğu kanaatindeyiz. Hasta sayısının fazla olduğu geniş serili, takip süreleri uzun ve kontrollü çalışmalar ile desteklenmesinin daha uygun sonuçlar oluşturacağını öngörmekteyiz.

Kaynaklar

1. Van Geelen, S. M. et al. Personality and chronic fatigue syndrome: Methodological and conceptual issues. *Clinical Psychology Review* (2007), doi: 10.1016/j.cpr.2007.01.010.
2. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160:221-36)
3. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-59).
4. Solomon L, Reeves WC. Factors influencing the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2241-45.
5. Whiting, P., Bagnall, A., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D., & Ramirez, G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 286, 1360-1368.2001.
6. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:485272.
7. Badtke G, Mudra J. *Neuraltherapie-Lehrbuch und Atlas*. Berlin: Ullstein-Mosby, 1994.
8. Barop H. Gutachten über Procain zur Anwendung in der Neuraltherapie nach Huneke. Gutachten, eingereicht dem Bundesgesundheitsamt Berlin als Beitrag für die Erstellung der Procain-Monographie. 1991.
9. Barop H. *Lehrbuch und Atlas der Neuraltherapie nach Huneke*. Stuttgart: Hippokrates, 1996.
10. Fischer L. *Neuraltherapie nach Huneke. Grundlagen, Technik, praktische Anwendung*. 2. A. Stuttgart: Hippokrates, 2001.
11. Nazlıkul, H.: Nöralterapi – Nobel Kitabevi 2010 İstanbul.
12. Becker A. Die kombinierte Störfeld-Segmentbehandlung in der Neuraltherapie nach Huneke. *Erfahrungsheilkunde* 1978;1: 12-5.
13. Bergsmann O. Grundsystem, Regulation und Regulationsstörung in der Praxis der Rehabilitation. In: Pischinger A. Hrsg. *Das System der Grundregulation*. 8. A. Heidelberg: Haug, 1990.
14. Dr. E. Biesinger, A. Reißhauer, PD Dr. B. Mazurek, Die Rolle der Halswirbelsäule und des Kiefergelenks bei Tinnitus- Der sog. somatosensorische Tinnitus (SST) Quelle: Springer Medizin Verlag (2008) DOI: 10.1007/s00106-008-1721-2.

15. Dosch P. Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke. 14. A. Heidelberg: Haug, 1995.
16. Nazlıkul, H.: Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon (Komplementär und Regulationsmedizin). S6-9 Barnat 5/2006.
17. Nazlıkul, H.: Neuraltherapie Naturheilverfahren, Regulationsverfahren und Herdgeschehen Dissertation im Rahmen des postgradualen Universitätslehrganges für Ganzheitsmedizin –Regulationsmedizin von PD. Dr. med. Hüseyin Nazlıkul.2010.
18. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A prospective primary care study. [Article] American Journal of Public Health. 1997;87(9):1449–1455. doi: 10.2105/AJPH.87.9.1449
19. Martin A, Chalder T, Rief W, Braehler E. The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: A general population survey. Journal of Psychosomatic Research. 2007;63(2):147–156. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.05.007.
20. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. J Psychosom Res 2010; 69: 17–22.
21. Morriss RK, Wearden AJ, Mullis R. Exploring the validity of the Chalder Fatigue Scale in chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 1998; 45:411–417.
22. Tanaka M, Fukuda S, Mizuno K, Imai-Matsumura K, Jodoi T, Kawatani J, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Chalder Fatigue Scale among youth in Japan. Psychological Reports. 2008;103(3):682–690. doi: 10.2466/pr0.103.3.682-690.
23. Van Den Eede F, Moorkens G, Van Houdenhove B, Cosyns P, Claes S, J: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Chronic Fatigue Syndrome. Neuropsychobiology 2007; 55:112-120. doi: 10.1159/000104468.
24. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res 2002; 53:865-71.
25. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome Rheumatic Disease Clinics of North America Volume 26, Issue 4, 1, 989-1002, 2000.
26. Tomas C, Newton J, and Watson S. A Review of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Chronic Fatigue Syndrome. ISRN Neuroscience, Volume, 784520, 1-8, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/784520>.
27. Cleare AJ The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2004 Mar;15(2):55-9. DOI: 10.1016/j.tem.2003.12.002.
28. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Mol Psychiatry 2002; 7:254-75.
29. Ehler U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Biol Psychol 2001; 57:141-52.
30. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. Brain Res 2000;886(1-2):172-189
31. McEwen BS. The neurobiology and neuroendocrinology of stress. Implications for Post-traumatic stress disorder from a basic science perspective. Psychiatr Clin North Am 2002; 25:469-94.
32. Demitrack, M., Dale, J., Straus, S., Lawe, L., Listwak, S. J., Kruesi, M. J., et al. (1991). Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 73, 1224–1234.
33. Kavelaars, A.M. A. A., Kuis, W., Knook, L. M. E., Sinnema, G., & Heijnen, C. J. (2000). Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85, 692–696.
34. Segal, T. Y., Hindmarsh, P. C., & Viner, R. M. (2005). Disturbed adrenal function in adolescents with chronic fatigue syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 18, 295–301.
35. Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. Histol Histopathol 2002; 17:273-88.
36. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. Trends Neurosci 2001; 24:450-5.
37. Aaron, L. A., & Buchwald, D. (2001). A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Annals of Internal Medicine, 134, 868–881.
38. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M: Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50:265-82.
39. M.W. Hollman; Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics; Curr Opin Anaesthesiol, 2001,14:741-74.
40. Hanenkampf K, Theilmeier G, Van Aken HK, Hoenemann CW, The Effects of Local Anesthetics on Perioperative Coagulation, Inflammation, and Microcirculation. Anesth Analg 2002; 94:1441–7.
41. Koplowitz P, Devor M Dilute lidocaine suppresses ectopic neuropathic discharge in dorsal root ganglia without blocking axonal propagation: a new approach to selective pain control. Pain,159 (2018) 1244–1256.
42. Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety, Pain, 159 (2018) 1696–1704.
43. Bicket MC, Steven P. Cohen SP. Lidocaine infusions and preventative analgesia: can the answer to our prayers be hiding right under our noses? Pain 159 (2018) 1677–1678.
44. Barop H. Lehrbuch und Atlas der Neuraltherapie nach Huneke. Stuttgart: Hippokrates, 1996.
45. Bergsmann O. Grundsystem, Regulation und Regulationsstörung in der Praxis der Rehabilitation. In: Pischinger A. Hrsg. Das System der Grundregulation. 8. A. Heidelberg: Haug, 1990.
46. Teague HL et al, Unraveling Vascular Inflammation. From Immunology to Imaging. JACC Vol. 70, No. 11, 2017.
47. Liao CD, Tsao JY, Liou TH, Chen HC, Rau CL. Efficacy of Noninvasive Stellate Ganglion Blockade Performed Using Physical Agent Modalities in Patients with Sympathetic Hyperactivity-Associated Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Dec 2;11(12): e0167476. doi: 10.1371/journal.pone.0167476. eCollection 2016. Review. PMID: 27911934.
48. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T 2003 Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Archives of Dermatology 139: 1479-88.
49. Bellinger DL, Lorton D.: Sympathetic Nerve Hyperactivity in the Spleen: Causal for Nonpathogenic-Driven Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs)? Int J Mol Sci. 2018 Apr 13;19(4): pii: E1188. doi: 10.3390/ijms19041188. Review. PMID: 29652832.
50. Zegarska B, Lelinska A, Tyrakowski T 2006 Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation. Pharmacological reports: PR 58: 13-21.
51. Ene S. Faces of fatigue: ethical considerations on the treatment of chronic fatigue syndrome. AJOB Neurosci. 2013;4(3):22–26.
52. Gotts ZM, Ellis JG, Deary V, Barclay N, Newton JL. The association between daytime napping and cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. PLoS One. 2015;10(1):00117136.
53. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. Lancet. 2011;377(9768):823–836.
54. Pemberton S, Cox DL. Experiences of daily activity in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and their implications for rehabilitation programmes. Disabil Rehabil. 2014;36(21): 1790–1797.
55. Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). J Psychosom Res 2004; 56:445-8.
56. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. J of Neurological Science. Volume 179, Issues 1–2, 1 October 2000, Pages 34-42.
57. Vercoulen JH, Bazelmans E, Swanink CM et al. Evaluating neuropsychological impairment in chronic fatigue syndrome. J Clin Exp Neuropsychol 1998; 20:144-56.
58. Toussaint LL Whipple MO, Abboud LL et al. A Mind-Body Technique for Symptoms Related to Fibromyalgia and Chronic Fatigue. Explore, Volume 8, Issue 2, March–April 2012, Pages 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2011.12.003>
59. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. The American J of Medicine. Volume 105, Issue 3, Supplement 1, 28 September 1998, Pages 74S-82S.
60. Reuter URM, Oettmeier R and Nazlıkul H (2017) Procaine and Procaine-Base-Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use. Clin Res Open Access 4(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2469-6714.127>.
61. Liao CD, Tsao JY, Liou TH, Chen HC, Rau CL. Efficacy of Noninvasive Stellate Ganglion Blockade Performed Using Physical Agent Modalities in Patients with Sympathetic Hyperactivity-Associated Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Dec 2;11(12): e0167476. doi: 10.1371/journal.pone.0167476. eCollection 2016. Review. PMID: 27911934.
62. Whiting, P., Bagnall, A., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D., & Ramirez, G. Interventions for the treatment and management of chronic

- fatigue syndrome: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 286, 1360–1368.2001.
63. Gill, A. C., Dosen, A., & Ziegler, J. B. (2004). Chronic fatigue syndrome in adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 158, 225–229.
64. E. Flo, T. Chalder. Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice/ *Behaviour Research and Therapy* 63 (2014) 1-8.
65. Jänig W, Baron R. Pathophysiologie des Schmerzes. In: Fischer L, Peucker E (Hrsg.). *Lehrbuch Integrative Schmerztherapie*. Stuttgart: Haug; 2011.
66. Jänig W. *The integrative action of the autonomic nervous system*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
67. Fischer, L: *Neuraltherapie nach Huneke* 2004 HD.
68. Herget, F, H, Nazlikul, H.: „Neurophysiologie und Neuropharmakologie der Schmerzmatrix “S. 56 ff in Abstractband Deutscher Schmerztag 1998.
69. Weinschenk, S: *Neuraltherapie – Therapie mit LA*, Springer Verlag 2010
70. Tamam Y, Özdemir HH, Gedik A, Tamam C, Nazlikul H.: Efficacy of peripheral lidocaine application (neural therapy) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn*. 2017 Sep;36(7):1832-1838. doi: 10.1002/nau.23191. Epub 2017 Jan 13.PMID: 28084625.
71. Nazlikul, H: *Dissertation (Doktor medicinae) im Rahmen des postgraduale nUniversitätslehrganges für Ganzheitsmedizin –Regulationsmedizin “Neuraltherapie Naturheilverfahren, Regulationsverfahren und Herdgeschehen”* von PD. Dr. med. Hüseyin Nazlikul 2010 Die Medizinische Fakultät Charité.